

序贯粪隐血试验在自然人群连续性大肠癌普查中的应用

李世荣, 田素丽, 武子涛, 韩英, 盛剑秋, 高革, 夏长虹, 曹建彪, 晨智敏, 王志红, 李雅君

李世荣, 田素丽, 武子涛, 韩英, 盛剑秋, 高革, 夏长虹, 曹建彪, 晨智敏, 王志红, 李雅君, 北京军区总医院消化内科 北京市 100700
李世荣, 男, 1939-01-31 生, 北京市人, 汉族. 1962 年毕业于天津医科大学医疗系, 主任医师, 第三军医大学内科教授, 博士生导师. 主要从事大肠癌早期诊断的研究.

项目负责人: 李世荣, 100700, 北京市东城南门仓 5 号, 北京市军区总医院消化内科. lishirong@263.sina.com

电话: 010-66721168

收稿日期: 2003-05-10 接受日期: 2003-06-02

Application of sequential fecal occult blood test in consecutive screening of colorectal carcinoma for natural population

Shi-Rong Li, Su-Li Tian, Zi-Tao Wu, Ying Han, Jian-Qiu Sheng, Ge Gao, Chang-Hong Xia, Jian-Biao Cao, Zhi-Min Chen, Zhi-Hong Wang, Ya-Jun Li

Shi-Rong Li, Su-Li Tian, Zi-Tao Wu, Ying Han, Jian-Qiu Sheng, Ge Gao, Chang-Hong Xia, Jian-Biao Cao, Zhi-Min Chen, Zhi-Hong Wang, Ya-Jun Li, GI Unit, Beijing Army Region General Hospital, 5 Nanmencang, Beijing 100700, China

Correspondence to: Shi-Rong Li, GI Unit, Beijing Army Region General Hospital, Beijing 100700, China. lishirong@263.sina.com

Received: 2003-05-10 Accepted: 2003-06-02

Abstract

AIM: To evaluate the effectiveness of consecutive screening of colorectal carcinoma (CRC) in raising survival rate and lowering morbidity from a natural population with sequential fecal occult blood test (SFOBT).

METHODS: From 1987 to 2002, we made annual screening of CRC for 3002 individuals aging from 51 to 92 years in a natural population with SFOBT.

RESULTS: The total of 2251 persons received the screening (Group A), but 751 persons did not submit to the screening (Group B). The screening rate was 74.98%. 44 new cases with CRC were found during the 16 years. The incidence of CRC in the population was $91.61/10^5$. In Group A 21 cases with CRC were detected and 6 cases were lost in the screening. The incidence and detecting rate of CRC were $74.97/10^5$ and $58.31/10^5$ respectively in Group A. In Group B, 17 cases with CRC were found. Its incidence was $141.478/10^5$. 94.44% of the cases of CRC in Group A and 29.42% in Group B were in the relative early stage of CRC respectively. 75% of cases with CRC in Group A survived over 5 years, but only 33.33% in Group B. 497 adenomas were detected, and removed colonoscopically in Group A. Of them, only one became malignant during 16 years of follow-up. The positive detecting rate of SFOBT for CRC was 77.77%. Its false negative rate and positive predictive value were 7.69% and 2.52% respectively.

CONCLUSION: The most of CRC detected by the consecutive screening are in the early or relatively early stages, and eventually lead to a higher survival rate. The removal of adenomatous polyps followed by colonoscopic surveillance significantly reduces the morbidity of CRC. Although SFOBT is an effective way for CRC screening, its false positive rate remains to be an important defect.

Li SR, Tian SL, Wu ZT, Han Y, Sheng JQ, Gao G, Xia CH, Cao JB, Chen ZM, Wang ZH, Li YJ. Application of sequential fecal occult blood test in consecutive screening of colorectal carcinoma for natural population. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(1):137-139

摘要

目的: 评价序贯粪隐血试验自然人群连续性大肠癌普查在提高大肠癌患者长期存活率和降低大肠癌发病率的作用。

方法: 1987/2002 年, 我们应用序贯粪隐血试验(SFOBT), 对 3 002 名 51-92 自然人群进行 1 次/a 的大肠癌普查。

结果: 该人群中 2 251 人接受了普查(A 组), 751 人未能接受普查(B 组), 普查率为 74.98%。16 a 中共发现大肠癌 44 例, 年平均大肠癌发生率为 $91.61/10^5$ 。A 组检出 21 例大肠癌, 漏检 6 例大肠癌, 大肠癌发生率为 $74.97/10^5$, 大肠癌检出率为 $58.31/10^5$, B 组发现 17 例大肠癌, 大肠癌发生率为 $141.478/10^5$ 。A 组中 94.44% 的大肠癌为 Dukes A、B 期, B 组中 29.42% 为 Dukes A、B 期。两组大肠癌患者的 5 a 存活率分别为 75% 和 33.33%。A 组中检出 497 例大肠腺瘤, 均在肠镜下切除, 16 a 随访中仅 1 例恶变。SFOBT 的大肠癌阳性检出率为 77.77%, 假阴性率为 7.69%, 阳性预示值为 2.52%。

结论: 高龄自然人群普查可检出大部分早期和较早期大肠癌, 普查出的患者有较高的 5 a 存活率; 切除普查发现的大肠腺瘤, 并进行肠镜随访, 可明显降低大肠癌的发生; 序贯粪隐血试验虽可以获得很好的普查效果, 然而假阳性率过高仍是该方案的缺陷。

李世荣, 田素丽, 武子涛, 韩英, 盛剑秋, 高革, 夏长虹, 曹建彪, 晨智敏, 王志红, 李雅君. 序贯粪隐血试验在自然人群连续性大肠癌普查中的应用. *世界华人消化杂志* 2004;12(1):137-139

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/137.asp>

0 引言

近年, 我国大肠癌的发病率明显上升^[1], 而大肠癌患者手术后存活率却大大低于经济发达国家^[2]。寻找有效的筛检方法, 提高早期癌的检出率, 延长患者存活时

间. 遏制发病率上升是当前一个重要而紧迫的任务. 连续性自然人群普查是提高患者生存率、降低发病率的有效途径^[3-4]. 粪隐血试验是国际上公认的、行之有效的结肠癌筛查技术. 根据我国人口多、医疗经费不足的实际状况, 我们设计了序贯粪隐血大肠肿瘤初筛方案, 并从大肠肿瘤患者和自然人群普查等不同角度^[5-7]论证了序贯粪隐血试验在我国大肠癌防治工作上的意义. 本研究在上述工作的基础上, 进一步探讨连续性普查在大肠癌防治工作中的有效性和可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 1987/2002年, 每年5-6 mo对一组3 000名固定的中、老年人群进行一次大肠癌普查, 至今已16 a. 每1-2 a接受普查1次, 连续16 a者为普查组(A组), 凡连续因各种原因3 a或3 a以上未参加普查者均计入未普查人群(B组).

1.2 方法 采用序贯粪隐血大肠癌初筛方案(中华老年医学杂志 1990; 9: 152-154). 即首先进行化学法粪隐血试验(化学法粪隐血试剂为广东白云山药业公司生产), 隐血阴性者不再进入下一步检查, 阳性者进行免疫粪隐血试验(免疫粪隐血试剂盒为中-美万华普曼公司生产), 若免疫隐血阴性, 不再进入下一步检查, 阳性者进行全结肠镜检查. 肠镜阴性者第2 a重复上述筛查. 肠镜发现腺瘤时, 择期在肠镜下切除, 发现恶性肿瘤时, 镜下或剖腹手术治疗. 以上肿瘤患者每1-3 a接受临床或内镜随访. 绝大部分普查发现的大肠癌患者在我院手术, 少数患者确诊后拒绝手术治疗, 或在外院手术, 由于不了解其疾病分期和预后状况, 从生存期的统计中剔除. 部分患者手术后不足5 a, 死于其他疾病, 也从统计中剔除.

2 结果

年龄范围51-92岁, 中位年龄62岁. 男性2 260人, 女性742人. 平均普查率74.98%, 年平均2 251人参加了普查(A组); 751人未参加普查(B组). 16 a内全组人群个体变动(死亡和新加入)约7%.

2.1 大肠癌发生率和检出率 16 a中该人群共发生大肠癌44例, 平均年发生大肠癌2.75例(44/16), 大肠癌年发生率为 $91.61/10^5$ (2.75/3 002). A组共普查出大肠癌21例, 平均年检出大肠癌1.3 125例(21/16), 年检出率为 $58.31/10^5$ (1.3 125/2 251). 该组人群中, 因各种原因普查漏诊, 其后, 因有自觉症状而确诊6例. A组实际发生大肠癌27例, 平均年发生大肠癌1.6875例(27/16), 大肠癌年发生率为 $74.97/10^5$ (1.68 75/2 251). B组因本人出现症状, 到医院看病而确诊的大肠癌共17例, 平均年发生大肠癌1.0 625例(17/16), 大肠癌年发生率为 $141.478/10^5$ (1.0 625/751). 在普查出的21例大肠癌患者中, 18例在我院手术. 其中Dukes A期5例, Dukes B期12例, Dukes C期1例, 3例失访. B组中, 5-10 a未

参加普查, 后因有症状确诊大肠癌者6例; 16 a从未参加普查, 因有症状确诊大肠癌者7例. 在这些患者中Dukes B期2例, Dukes C期9例, Dukes D期2例, 4例患者失访.

2.2 人群大肠癌患者的生存率 A组18例可获得随访结果的大肠癌患者中, 生存5 a以上者12例, 生存不足5 a者4例,(有2例患者在手术后不足5 a中死于心、肺和脑血管疾病, 不在统计之内). 5 a生存率75%(12/16). B组可获得随访结果的大肠癌患者中, 生存5 a以上者4例, 生存不足5 a者8例(有1例患者在手术后不足5 a中死于心、脑血管疾病, 不在统计之内), 5 a生存率33%(4/12).

2.3 在A组中发现大肠息肉773例(表1), 其中腺瘤497例, 占64.3%. 普查人群的腺瘤发生率22.08%(497/2 251). 切除所发现的腺瘤, 16 a随访497例腺瘤患者中, 有1例发生大肠癌, 大肠癌发生率0.2%(1/497).

2.4 序贯粪隐血试验结果 在16 a内, 平均年序贯粪隐血阳性例数为52例, 占每年参加普查人数的2.31%(52/2 251). 16 a中, A组共检出大肠腺瘤497例, 大肠癌21例, 平均每年检出大肠肿瘤(包括癌和腺瘤)32.38例(518/16), 占年平均隐血阳性例数的62.26%(32.38/52). 普查人群实际发生大肠癌27例, 平均每年发生大肠癌1.6 875例. 其中序贯粪隐血试验检出21例大肠癌, 平均每年普查检出大肠癌1.3 125例. 序贯粪隐血试验年平均大肠癌阳性检出率为77.77%(1.3 125/1.6 875). 普查漏诊病例6例, 占应检出大肠癌的22.22%(6/27), 其中因粪隐血假阴性漏诊的2例, 占应检出大肠癌的7.4%(2/27). 虽粪便隐血阳性, 但患者拒绝接受肠镜检查而漏诊者4例, 占应检出大肠癌的14.8%(4/27). 序贯粪隐血试验年平均大肠肿瘤阳性预示值为62.27%(32.38/52), 年平均大肠癌阳性预示值2.52%(1.3 125/52).

表1 中、老年人群普查检出的大肠息肉

息肉大小(cm)	管状腺瘤	绒毛状腺瘤	伴中、重度异型增生的腺瘤	增生性息肉	炎性息肉	无病理诊断
<0.5	220	16	0	7	178	19
0.6-0.9	95	18	11	4	29	12
1.0-1.9	41	14	16	1	18	5
>2.0	20	23	23	0	2	1
总计	376	71	50	12	227	37

3 讨论

国外几个长期的随机对照研究表明, 自然人群普查可以明显提高大肠癌患者的长期存活率, 降低大肠癌的发病率^[8-10]. 研究现阶段我国大肠癌普查工作的有效性和可行性有很大意义.

本研究显示, A组中Dukes A、B期大肠癌患者占94.44%, 5 a存活率为75%. 虽然该人群的大肠癌普查并非随机对照, 参加普查和未参加普查的人群无法进

行统计比较, 但从本组自然人群 16 a 普查、监测结果大致可看出, 未参加普查的人群中确诊的大肠癌大部分是中\晚期癌, Dukes A、B 期患者仅占该人群的 29.42%, 他们的 5 a 存活率仅为 33.33%。结果提示, 自然人群普查检出的大肠癌患者有更好的长期存活率。

Stryker et al 对 226 例 1 cm 以上的息肉患者进行了长期观察、随访, 发现这些患者在 5 a、10 a 和 20 a 大肠癌的累积发生危险分别为 4%、14% 和 35%^[11], 提示腺瘤是明确的大肠癌癌前病变, 不进行干预性治疗, 恶变率很高。在我们普查的人群中, 切除检出的大肠腺瘤 497 例, 其中仅 1 例发生大肠癌, 大肠癌的发生率为 0.2%, 大大低于上述文献报告。此外, A 组中大肠癌年发生率 74.97/10⁵, B 组中大肠癌年发生率达到 141.478/10⁵。这些结果也在某种程度上反映出, 切除普查中发现的腺瘤, 减少了普查组大肠癌的发生。

本次普查人群半数以上为 65-70 岁的老年人, 其大肠癌检出率为 58.31/10⁵, 明显高于本市相对年轻人群的检出率(36.57/10⁵)^[5], 提示从 50 岁开始进入普查, 可能会收到更好的效果, 与文献[12-13]报告相同。此外, 既往人群普查的效/价比分析也显示, “一般人群”的普查年龄确定为 50 岁以上, 采用序贯粪隐血试验可获得较好的效/价比, 而“高危人群”则采用直接肠镜检查有更好的效/价比^[14-15]。疑为遗传性大肠癌家系的成员, 则应从青少年时期开始筛检^[16]。

在没有发现更可靠的筛检手段以前, 粪隐血试验仍然被认为是有效的大肠癌筛检方法, 广泛用于大肠癌普查^[17]。但是由于化学法隐血试验特异性差, 假阳性率高, 增加了肠镜检查数量, 不但使不应该进行肠镜检查者承受了一定痛苦和风险, 也增加了整体普查费用。免疫隐血试验虽有较高的特异性和敏感性, 但隐血试验本身价格较贵, 用于大量人群普查, 同样有一个经费过高的问题。为解决上述粪隐血试验存在的缺陷, 我们于 1987 年设计了序贯粪隐血大肠癌筛查方案。经临床和人群验证结果显示, 化学隐血试验与免疫隐血试验的敏感性没有统计学差异, 而後者的特异性却显著高于前者(中华老年医学杂志 1990; 9: 152-154)。根据上述结果自 1987 年开始将该方案用于自然人群普查。从既往多次横断面大肠癌普查结果证明序贯粪隐血大肠癌筛查方案检出的早期和较早期大肠癌显著多于临床检出的大肠癌^[5]。本组多年连续性大肠癌普查结果再次表明, 序贯粪隐血试验的大肠癌阳性检出率可达到 77.77%, 其假阴性率仅 7.4%, 全部大肠肿瘤的阳性预示值为 62.27%, 提示了该方案在提高大肠癌患者生存时间和预防大肠癌发生上的作用。1996 年 Allison 对比了愈创木脂试验、水化愈创木脂试验、免疫化学试验和序贯粪隐血试验的敏感性和特异性。他们验证的结果是: 序贯粪隐血试验的大肠癌检出敏感性和特异性分别为 65.6% 和 97.3%, 认为是最佳的筛检方案^[18]。Robert 在评论 Allison 的结果时指出, 水化愈创木脂试验虽然提高了敏感性,

但特异性很低, 导致普查中许多不必要的肠镜检查, 而序贯法可以得到相对高的敏感性, 特异性也增加了 10%, 是一个效/价比较好的方法^[19]。由于粪便中的隐血并非大肠肿瘤的特异产物, 故不可能同时获得很高的敏感性和理想的特异性。我们的研究结果也显示, 序贯粪隐血试验对大肠癌的阳性预示值仅为 2.52%, 也就是说, 对于大肠癌患者来说, 序贯粪隐血大肠癌筛查方案也还存在假阳性率过高的缺陷, 需要寻找特异性更高的筛检指标, 改进现有筛检技术^[20-21]。

4 参考文献

- 1 高玉堂. 1990-1992 年中国恶性肿瘤 3 a 抽样调查的意义及评价. 中华肿瘤杂志 2000;22:263-264
- 2 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA-A. Cancer J Clin* 1999;49:263-264
- 3 Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-1607
- 4 Saito H. Screening for colorectal cancer :current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10 Suppl):s78-84
- 5 北京地区大肠肿瘤普查协作组. “序贯粪隐血大肠肿瘤筛检方案”应用价值的再探讨. 中华消化杂志 2002;22:395-397
- 6 北京军区消化专业组. 序贯法粪隐血试验在大肠癌初筛中的应用 - 102,800 无症状人群普查结果. 中华肿瘤杂志 1993;15:230-233
- 7 李世荣, 晨智敏, 刘端祺, 韩英, 王志红, 张红光, 李亚君, 武子涛. 高危人群大肠肿瘤普查方案的效/价比分析. 中国内镜杂志 1997; 3:16-18
- 8 Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *New Engl J Med* 1993;328:1365-1371
- 9 Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using fecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32
- 10 Niv Y, Lev-Ei M, Fraser G. Protective effect of fecal occult blood test screening for colorectal cancer: worse prognosis for screening refusers. *Gut* 2002;50:33-37
- 11 Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93:1009-1013
- 12 Levin B, Smith RA, Feldman GE. Promoting early detection tests for colorectal carcinoma and adenomatous polyps. A framework for action: the strategic plan of the national colorectal cancer roundtable. *Cancer* 2002;95:1618-1628
- 13 Winawer S, Fletcher R, Rex D. Colorectal cancer screening and Surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560
- 14 李世荣, 张彩莲, 徐恩迪, 杨同占, 程南屏, 刘蕴衡, 何绮娜. 粪便序贯隐血与微量白蛋白互补对提高大肠肿瘤筛检率的价值. 中华肿瘤杂志 1995;17:381-383
- 15 万军, 张子其, 朱成. 结肠镜普查及随访对老年人早期结肠癌的 诊断价值. 中华老年医学杂志 2001;20:343-345
- 16 盛剑秋, 沈志刚, 樊翠珍. 遗传性非息肉病性大肠癌临床表型分析. 中华医学杂志 2002;82:1371-1374
- 17 Bond JH. Colorectal cancer update prevention, screening, treatment, and surveillance. *Med Clin North Am* 2000;84:1163-1182
- 18 Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ and Adrain AL. A comparison of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-159
- 19 Robert B. Fecal occult blood testing: beyond hemoccult. *Gastroenterology* 1997;112:664-665
- 20 吴显文, 李世荣, 田玉旺, 王志红, 邢惠清. 肠道脱落细胞 DNA 含量图像分析诊断大肠癌中的意义. 华人消化杂志 1998;6:88-89
- 21 余少平, 郑少金, 周洪跃. 单克隆抗体人群大肠癌普查意义再探讨. 华人消化杂志 1998;6(特刊 7):498