

· 系统综述/Meta 分析 ·

宫颈癌发病风险预测模型的系统综述

贺冰洁¹ 陈晔焯¹ 刘立立¹ 朱海艳² 程昊哲² 张翌玺² 王胜锋¹ 詹思延¹¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 100191; ²北京大学公共卫生学院 100191

贺冰洁和陈晔焯对本文有同等贡献

通信作者:王胜锋, Email: shengfeng1984@126.com; 詹思延, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 系统评价宫颈癌发病风险预测模型的现况,为实践工作选择最合适的模型提供证据,指导宫颈癌筛查。**方法** 以宫颈癌和风险预测模型相关的两组中英文关键词,分别检索中国知网、万方数据知识服务平台及PubMed、Embase、Cochrane Library,筛选截至2019年11月21日发表构建或验证宫颈癌发病模型相关文献。根据CHARMS清单制定提取表,以PROBAST工具评估偏倚风险。**结果** 共纳入12篇文献,涉及15个模型,其中5个模型在中国构建。预测结局包含从宫颈癌前病变到癌症发生的多个阶段宫颈涂片异常(1)、CIN的发生或复发(9)、宫颈癌发生(5)。使用较多的预测因素为HPV感染(12)、年龄(7)、吸烟(5)和文化程度(5)。有2个模型采用机器学习建模。模型表现上,区分度范围为0.53~0.87,而校准度只有2个模型正确评价。仅2个模型在中国台湾地区利用不同时间段的人群进行了外部验证。偏倚风险评价发现所有模型均为高风险,尤其分析领域,问题集中在缺失数据处理不当(13)、模型表现评价不完整(13)、内部验证使用不当(12)和样本量不足(11)。另外,预测因素和结局测量不一致(8)、结局测量盲法使用情况未报告(8)的问题较突出。相对而言,Rothberg等(2018)的模型质量较高。**结论** 宫颈癌发病风险预测模型有一定数量但质量较差,亟须提高预测因素与结局的测量以及缺失数据处理和模型表现评价等统计分析细节,对现有模型进行外部验证,以更好地指导筛查。

【关键词】 宫颈癌; 预测模型; 危险因素; 偏倚风险; 系统综述**基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1311704);大气重污染成因与治理攻关项目(DQGG0404);中央高校基本科研业务费资助**The risk prediction models for occurrence of cervical cancer: a systematic review**He Bingjie¹, Chen Weiye¹, Liu Lili¹, Zhu Haiyan², Cheng Haozhe², Zhang Yixi², Wang Shengfeng¹, Zhan Siyan¹¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

He Bingjie and Chen Weiye contributed equally to the article

Corresponding authors: Wang Shengfeng, Email: shengfeng1984@126.com; Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To systematically summarize and assess risk prediction models for occurrence of cervical cancer and to provide evidence for selecting the most reliable model for practice, and guide cervical cancer screening. **Methods** Two groups of keywords related to cervical cancer and risk prediction model were searched on Chinese databases (CNKI, and Wanfang) and English databases (PubMed, Embase, and Cochrane Library). Original articles that developed or validated risk prediction models and published before November 21, 2019, were selected. Information form was created based on the CHARMS checklist. The PROBAST was used to assess the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200806-01031

收稿日期 2020-08-06 本文编辑 李银鸽

引用本文:贺冰洁,陈晔焯,刘立立,等.宫颈癌发病风险预测模型的系统综述[J].中华流行病学杂志,2021,42(10):1855-1862. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200806-01031.



risk of bias. **Results** 12 eligible articles were identified, describing 15 prediction models, of which five were established in China. The predicted outcomes included multiple stages from cervical precancerous lesions to cancer occurrence, *i.e.*, abnormal Pap smear (1), occurrence or recurrence of CIN (9), and occurrence of cervical cancer (5), *etc.* The most frequently used predictors were HPV infection (12), age (7), smoking (5), and education (5). There were two models using machine learning to develop models. In terms of model performance, the discrimination ranged from 0.53 to 0.87, while only two models assessed the calibration correctly. Only two models were externally validated in Taiwan of China, using people in different periods. All of the models were at high risk of bias, especially in the analysis domain. The problems were concentrated in the improper handling of missing data (13), preliminary evaluation of model performance (13), improper use of internal validation (12), and insufficient sample size (11). In addition, the problems of inconsistency measurements of predictors and outcomes (8) and the flawed report of the use of blindness for outcome measures (8) were also severe. Compared with the other models, the Rothberg (2018) model had relatively high quality. **Conclusions** There are a certain number of cervical cancer risk prediction models, but the quality is poor. It is urgent to improve the measurement of predictors and outcomes, the statistical analysis details such as handling missing data and evaluation of model performance and externally validate existing models to better guide screening.

【Key words】 Cervical cancer; Predictive model; Risk factor; Risk of bias; Systematic review

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2018YFC1311704); National Research Program for Key Issues in Air Pollution Control (DQGG0404); Fundamental Research Funds for the Central Universities

宫颈癌是女性癌症死亡的主要原因之一,是影响全球女性健康的第四大常见恶性肿瘤,尤其是发展中国家和地区^[1]。在 2018 年,全球约有 57 万新发病例,有超过 31 万例患者死于宫颈癌,占全球女性癌症死亡的 7.5%^[2-3]。在我国,宫颈癌发病人数约占全球的 18.6%,死亡人数约占 15.5%,防控形势依然严峻^[4]。

随着研究的深入,许多与宫颈癌发病有关的危险因素被发现,特别是 HPV 的致病作用^[5-7]。许多发达国家已开展了包括 HPV 疫苗接种、筛查等项目并取得了显著的成果^[8]。我国相应工作也在稳步推进中,但不同地区差距仍较大^[4,9]。许多资源较匮乏的国家和地区也难以做到全民负担^[3,10]。风险预测模型可组合多个危险因素,来预测个体宫颈癌及癌前病变发生和发展的风险^[11-13],及早识别高危人群,可以更好地指导筛查,对宫颈癌的防控具有重要意义。近年来,基于 HPV 感染、人口学特征等因素,国内外已构建了多个宫颈癌发病风险预测模型。然而,尚无研究对这些模型进行梳理,也未见研究对模型质量开展系统评价,一定程度阻碍了预测模型真正服务于个体决策。临床医生忙于医务,难以全面搜索并识别可靠的预测模型,亟需系统权威的证据总结;普通公众对自己的发病风险缺乏判断能力,可靠的预测模型对于健康行为的指导至关重要^[14]。因此,本研究以系统综述的方法,对

宫颈癌发病风险预测模型进行系统总结和质量评价,以期为卫生保健人员、指南政策制定者和普通公众等人群选择最合适的宫颈癌预测模型提供证据参考,并为未来预测模型构建工作提供方法学指导,也为其他领域的模型开发提供借鉴。

资料与方法

1. 文献检索:参考既往研究,以“宫颈癌”“宫颈肿瘤”“风险”“危险”“预测”“预警”“评估”“评价”“模型”“评分”为中文检索词^[15],以“predict*”“progn*”“risk score”“risk calculation”“risk assessment”“c statistic”“discrimination”“calibration”“AUC”“area under the curve”“area under the receiver operator characteristic curve”“cervical”“cervix”“cancer”“carcinoma”“neoplasm”“tumor*”为英文检索词^[16],分别系统检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台及 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库,检索时间截至 2019 年 11 月 21 日。

2. 纳入排除标准:纳入标准:①研究目的为构建、更新或验证风险预测模型;②预测结局为宫颈癌或癌前病变的发生;③研究对象为人。排除标准:①会议摘要、信件等非正式发表的文献,或综述、述评等非原始研究;②单因素研究;③方法学研

究;④诊断模型;⑤患者预后模型;⑥文章语言非中文或英文,或无法获取全文。

3. 信息提取:根据 CHARMS 清单制定提取表进行信息提取,提取的条目主要包括数据来源、研究对象、预测结局、预测因素、模型构建、表现和评价等^[17]。另外,还提取了出版年份、研究目的(构建或验证或两者皆有)等基本信息。

4. 偏倚风险评价:使用 PROBAST 工具评估纳入研究中每个模型构建和验证的偏倚风险^[14,18]。偏倚风险的评估涉及 4 个领域:研究对象、预测因素、结局、分析,共 20 个信号问题。根据 PROBAST 提供的指导,每个问题可回答为“是”“可能是”“不是”“可能不是”或“未提供信息”,进而对每个领域的偏倚风险做出判断,分为“高”“低”或“不清楚”。当所有领域都被判为低风险时,模型整体的偏倚为低风险;只要有一个领域被判为高风险,整体偏倚归类为高风险。

5. 质量控制与数据分析:所有文献筛选、信息提取和偏倚风险评价均由两位经过培训的研究者平行完成,若遇不一致,由小组讨论决定。数据分析以描述性分析为主,连续变量报告 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$,分类变量报告频数(百分比)。使用 Endnote X9 软件进行文献管理,Stata 15.0 软件进行统计学分析。

结 果

1. 纳入文献的基本情况:各数据库共检索到相关英文文献 45 816 篇,中文文献 1 487 篇,筛选后共纳入 11 篇英文文献和 1 篇中文文献(图 1)。12 篇文献共构建了 15 个模型,人群来源包括美洲地区($n=3, 20.00\%$)、欧洲地区($n=4, 26.67\%$)和亚洲地区($n=8, 53.33\%$),其中 5 个(33.33%)来源于中国。只有 2 个基于中国人群的模型进行了外部验证。模型构建人群的样本量($M=460; P_{25}, P_{75}: 242, 1 503$)和发生结局人数($M=84; P_{25}, P_{75}: 59, 173$)在各个模型间差异均较大。所有模型都是基于回顾性数据构建的,其中有 8 个(53.33%)模型使用了病例对照研究,7 个(46.67%)使用了回顾性队列研究。

2. 预测模型构建及验证情况:纳入的 15 个预测模型中,其预测结局包含了从癌前病变到癌症发生的多个阶段,包括宫颈涂片检查异常(Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ级)($n=1, 6.67\%$)、宫颈上皮内瘤变(CIN)的发生或

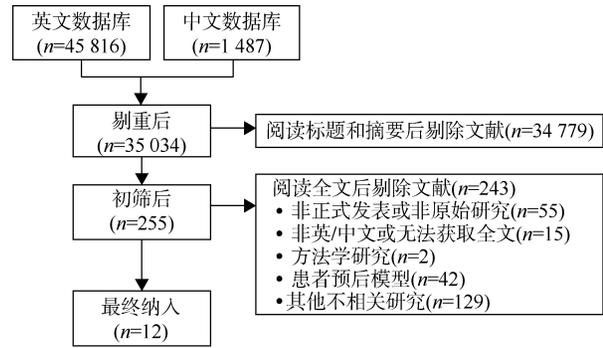


图 1 文献筛选流程图

复发 ($n=9, 60.00\%$) 以及宫颈癌的发生 ($n=5, 33.33\%$) (表 1)。预测因素使用频率排在前 5 位的是 HPV 感染 ($n=12, 80.00\%$)、年龄 ($n=7, 46.67\%$)、吸烟 ($n=5, 33.33\%$)、文化程度 ($n=5, 33.33\%$) 和宫颈涂片或活检结果 ($n=4, 26.67\%$) (图 2)。

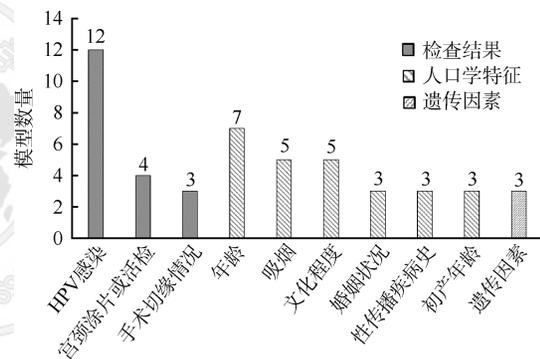


图 2 宫颈癌发病风险预测模型预测因素使用情况

纳入的模型也应用了多种模型构建方法,其中最常用的是 logistic 回归分析 ($n=9, 60.00\%$),其次是 Cox 比例风险回归 ($n=3, 20.00\%$)、机器学习 ($n=2, 13.33\%$) 和判别分析 ($n=1, 6.67\%$)。86.67% 的模型报告了最终模型的呈现,只有 10 个(66.67%)模型报告了完整的回归方程;最常用的模型呈现方式是加和评分 ($n=5, 33.33\%$) 和回归方程 ($n=5, 33.33\%$),其次是列线图 ($n=2, 13.33\%$),还有 1 个(6.67%)提供了基于网页的预测应用程序(表 2)。80.00% 的模型没有报告有无缺失值及处理方式,剩余模型使用了多重填补 ($n=2, 13.33\%$) 和全分析集 ($n=1, 6.67\%$)。46.67% 的模型没有进行内部验证,进行内部验证的模型中使用最多的是分割样本法 ($n=5, 33.33\%$),另外还包括 bootstrap ($n=2, 13.33\%$) 和交叉验证 ($n=1, 6.67\%$)。模型表现方面,只有 9 个(60.00%)模型提供了区分度的测量,报告了曲线下面积或 C 统计量,其范围是 0.53~0.87;校准度仅在 2 个(13.33%)模型中正确使用校

表 1 纳入的宫颈癌发病风险预测模型的基本信息

模型	人群来源	预测结局	研究对象数量	发生结局数量	缺失值存在及处理	区分度	校准度	内部验证	建模方法
Patil(2006) ^[19]	印度	宫颈癌发病	460	230	NI	无	无	无	logistic 回归
邱小萍(2010) ^[20]	中国	宫颈癌发病	155	45	NI	无	无	分割样本法	判别分析
Charlton(2013) ^[21]	美国	CIN2/3、原位腺癌发病	536	NI	全分析集	0.53	H-L test	分割样本法	logistic 回归
Indarti(2013) ^[22]	印度	CIN 进展	74	55	NI	无	无	无	logistic 回归
Andrade(2014) ^[23]	巴西	CIN 2 年无病生存期	242	43	NI	0.791	无	无	Cox 比例风险回归
Hu(2014)1 ^[24]	中国	宫颈癌发病	255	63	NI	无	无	分割样本法	logistic 回归
Hu(2014)2 ^[24]	中国	宫颈癌发病	255	63	NI	无	无	分割样本法	机器学习
Kahng(2015) ^[25]	韩国	宫颈癌发病	731	345	NI	无	无	交叉验证	机器学习
Lee(2015)1 ^[26]	中国	CIN1 发病	1 523	116	NI	0.751	无	无	logistic 回归
Lee(2015)2 ^[26]	中国	CIN2+发病	1 523	83	NI	0.866	无	无	logistic 回归
Vukovic(2015) ^[27]	塞尔维亚	宫颈涂片检查异常	350	NI	NI	0.808	H-L test	分割样本法	logistic 回归
Koeneman(2017) ^[28]	荷兰	CIN2 消退	129	91	多重填补	0.692	校准图和 H-L test	bootstrap	logistic 回归
Rothberg(2018) ^[29]	美国	CIN2+发病	99 319	784	多重填补	0.81	校准图	bootstrap	logistic 回归
Bogani(2019)1 ^[30]	意大利	CIN2+持续/复发	1 503	84	NI	0.755	无	无	Cox 比例风险回归
Bogani(2019)2 ^[30]	意大利	CIN2+持续/复发	1 503	84	NI	0.711	无	无	Cox 比例风险回归

注：“该模型有外部验证；CIN：宫颈上皮内瘤变；NI：未提供信息

表 2 纳入的宫颈癌发病风险预测模型的模型报告

模型	模型呈现	模型报告
Patil(2006)	加和评分	评分：文盲(13)+生殖器卫生不良(10)+婚姻生活>25年(7)+多胎产>3(7)+初潮年龄<13岁(5)
邱小萍(2010)	模型方程	对照组： $-32.043 + 0.048 \times x_1 + 3.368 \times x_2 + 2.599 \times x_3 + 1.780 \times x_4 + 4.501 \times x_5$ 癌组： $-50.309 + 13.952 \times x_1 + 4.924 \times x_2 + 3.731 \times x_3 + 1.665 \times x_4 + 6.022 \times x_5$ x1:HPV 感染;x2:妇女文化程度;x3:配偶文化程度;x4:初产年龄;x5:遗传因素
Charlton(2013)	模型方程	方程： $-0.002 \times \text{年龄} + 0.39 \times \text{吸烟} + 0.41 \times \text{目前使用口服避孕药} + 1.12 \times \text{HPV 感染阳性} + 0.69 \times \text{HPV 感染未检测/结果未知} + 0.89 \times \text{异常的巴氏检查或活检结果} - 0.08 \times \text{无巴氏检查或活检/结果未知} - 0.28 \times \text{参照巴氏检查结果非典型鳞状上皮细胞}$
Indarti(2013)	加和评分	评分：生存素≥70(40)+高危型 HPV 感染(50)+性伴≥2个(31)+年龄<41岁(23)+文化程度≥13年(3)+口服避孕药使用(17)
Andrade(2014)	加和评分	评分：HPV16 阳性(3)+手术切缘阳性(3)+吸烟(2)+年龄>45岁(1)
Hu(2014)1	模型方程	方程： $2.032 \times \text{HPV 感染} + 0.854 \times \text{遗传基因} + 0.710 \times \text{妇女文化程度} + 1.345 \times \text{配偶文化程度} - 0.380 \times \text{初产年龄} - 1.174$
Hu(2014)2	未报告	纳入的预测因素：HPV 感染、遗传基因、妇女文化程度、配偶文化程度、初产年龄
Kahng(2015)	网页应用程序	纳入的预测因素：巴氏检查结果、HPV16、HPV35、HPV52
Lee(2015)1	加和评分	评分：年龄<31岁(1)+未婚或离婚/≥2个伴侣(1)+高危 HPV DNA 负载<10(1)+高危 HPV DNA 负载≥10(2)
Lee(2015)2	加和评分	评分：年龄>40岁(2)+吸烟≥11包/年(2)+成年后被动吸烟≥20支/d(1)+初次性行为年龄≤22岁+高危 HPV DNA 负载<10(2)+高危 HPV DNA 负载≥10(4)
Vukovic(2015)	模型方程	方程： $1.297 \times \text{多胎产} + 1.522 \times \text{性伴数量大于 4} + 1.398 \times \text{性传播疾病史} + 1.637 \times \text{初次性行为年龄} < 18(\text{岁})$
Koeneman(2017)	模型方程	方程： $0.928 - 0.677 \times \text{吸烟} + 1.237 \times \text{CIN2 诊断前巴氏检查 1 级或 2 级} + 0.881 \times \text{同一活检中伴 CIN 1} - 0.752 \times \text{多于 1 个活检部位含 CIN 2}$
Rothberg(2018)	未报告	纳入的预测因素：年龄、种族、婚姻状况、医疗保险种类、吸烟状况、收入、HPV 感染
Bogani(2019)1	列线图	纳入的预测因素：年龄、HIV 感染、HPV 感染(是、否)、HPV 亚型(16/18,其他)、CIN3、手术切缘阳性、HPV 持续感染
Bogani(2019)2	列线图	纳入的预测因素：HIV 感染、HPV 亚型(58,68,31,59,52,39,56,51,18,16,35,33,45)、手术切缘阳性、HPV 持续感染

注：CIN：宫颈上皮内瘤变

准图进行了评价,还有 2 个(13.33%)模型仅进行了 Hosmer-Lemeshow 检验。

2 个外部验证由构建模型的相同研究者利用不同时间段的人群进行。外部验证使用了前瞻性的数据,报告了区分度和分类指标结果,但没有评价校准度,且基线人数只有 967 人,随访时间为 5 年,导致发生结局的数量只有 16 和 6 人。

3. 偏倚风险评价:15 个模型构建中,分别有 6(40.00%)、5(33.33%)、5(33.33%)和 0(0.00%)个模型在研究对象、预测因素、结局和分析领域被评为低风险(图 3,表 3)。前 3 个领域的主要问题分别为:研究设计不恰当(采用病例对照研究)($n=8$, 53.33%);预测因素的测量不一致($n=8$, 53.33%);结局的测量不一致($n=8$, 53.33%)以及没有报告盲法的使用情况($n=8$, 53.33%)。统计分析领域问题最严重,主要集中在样本量不足($n=11$, 73.33%)、内部验证使用不当($n=12$, 80.00%)、缺失数据处理不当($n=13$, 86.67%)和模型表现评价不完整($n=13$, 86.67%)。相对而言,Rothberg 等^[29]的模型质量较高,模型表现较好。就 2 次外部验证而言,在后 3 个领域均为高风险,主要原因是预测因素、结局的测量不一致,以及样本量不足、模型表现评价不完整(表 3)。

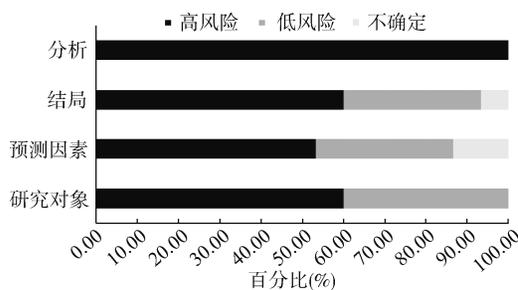


图 3 模型构建偏倚风险评价结果

讨 论

本系统综述对 15 个宫颈癌发病风险预测模型进行了梳理和分析。这些模型的预测结局包含宫颈涂片异常(1)、CIN(9)和宫颈癌发生(5)多个阶段,结合了 HPV 感染(12)等检查结果、年龄(7)和吸烟(5)等人口学特征以及遗传因素(3)作为预测因子。但所有模型都被评为高偏倚风险,许多方法学细节仍需研究者注意,还有 86.67% 的模型没有进行外部验证,均影响其进一步转化为实践工作。

宫颈癌发病预测模型可用于支持预防性生活

表 3 各模型构建和验证的偏倚风险评价结果

模型	研究对象	预测因素	结局	分析	总体偏倚风险
Patil (2006)	-	-	-	-	-
邱小萍(2010)	-	-	+	-	-
Charlton(2013)	+	+	+	-	-
Indarti(2013)	-	-	+	-	-
Andrade (2014)	+	-	-	-	-
Hu(2014)1	-	?	+	-	-
Hu(2014)2	-	?	+	-	-
Kahng(2015)	+	+	-	-	-
Lee(2015)1	-	-	-	-	-
Lee(2015)1 验证	+	-	-	-	-
Lee(2015)2	-	-	-	-	-
Lee(2015)2 验证	+	-	-	-	-
Vukovic (2015)	-	-	?	-	-
Koeneman(2017)	+	-	-	-	-
Rothberg(2018)	-	+	-	-	-
Bogani(2019)1	+	+	-	-	-
Bogani(2019)2	+	+	-	-	-

注:+:低风险;-:高风险;?:不确定

方式改变或监测、筛查策略等有关的决策制定,卫生保健人员和普通公众可以用其估计的风险指导临床干预和生活方式。模型的构建和使用越来越受到重视,如今针对宫颈癌发病的预测模型有一定数量,大部分在近 10 年内构建。研究人群中,超过一半的模型是在欧美地区构建的,另外有 1/3 的模型在中国人群构建。2000 年以来,宫颈癌发病率在全球发达国家均呈下降趋势,但宫颈癌防控仍需进一步推进;然而在中国发病率仍有上升趋势^[2,31],我国宫颈癌防控工作受到高度重视^[4]。另一方面,在发病率和死亡率最高的非洲地区和美拉尼西亚地区却没有模型构建或验证,可能源于资源和科研水平的差距^[2]。预测结局上,癌前病变到宫颈癌多个阶段的预测可提示不同阶段的防治策略,指导个体筛查方案。

预测因素中,HPV 感染和宫颈癌筛查的宫颈涂片检查或活检结果是非常重要的预测因子。HPV 感染已被确认是宫颈癌及癌前病变发生的必要因素,也是各国宫颈癌筛查指南中推荐检测的项目^[9,32]。我国已逐步在各省(市)开展了宫颈癌筛查服务,但各地覆盖率相差较大,2010 年的调查显示我国仅 1/5 的成年女性进行过宫颈涂片检查,这也再次强调了推广宫颈癌筛查的必要性,但随着我国防控工作的进展,HPV 检测等筛查项目的覆盖率将进一步扩大^[33]。另外,仅靠筛查结果也存在局限,

将 HPV 或细胞学筛检结果结合年龄、吸烟、文化程度等人口学指标一起构建风险预测模型,可以做出更准确的预测^[34-35],且不增加额外经济负担,这些预测因素的使用同样在本研究中得到证实。遗传因素的使用也是近年来预测模型的趋势,但由于本研究纳入模型的表现评价不完整、验证情况不一致,暂时无法评价不同种类预测因素的纳入对模型表现的改善。然而,在资源匮乏的国家和地区,复杂昂贵的筛查技术仍是不可及的,研究者们也在研发更为简单、经济且准确的方法,以缩小资源匮乏地区在宫颈癌防治方面的差距,也可扩大风险预测模型的使用范围^[36-37]。

本研究揭示了模型构建和验证过程中的一些方法学缺陷,这些缺陷同时也反映在偏倚风险的评估结果中,需要研究者在今后的模型构建和验证过程中重视。许多模型构建的研究在数据来源上就存在重要问题,本研究中超过半数的研究采用了病例对照设计,与同类综述的结果类似^[15,38],该设计由于预测因素与结局的测量时序关系以及对对照的选取等方面,易产生偏倚;其他模型也都使用了病例或筛查记录等回顾性研究数据,这些记录易于获取和使用,但应仔细考虑数据的质量问题。另外,样本量不足也是研究设计的重大缺陷;不到一半的模型有足够的样本量,且样本量的绝对数也比一些同类研究要小^[15,38]。足够的样本量是得到稳定而准确结果的前提,因此需要合理整合和应用医疗记录和队列等资源,扩大样本量。在研究的实施阶段,对于预测因素和结局准确、一致的测量以及测量中盲法的使用至关重要,尤其是在需要主观解释的变量测量中,否则很容易产生信息偏倚^[14],比如细胞学结果、活检病理结果的解读。最后,在统计学分析阶段存在多个细节问题:缺失数据问题上,除了应报告缺失数据的情况,同时要注意的是应采用填补等方法正确处理;此外,模型表现的评价不完整,校准度的评价缺失更严重,完整报告模型表现结果才能明确该模型的预测能力^[39];内部验证的使用情况也不理想,正确使用内部验证能提供对模型表现更为准确的估计和过拟合的调整^[14,40],然而使用了 bootstrap 或交叉验证等推荐方法的模型只有 20.00%,并且没有模型将其正确地用于模型构建的各个阶段,这表明应给予这个问题更多关注。另外,模型的呈现形式对模型的实际应用也至关重要,不仅要提供简明便捷的形式方便实践使用,如本综述纳入模型使用最多的加和评分,还应提供完

整的回归方程,以便实现对该模型的外部验证、更新和校准^[16,41]。

预测模型被广泛推荐使用之前,在外部人群中进行验证并证明模型的预测表现是非常重要的^[42]。在本研究纳入的模型中仅 2 个基于中国人群的进行了外部验证,但存在较多方法学问题,例如样本量不足和模型表现评价不完整,因此不仅需要对外部模型做外部验证,更需要在验证过程中注意测量和统计分析细节。

相对而言,Rothberg 等^[29]的模型在已构建的预测模型中质量较高。该模型基于美国克利夫兰诊所健康系统数据库中的大样本预测了常规筛查人群中 CIN2+ 的发生风险,纳入的预测因素包括年龄、种族、吸烟状况、医疗保险种类、婚姻状况、收入和既往 HPV 检测结果。该模型采用多重填补处理缺失数据,使用 bootstrap 方法进行内部验证,模型表现评价得到 0.81 的 C 统计量和良好的校准度。但该模型尚未经过外部验证,还需进一步探索其在美国人群之外的表现和适用性。比如,在应用于中国人群时,预测因素中的种族、医疗保险种类以及收入的统计方式都需要进行调整。另一方面,由于本研究纳入模型的构建时间均在 PROBAST 发表之前,因此使用新的评价标准对既往研究进行评估可能过于严格,在详细的研究规范的指导下,未来研究质量可能会更好。

本研究是对宫颈癌发病风险预测模型进行全面概述的系统综述。针对宫颈癌发病这一临床结局现存在多个预测模型,卫生保健人员和普通公众难以选择,本研究对现有模型的系统评价描述了宫颈癌发病风险预测模型的现状,并推荐了质量较高的模型,为宫颈癌的预防、筛查方案的制定等方面提供了参考;另外对现有模型的质量评价和方法学总结,也为今后该领域更高质量模型的构建工作提供了一定的指导。但本研究仍存在一些局限性:只纳入了英文和中文文献,也未搜索灰色文献,但因此而遗漏的模型在数量上通常有限;由于研究对象和预测结局等方面的异质性,没有对不同研究的结果进行整合和定量分析。

综上所述,宫颈癌发病风险预测模型有一定数量,但所有模型都可能存在高偏倚风险,亟需提高研究设计的合理性,预测因素和结局的测量一致性,盲法的使用和报告,以及样本量、缺失数据处理、模型表现评价和内部验证等统计分析细节,还要对现有模型进行外部验证,以更好地指导筛查。

卫生保健人员和普通公众在实践筛选模型时也应注意模型构建的方法学细节质量和模型验证情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Small W, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis[J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2404-2412. DOI: 10.1002/cncr.30667.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [3] World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer[EB/OL]. (2020-11-11). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- [4] 张韶凯, 赵方辉, 乔友林. 中国宫颈癌防治研究 20 年历程与成就[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(6): 809-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20191203-00849. Zhang SK, Zhao FH, Qiao YL. Development and achievements regarding the prevention and control of cervical cancer in the last 20 years in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(6): 809-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20191203-00849.
- [5] Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. *Lancet*, 2013, 382(9895): 889-899. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
- [6] Hemmat N, Baghi HB. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer[J]. *Pathog Dis*, 2019, 77(5): ftz048. DOI: 10.1093/femspd/ftz048.
- [7] de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e180-190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- [8] Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, et al. Epidemiology and early detection of cervical cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(9): 501-506. DOI: 10.1159/000448385.
- [9] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.01.001. Wang LH, Zhao GL. Expert panel interpretation: Comprehensive prevention and control guidelines for cervical cancer in China[J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2018, 29(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.01.001.
- [10] Serrano B, Brotans M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 47: 14-26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- [11] Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, et al. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? [J]. *BMJ*, 2009, 338:b375. DOI: 10.1136/bmj.b375.
- [12] Royston P, Moons KGM, Altman DG, et al. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model[J]. *BMJ*, 2009, 338:b604. DOI: 10.1136/bmj.b604.
- [13] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 350: g7594. DOI: 10.1136/bmj.g7594.
- [14] Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, et al. PROBAST: a tool to assess risk of bias and applicability of prediction model studies: explanation and elaboration[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(1): W1-33. DOI: 10.7326/M18-1377.
- [15] 吕章艳, 谭锋维, 林春青, 等. 肺癌风险预测模型构建与验证的系统综述[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(4): 430-437. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20190523-00415. Lyu ZY, Tan FW, Lin CQ, et al. The development and validation of risk prediction model for lung cancer: a systematic review[J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54(4): 430-437. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20190523-00415.
- [16] Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, et al. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal[J]. *BMJ*, 2019, 367: l5358. DOI: 10.1136/bmj.l5358.
- [17] Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(10): e1001744. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001744.
- [18] 陈茹, 王胜锋, 周家琛, 等. 预测模型研究的偏倚风险和适用性评估工具解读[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(5): 776-781. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190805-00580. Chen R, Wang SF, Zhou JC, et al. Introduction of the prediction model risk of bias assessment tool: a tool to assess risk of bias and applicability of prediction model studies[J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(5): 776-781. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190805-00580.
- [19] Patil V, Wahab SN, Zodpey S, et al. Development and validation of risk scoring system for prediction of cancer cervix[J]. *Indian J Public Health*, 2006, 50(1): 38-42.
- [20] 邱小萍, 陶宁, 谭云, 等. 湖北省五峰县宫颈癌发病判别模型分析[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(2): 245-246. DOI: 10.11847/zgggws2010-26-02-64. Qiu XP, Tao N, Tan Y, et al. Discriminative model for occurrence of cervical cancer in Wufeng county, Hubei province[J]. *Chin J Public Health*, 2010, 26(2): 245-246. DOI: 10.11847/zgggws2010-26-02-64.
- [21] Charlton BM, Carwile JL, Michels KB, et al. A cervical abnormality risk prediction model: can we use clinical information to predict which patients with ASCUS/LSIL Pap tests will develop CIN 2/3 or AIS? [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(3): 242-247. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182730fec.
- [22] Indarti J, Aziz MF, Suryawati B, et al. Scoring system and management algorithm assessing the role of survivin expression in predicting progressivity of HPV infections in precancerous cervical lesions[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3): 1643-1647. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1643.
- [23] Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-filho A, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for post-operative follow-up[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(9): 941-948. DOI: 10.1111/aogs.12446.
- [24] Hu BC, Tao N, Zeng FY, et al. A risk evaluation model of cervical cancer based on etiology and human leukocyte antigen allele susceptibility[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 28: 8-12. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.05.015.
- [25] Kahng J, Kim EH, Kim HG, et al. Development of a cervical cancer progress prediction tool for human papillomavirus-positive Koreans: A support vector machine-based approach[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(4): 518-525. DOI: 10.1177/0300060515577846.
- [26] Lee CH, Peng CY, Li RN, et al. Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: development and validation of risk-scoring schemes[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(2): 340-349. DOI: 10.1002/ijc.28982.
- [27] Vukovic D, Antic L, Vasiljevic M, et al. Development of a risk index for prediction of abnormal pap test results in Serbia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8): 3527-3531. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.8.3527.
- [28] Koeneman MM, van Lint FHM, van Kuijk SMJ, et al. A prediction model for spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, based on simple clinical parameters[J]. *Hum Pathol*, 2017, 59: 62-69. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.09.012.
- [29] Rothberg MB, Hu B, Lipold L, et al. A risk prediction

model to allow personalized screening for cervical cancer [J]. *Cancer Causes Control*, 2018, 29(3): 297-304. DOI: 10.1007/s10552-018-1013-4.

[30] Bogani G, Tagliabue E, Ferla S, et al. Nomogram-based prediction of cervical dysplasia persistence/recurrence [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(5):435-440. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000475.

[31] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.

[32] American Cancer Society. The American cancer society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[EB/OL]. (2018) [2020-08-01]. <http://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>.

[33] Wang BH, He MF, Chao AN, et al. Cervical cancer screening among adult women in China, 2010[J]. *Oncologist*, 2015, 20(6):627-634. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0303.

[34] Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(2): 453-466. DOI:10.1002/ijc.28666.

[35] Akinlotan M, Bolin JN, Helduser J, et al. Cervical cancer screening barriers and risk factor knowledge among uninsured women[J]. *J Community Health*, 2017, 42(4): 770-778. DOI:10.1007/s10900-017-0316-9.

[36] Qiao YL, Sellors J, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(10):929-936. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70210-9.

[37] Zhao FH, Jeronimo J, Qiao YL, et al. An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in rural China[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(9):938-948. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0091.

[38] 郭兰伟, 李霓, 陈宏达, 等. 结直肠癌风险预测模型构建与验证的系统综述[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(6): 603-610. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.012.

[38] Guo LW, Li N, Chen HD, et al. Progress in construction and verification of colorectal cancer risk prediction models: a systematic review[J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(6): 603-610. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.012.

[39] Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature[J]. *JAMA*, 2017, 318(14): 1377-1384. DOI:10.1001/jama.2017.12126.

[40] Steyerberga EW, Harrell FE, Borsboom GJ, et al. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54(8): 774-781. DOI: 10.1016/s0895-4356(1)00341-9.

[41] Bonnett LJ, Snell KIE, Collins GS, et al. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings[J]. *BMJ*, 2019, 365:l737. DOI:10.1136/bmj.l737.

[42] Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, et al. Risk prediction models: II . External validation, model updating, and impact assessment[J]. *Heart*, 2012, 98(9): 691-698. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301247.

中华流行病学杂志第八届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾问	高福	顾东风	贺雄	姜庆五	陆林	乔友林
	饶克勤	汪华	徐建国			
名誉总编辑	郑锡文					
总编辑	李立明					
副总编辑	邓瑛	冯子健	何纳	何耀	卢金星	沈洪兵
	谭红专	吴尊友	杨维中	詹思延		

编辑委员(含总编辑、副总编辑)

安志杰	白亚娜	毕振强	曹广文	曹卫华	曹务春	陈坤	陈可欣
陈万青	陈维清	代敏	戴江红	党少农	邓瑛	丁淑军	段广才
段蕾蕾	方利文	方向华	冯子健	龚向东	何纳	何耀	何剑峰
胡东生	胡永华	胡志斌	贾崇奇	江宇	阚飙	阚海东	李琦
李群	李敬云	李立明	李秀央	李亚斐	李中杰	林鹏	刘静
刘民	刘玮	刘殿武	卢金星	栾荣生	罗会明	吕繁	吕筠
吕嘉春	马军	马伟	马家奇	马文军	毛琛	孟蕾	米杰
缪小平	潘凯枫	潘晓红	彭晓霞	邱洪斌	任涛	单广良	邵中军
邵祝军	沈洪兵	施小明	时景璞	宋志忠	苏虹	孙业桓	谭红专
唐金陵	陶芳标	汪宁	王蓓	王岚	王丽	王璐	王金桃
王丽敏	王全意	王素萍	王伟炳	王增武	王长军	王子军	魏文强
吴凡	吴静	吴涛	吴先萍	吴尊友	武鸣	项永兵	徐飏
徐爱强	许汴利	许国章	闫永平	杨维中	么鸿雁	叶冬青	于普林
余宏杰	俞敏	詹思延	张建中	张顺祥	张卫东	张作风	赵方辉
赵根明	赵文华	赵亚双	周脉耕	朱凤才	庄贵华		