

大肠癌筛查研究进展

Research Progress in Colorectal Cancer Screening
HU Shui-qing, ZHANG Mei

胡水清, 张玫 (首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

摘要: 大肠癌是我国最常见的消化道肿瘤之一, 且随着生活水平的提高其发病率日趋增加。大肠癌早期常无症状, 一旦确诊多属中晚期。定期大肠癌筛查是有效降低大肠癌发病率和死亡率的重要方法。近年来随着分子生物学、医学影像学等技术的发展, 筛查方法不断改进和创新, 为大肠癌的防治提供了更多技术选择。各筛查方法因检测原理和目标的不同, 效能不尽相同, 全文就大肠癌常用筛查方法及研究进展进行综述。

关键词: 大肠癌; 筛查; 早期诊断

中图分类号: R735.3⁺4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)05-0363-05

在世界范围内, 大肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率仅次于肺癌和乳腺癌居于第三位^[1]。在我国, 随着生活水平的提高, 高热量、高蛋白、低纤维饮食结构的改变, 大肠癌发病率日渐提高, 自 20 世纪 70 年代到 90 年代, 全国大肠癌的发病率由不足 10/10 万上升至 21~22/10 万, 大肠癌的死亡率增加了 15.22%^[2], 女性大肠癌死亡率居恶性肿瘤第 3 位, 男性居第 4 位^[3]。由于 93% 的大肠癌来源于腺瘤, 从腺瘤发展到癌需要 3~17 年, 这为筛查的早诊提供了时间基础^[4]。早期大肠癌常无临床症状, 出现症状就诊时往往已是晚期, 5 年生存率约 30%, 若早期发现, 多数患者可通过手术切除, 5 年生存率可达 97%^[3]。因此, 开展无症状人群的筛查, 发现早期癌及癌前病变并进行干预治疗, 是降低大肠癌发病率和提高患者生存率的关键。

1 大肠癌筛查方法

目前筛查方法主要有两大类: 一类是粪便检测, 包括粪便潜血检测(fecal occult blood test, FOBT)及

粪便脱落细胞及其基因(stool DNA testing, sDNA)检测; 另一类是结肠结构性检测, 包括乙状结肠镜检查(flexible sigmoidoscopy, FSIG), 结肠镜检查(colonoscopy, CSPY), 结肠气钡双重造影(double contrast barium enema, DCBE), CT 仿真肠镜(CT colonography, CTC)以及结肠胶囊内镜(colon capsule endoscopy, CCE)等。

1.1 粪便检测

1.1.1 粪便潜血检测

粪便潜血检测(FOBT)是一种简单、快速的大肠肿瘤筛查方法。本试验主要包括: 愈创木脂为代表的化学法(guaiac fecal-occult blood test, gFOBT)和免疫金标法为代表的免疫法(fecal immunochemical test, FIT)。据统计, 50%~60% 大肠癌患者、30% 大肠息肉患者的 FOBT 试验均呈阳性。1993 年, Mandel 等^[5]进行了一个长期的、大规模的临床试验, 将 46 551 例 50~80 岁志愿者, 随机分成 3 组(每年 1 次 FOBT 检测组, 每 2 年 1 次 FOBT 检测组和对照组), 随访 5 年。结果显示: 每年 1 次 FOBT 检测组比对照组大肠癌死亡率低 33%, 而每 2 年 1 次 FOBT 检测组比对照组死亡率低 21%。丹麦学者将 61 933 例年龄在 45~75 岁的志愿者随机分为对照组和愈创木脂

收稿日期: 2011-12-22
E-mail: wangrongxin@sina.com

法 FOBT 检测组,每 2 年进行 1 次 FOBT 筛查,历时 13 年,共进行了 7 轮筛查。结果表明,FOBT 可使大肠癌死亡率降低 18%^[6]。FOBT 是目前惟一得到循证医学证实能有效降低大肠癌死亡率的筛查手段^[7,8]。

但饮食对 gFOBT 的影响较大,如果病人食用红肉或富含过氧化物酶的食物,会出现假阳性;如果摄入较多维生素 C 则可能出现假阴性。故建议受检者在检查前 3d 避免食用上述食物和药物。此外,需注意肛门指检标本不适用于粪便潜血检查。

FIT 是一种利用针对人类血红蛋白、白蛋白或其他血液成分的特异性抗体而研制的新型潜血试验,与 gFOBT 相比,其对人类血液特异性较高,因饮食而产生的假阳性较低,检查前无需控制饮食。越来越多的研究认为, FIT 的敏感度及特异性优于 gFOBT,对大肠癌的敏感度达 60%~87%,对进展期肿瘤敏感度达 20%~43%,认为其具有无创、简便、廉价等优点,适合大规模的大肠癌筛查研究^[9-11]。但 FIT 检测的肿瘤必须伴随出血,对暂停出血的肿瘤仍不可避免地出现漏诊,从而降低筛查效能及人群依从性。FOBT 阳性需辅助其他检查手段明确病变,因此只能作为大肠癌的初筛手段。

1.1.2 粪便脱落细胞及其基因检测

粪便脱落细胞及其基因检测(sDNA)为非侵入性检测方法,为目前诊断大肠癌的最新前沿技术。脱落细胞检测:收集粪便中大肠脱落上皮细胞进行常规病理检测,对恶性肿瘤的诊断具有较高的特异性。粪便 DNA 检测:许多研究显示,在大肠癌组织中检出的基因突变同样可以在患者的粪便中检出,具有很高的-致性。目前尚未发现所有大肠癌均发生的单一突变基因,因此研究的热点已由过去检测单一基因转向同时检测多个基因突变。目前在粪便中已检测出与大肠癌有关的癌基因主要有 ras、c-myc 等,抑癌基因有 p53、APC、DCC 等,与大肠癌转移有关基因有 CD44 及 nm23 等^[3]。在一项多中心研究中, Imperiale 等^[12]运用 sDNA 和 gFOBT 对 4 404 名平均风险人群进行分析,结果 sDNA 检出 16 例大肠癌,而 gFOBT 仅检出 4 例,两者敏感度分别为 51.6%和 12.9%($P=0.003$),特异性分别为 94.4%和 95.2%;sDNA 对进展期腺瘤敏感度较低,但仍高于 gFOBT(15.1% vs 10.7%)。

人类粪便脱落细胞中的 DNA 如同反映大肠黏膜增生分化状况的一个窗口,粪便基因检测打破了常规检测的思维模式。然而,由于检测费用昂贵,尚难用于大肠癌的大规模人群筛查中^[3]。

1.2 结肠结构性检测

1.2.1 乙状结肠镜检查

乙状结肠镜检查(FSIG)是运用内镜技术直接检查远端结肠的方法,通常进镜深度为 50~60 cm。病例对照研究显示,乙状结肠镜检查作为筛查方法,对进展期腺瘤和大肠癌的敏感度为 60%~70%,可使大肠癌的死亡率降低 60%~80%^[13]。但由于乙状结肠镜的检查部位仅限于远端大肠(以脾曲为界),近期有研究发现近年来近端大肠癌的发病率逐年增高,20 世纪 80 年代与 21 世纪初比较,近端大肠癌的比例从 18.0%上升到 28.7%^[14]。如果乙状结肠镜发现远端大肠肿瘤才进行全结肠镜检查,将有 72.0%的近端大肠肿瘤漏诊^[15]。现有研究证实结肠近端的肿瘤较常见于女性和 65 岁以上的老年人,因此,乙状结肠镜在女性和老年人中的应用值得商榷^[16,17]。此外恶性度高的平坦型病变多发生在近端大肠,其中平坦型腺瘤相对较多,其恶性潜能较隆起型腺瘤高且不易被发现。因此,乙状结肠镜筛查大肠肿瘤的价值有待评估。

1.2.2 结肠镜检查

结肠镜检查(CSPY)可以对整个结肠进行完整的观察,能够进行活检以及切除发现的息肉,因而作为筛检方法具有疗效好、准确性高等优势。近期一项包含 68 324 例结肠镜筛查个体的 meta 分析提示,结肠镜筛查使大肠癌各分期的人数比发生了改变,I 期占大肠癌总人数的 41%,而 I、II 期共占 77%^[18]。德国作为第一个免费结肠镜筛查的国家,预计 2003~2010 年能减少约 15 000 例以上的新发大肠癌及 7 500 例死亡病例^[19]。目前推荐针对平均风险人群自 50 岁起每 10 年进行一次结肠镜检查。

结肠镜虽然具有巨大的筛查效能,但与良好的肠道准备和内镜医师的操作水平和经验密切相关。研究发现,结肠镜对较大的息肉漏诊率为 2%~12%,大肠癌的漏诊率为 5%^[9],而结肠镜辅助检查配件的发展是减少漏诊的重要方法。放大内镜结合染色技术可清楚显示肠黏膜表面隐窝的形态,可观察到大肠黏膜微细结构,如腺管开口形态。常用的染色色素

为靛胭脂,直接喷洒,能发现普通结肠镜难以发现的扁平或凹陷型肿瘤。而窄带成像技术(NBI)及富士智能染色内镜技术(FICE)的发展,避免了喷洒染料的麻烦,通过对不同波长光波的切换,将病变范围及表面形态清晰显示。近期研究证实具有 NBI 系统和 FICE 功能的放大内镜可以提高腺瘤的检出率(尤其对直径<5mm 的腺瘤),但并不延长检查时间;其对息肉样病变诊断的敏感度、特异性分别为 96.6%和 80.3%,并能有效预测息肉的病理学类型,避免了过多的活检损伤^[20,21]。

结肠镜作为准确的大肠病变检查手段,较高的费用、彻底的肠道准备及侵入性检查是限制其在大规模人群中运用的重要原因,而约 0.3%的并发症(出血、穿孔、心血管意外等)发生率进一步影响了人群的依从性,但其仍是目前最重要和有效的筛查方法。

1.2.3 结肠气钡双重造影

至今仍没有循证医学证据证明结肠气钡双重造影(DCBE)可以降低大肠癌死亡率。DCBE 的特点是能检查全结肠,但它既不能进行诊疗操作,敏感度也较结肠镜差。惟一公开发表的有关 DCBE 的随机对照研究显示,DCBE 发现大肠腺瘤的敏感度仅为结肠镜的 39%,对较大息肉(>1cm)的敏感度只有 50%,息肉<0.5cm 时下降至 32%^[22]。通常 DCBE 只在那些不愿或无法行结肠镜检查的患者中进行。

1.2.4 CT 仿真肠镜

CT 仿真肠镜(CTC)能以 1~2mm 的厚度进行断层扫描,进而在二维和三维图像上检查肠道病变。CTC 与 DCBE 相比诊断准确率更高^[23]。Meta 分析认为 CTC 对较大息肉(>9mm)的敏感度为 85%~93%,特异性为 97%;对于 6~9mm 息肉的敏感度和特异性分别为 70%~86%和 86%~93%;对大肠癌的敏感度高达 96%^[24,25]。

CTC 除具有微创、快速、准确及并发症低(<0.06%)等优点外,尚能提供肠外病变影像,因此被推荐用于筛查;但其检查前仍需肠道准备、不能活检等缺点影响了 CTC 的工作效率,累积辐射剂量及高额检查费用也是影响其筛查运用的重要现实问题。CTC 可作为无法进行电子结肠镜检查或结肠镜观察不全的结肠癌患者的重要补充检查手段。

1.2.5 结肠胶囊内镜

除了传统的筛查方法外,结肠胶囊内镜(CCE)具

有安全、无侵入性等优点,其所携带的双摄像头及休眠功能可以对全结肠进行更广泛的检查。在 2009 年欧洲消化疾病周暨世界胃肠病大会(GASTRO2009, UEGW/WCOG)上提出了 CCE 筛查大肠癌的新方法。会上法国学者报告了一项比较采用 CCE 与普通结肠镜进行大肠癌筛查的中期结果,显示对于>6mm 息肉,两组的检出率无显著性差异;在肠道准备好的患者中,CCE 检查的敏感度、特异性、阳性及阴性预测值分别为 69%、84%、56%和 90%,该研究为 CCE 用于结肠癌筛查提供了证据。德国学者研究也显示,与传统结肠镜相比,CCE 不仅能有效评估结肠病变,还可提高大肠癌筛查的依从性^[26]。CCE 为患者提供了一种低风险、少痛苦的检查手段,然而费用问题可能是其广泛应用的瓶颈。

2 国外大肠癌筛查指南及策略

2008 年美国胃肠病学会(ACG)推荐的指南^[9]:推荐每 10 年接受 1 次结肠镜检查为标准方案,CTC 检查每 5 年进行 1 次,作为不能每 10 年接受 1 次结肠镜检查的替代措施。指南不推荐应用 DCBE 作为大肠癌的筛查或预防措施,DCBE 已稍显过时,不同医疗中心的医技人员操作的水平也存在很大差异。gFOBT 检查被归类为肿瘤早诊检测,而非肿瘤预防检测。FIT 被推荐为首选的肿瘤早期诊断检测,与 gFOBT 相比,FIT 有较好的敏感度和特异性,检测结果也更为准确;推荐每年 1 次大便潜血检查。

同在 2008 年,美国预防服务工作组(USP-STF)^[27]首次界定了大肠癌筛查的年龄范围,建议通过每年 1 次 FOBT,每 5 年 1 次 FSIG 和每 10 年 1 次结肠镜检查对 50~75 岁人群常规筛查大肠癌,对 76~85 岁人群不再常规筛查,而对>85 岁者不再筛查。与 ACG 不同的是 USP-STF 不推荐 CTC,认为目前对于 CTC 的放射线暴露危险尚未了解清楚,特别是长期重复筛查时的危险。另外,在社区或研究中心采用 CTC 识别腺瘤和肿瘤的能力是否有差异尚不清楚。

关于性别问题,女性患大肠癌和较大息肉(>9mm)的风险低于男性,女性发生大肠癌在时间上有约 7~8 年的滞后^[17]。有证据表明,女性在绝经前患大肠癌的风险相对较低,绝经后可通过激素替代疗法继续维持较低的大肠癌发生率。上述证据支持激

素对延缓大肠癌变的发生具有防护作用这一假说。那么,是否应该将女性开始接受筛查的时间延迟至绝经后?虽然这可能是一个合理的方法,但目前多数学者认为由于目前的筛查指南和可供选择的方法多且复杂,若要根据性别制定个体化筛查方案将使得决策过程更加复杂,同时可导致接受筛查的人群减少。因此,目前是否将性别纳入筛查,尚无定论^[9]。

3 我国大肠癌的筛查策略

尽管美国、英国、加拿大等均出台各自的筛查指南且不断进行更新,但这些指南都不适合我国,因为几乎目前所有指南均将全结肠镜检查列为首选检测手段,但即使是在欧美等发达国家,接受大肠癌筛查的人数也不到 50%。就我国目前的卫生资源状况、人口基数及经济水平而言,单在全国范围内推广 FOBT 都有一定难度,全结肠镜检查花费更大、给受检者造成一定痛苦及危险、对操作人员要求较高等使其推广难度更大。如何提高筛查方案的顺从性,增加筛查率是一个普遍有待解决的问题。2007 年初,国家卫生部组织制定了《大肠癌早诊早治项目技术方案》^[28],并在浙江嘉善县、海宁市大肠癌高发区开展:该方案以危险因素数学模型评估问卷和 FOBT 为普通人群初筛手段。评估问卷所涉及的危险因素主要包括大肠癌家族史、癌症史或肠息肉史和大肠癌相关症状。从普通人群中挑选出高危人群(评估结果阳性)进一步行结肠镜检查,而对于评估结果阴性的人群(近似于无症状平均风险人群)进行 FIT 筛查,若为阳性则行结肠镜检查,取得良好效果^[29,30]。在北京的部分社区亦陆续开展了以 FIT 检查为基础的大肠癌筛查工作,初见成效,值得推广^[31]。但以我国目前的经济条件和医疗服务来看,在全国范围内推广 FOBT 仍难以做到,我们设想针对普通人群根据简单易行的信息获取,如姓名、性别、身高、体重、饮食模式、烟酒嗜好等先进行危险因素分层,再进一步重点筛查危险系数较高的人群,以节省医疗资源、提高诊断率。

另有学者提出机会性筛查(opportunistic screening),也可称为个体筛查(individual screening)。主要采用以下方式和策略:①所有门诊及健康体检者常规 FOBT 进行初筛,FOBT 阳性者动员其行结肠镜检

查;②询问病史及家族史,判定为高危个体的作为重点筛查对象,即使 FOBT 阴性也应动员其进行结肠镜检查;③有疑似大肠肿瘤症状的患者及自愿要求结肠镜检查的个体即使 FOBT 阴性,本人同意也可进行结肠镜检查;④肠镜检查发现癌前病变者内镜下干预处置后进行登记建档、安排定期随访。其目的主要在于早期检出大肠肿瘤(包括部分癌前病变),提高治疗效果,但无法判断筛查是否可降低某一人群或地区的大肠癌发病率^[4,32]。

筛查可以发现癌前病变和早期癌症,对癌前病变的干预和对早期癌症的处理不仅对疾病具有治疗作用,也具有预防作用,可大大提高 5 年生存率。尽管目前大肠癌的筛查工作已取得了很大成就,但在我国大肠癌筛查的普及还远远不够,缺少适合本国国情的行之有效的筛查监控系统。在筛查过程中,筛查方法的敏感度和特异性、筛查方案的合理性、受检对象的依从性、国家地区的经济和医疗资源及财政预算等均会对筛查产生影响,因此制定出适合我国国情的筛查策略是我们急待解决的问题。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2):71-96.
- [2] 郝炳富, 郝桂娟. 结肠癌的诊断新进展[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(4):192-193.
- [3] 孟明明, 李世荣. 粪便脱落细胞及其标志物检测筛查大肠癌的研究现状 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(7):584-587.
- [4] 韩英, 李世荣, 盛剑秋. 开展大肠肿瘤“伺机性筛查”, 提高早诊早治水平 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(7):581-583.
- [5] Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study [J]. N Engl J Med, 1993, 328 (19):1365-1371.
- [6] Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds[J]. Gut, 2002, 50(1): 29-32.
- [7] Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood [J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91 (5): 434-437.
- [8] Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal oc-

- cult blood screening on mortality from colorectal cancer: result from a randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2002, 50 (6): 840-844.
- [9] Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008, a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(5):1570-1595.
- [10] Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(9):638-658.
- [11] Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008 [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(6): 739-750.
- [12] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(26): 2704-2714.
- [13] Atkin W, Rogers P, Cardwell C, et al. Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(5):1247-1256.
- [14] 许岸高, 姜泊, 钟旭辉, 等. 广东地区近 20 年大肠癌临床特征的变化趋势 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(4): 272-275.
- [15] 罗程, 余志金, 许岸高, 等. 乙状结肠镜检查对大肠肿瘤的漏诊研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(2): 126-129.
- [16] Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20):2061-2068.
- [17] Lieberman DA, Holub J, Eisen G, et al. Prevalence of polyps greater than 9mm in a consortium of diverse clinical practice settings in the United States [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(8):798-805.
- [18] Niv Y, Hazazi R, Levi Z, et al. Screening colonoscopy for colorectal cancer in asymptomatic people: a meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(12): 3049-3054.
- [19] Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, et al. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: Estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (11): 2027-2033.
- [20] Pohl J, Nguyen-Tat M, Pech O, et al. Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: a prospective comparative study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (3): 562-569.
- [21] Inoue T, Murano M, Murano N, et al. Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(1): 45-50.
- [22] Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group[J]. *N Engl Med*, 2000, 342(24): 1766-1772.
- [23] Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9456): 305-311.
- [24] Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142 (8): 635-650.
- [25] Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting [J]. *Radiology*, 2005, 237(3): 893-904.
- [26] Sieg A, Friedrich K, Sieg U. Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (4):848-854.
- [27] U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(9): 627-637.
- [28] 中国国家卫生部. 大肠癌早诊早治项目技术方案[EB/OL], www.moh.gov.cn/open/web-edit-file/2007020115175/.doc, 2011-10-15.
- [29] 马新源, 李其龙, 马万里. 大肠癌筛查的成本测算及成本控制[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(6):422-424.
- [30] 雷通海, 戴丽琼, 俞飞江. 海口市大肠癌筛查项目列入政府实事工程的调查报告[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(9):562-564.
- [31] 彭德银, 刘树清, 杨林英, 等. 北京社区结直肠癌筛查的初步结果分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2007, 9(1):47-48.
- [32] 李世荣. 现阶段我国大肠癌筛查策略的思考[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(4):261-262.