

直肠息肉摘除对直肠癌预防的前瞻性评价

刘希永 郑树 张苏展 丁杏芬 沈永洲 沈高飞 孙其荣 李卫东

【摘要】 目的 评估直肠镜在人群中筛检效果,验证直肠息肉摘除能否阻断直肠癌的自然史,降低直肠癌的发病率及死亡率。方法 1977~1980 年间在海宁市分两次对 30 岁以上 23 余万人群进行 15 cm 肠镜筛检,对检出的 4 076 例肠息肉进行镜下摘除后定期肠镜随访。结果 肠息肉患者经 20 年定期肠镜随访,共计肠镜随访到并摘除肠腺瘤 952 例次,非腺瘤性息肉 417 例次,另外还随访检出肠癌 27 例。直肠镜筛检检出的直肠癌的生存率显著高于同期非经筛检或随访检出的直肠癌的生存率 ($P < 0.001$),筛检使肠癌生存期延长了 7.89 年。海宁市 1977~1996 年的直肠癌的标化发病率与标化死亡率均有下降趋势,受干预人群的 20 年累积直肠癌发病率与死亡率分别降低为 68.6% 与 82.4%。结论 应用 15 cm 肠镜在人群中进行筛检,可提高直肠癌的生存率,对筛检检出肠息肉进行摘除并定期进行肠镜随访,可阻断直肠癌的自然史,从而降低直肠癌的发病率与死亡率。

【关键词】 结/直肠肿瘤;息肉;内窥镜检查;死亡率;发病率

Reducing incidence and mortality from rectal cancer by polypectomy: A prospective cohort study LIU Xiyong, ZHENG Shu, ZHANG Suzhan, et al. Department of Epidemiology, Cancer Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

【Abstract】 Objective To address the hypothesis that colorectal cancers often arise from precursor lesion(s), either adenomas or non-adenomatous polyps. **Methods** A population-based mass screening for rectal cancer using 15cm rigid endoscopy was conducted in Haining County, Zhejiang province, from 1977 to 1980. Of over 230 000 participants, 4 076 of them were diagnosed with precursor lesions, either adenomas or non-adenomatous polyps, which were then removed. All individuals with precursor lesions were followed and re-examined by endoscopy every two to five years through 1998. **Results** After the initial screening, 952 metachronous adenomas and 417 non-adenomatous polyps were detected and removed from the cohort. Furthermore, 27 cases of colorectal cancer were detected and treated. Log-rank tests showed that the years of survival significantly increased among those cancer patients who had undergone mass screening compared to other rectal cancer patients ($P < 0.001$). According to the population-based cancer registry in Haining County, both age-adjusted incidence and mortality rates from rectal cancer decreased from 1977 to 1996. Observed accumulative incidence and mortality rates decreased to 68.6% and 82.4% comparing with expected numbers during the last 20 years. **Conclusion** Mass rectal cancer screening in the general population followed by routine endoscopy for high-risk patients could decrease both rectal cancer incidence and mortality rates.

【Key words】 Colon/rectum neoplasm; Polyps; Endoscopy; Incidence; Mortality

大肠癌为人类主要恶性肿瘤之一,在西方发达国家,直肠癌约占大肠癌的 1/3^[1],而我国 70 年代统计直肠癌约占了大肠癌的 2/3^[2]。多数大肠癌从肠腺瘤发展而来,大约需 10~15 年时间^[3],约 30%~60% 左右的肠息肉患者内窥镜下摘除后,在 3~5 年间可复发^[4]。该现象提示,应用内窥镜在人

群中做普查,对检出的肠腺瘤及息肉进行摘除,并作定期随访,将有可能阻断大肠癌的自然史,降低人群肠癌的发病率及死亡率。为此我们于 1978~1980 年在海宁市对该市 30 岁以上人群作了两次直肠镜普查,对检出的肠腺瘤进行相应治疗,对其中检出的 4 076 例肠腺瘤及息肉进行直肠镜下摘除,并作定期的肠镜随访。现将 20 年的随访结果作一分析,对其在人群肠癌预防效应进行评价。

材料和方法

1. 直肠镜普查:人群普查应用 15 cm 直肠镜,共

基金项目:七五(75-61-02-17)、八五(85-914-01)国家科技攻关课题资助

作者单位:310009 杭州 浙江大学肿瘤研究所流行病学研究室(刘希永、郑树、张苏展) 海宁市肿瘤防治研究所(丁杏芬、沈永洲、沈高飞、孙其荣、李卫东)

分两次对 1977 年海宁市 246 252 例 30 岁以上人群进行筛检,第一次筛检在 1977~1978 年间,普查范围覆盖海宁所有乡镇,共计筛检了 186 234 例,筛检的应答率为 83.19%,检出直肠腺癌 34 例,直肠类癌 34 例,经筛检提示而检出的结肠癌 7 例,其中检出肠腺瘤及息肉共计 2 815 例(表 1),分别于 1979 年、1981 年、1983 年、1987 年、1993 年及 1998 年进行了 6 次肠镜随访;第二次筛检在 1980 年,对第一次漏检者及部分检出无病变者进行直肠镜筛检,共计筛检 58 182 例,检出直肠腺癌 10 例,直肠类癌 12 例,直肠腺瘤及息肉 1 261 例(表 1),分别于 1982 年、1984 年、1988 年、1994 年及 1998 年进行了 5 次随访。自 1987 年开始的随访改用 60 cm 纤维肠镜。

2. 肠镜随访对象:为 1978~1980 年间对海宁市 24 个乡镇的 30 岁以上两次筛检检出直肠腺瘤及息肉患者,其年龄、性别等因素分布见表 1。

3. 大肠癌发病及死亡资料:来源于海宁市肿瘤防治研究所肿瘤发病及登记系统,该资料收集依靠海宁市各乡镇的三级防癌网,设专门漏报检查制度。1977~1996 年间大肠癌发病 1 005 例,死亡 735 例,95.52% 的发病病例经县级以上医院确诊,94.43% 的发病病例经内窥镜、手术或病理确诊,直肠癌病例中不包括直肠类癌。

4. 数据处理及统计:资料均以 Foxbase⁺ 建立数据库,统计应用 SPSS 软件包。1977~1981 年各性别、年龄段人口数由 1976 年全市 1/10 人口抽样调查推算,1983 年以后的人口年龄组构成按 1982 年第三次人口普查资料年移算法而得,标化按世界标准人口。

结 果

一、肠镜随访结果情况分析

在第一批随访人群中 20.5%(576 例)完成所有 6 次随访,89.6%(2 521 例)完成 3 次以上的肠镜随访,共计复查了 10 839 例次,检出并摘除腺瘤 754 例、非腺瘤性息肉 329 例次,另外检出肠癌 24 例;第二批人群中 7.5%(94 例)完成所有 5 次肠镜随访,82.8%(1 043 例)完成 2 次以上的肠镜随访,共计复查了 3 413 例次,检出并摘除腺瘤 198 例次、非腺瘤性息肉 86 例次,另外检出肠癌 3 例。合计复查了 14 252 例次,检出肠腺瘤 953 例次,非腺瘤性肠息肉 417 例次,肠癌 27 例。

二、直肠镜筛检对肠癌病例生存时间影响分析

1977~1981 年经直肠镜普查检出的直肠腺癌为 44 例,另有肠镜随访检出 10 例直肠癌,共计 54 例。其间非普查检出的直肠癌为 257 例,两者的生存曲线见图 1。从图 1 可见筛检出的直肠癌病例较非筛检出的直肠癌生存率高,经 log-rank 检验,两者具有统计学上的显著意义($\log\text{-rank} = 33.40, P < 0.001$)。非筛检检出的直肠癌平均年龄为 (58.79 ± 12.08) 岁,筛检检出者为 (56.76 ± 12.78) 岁,肠镜筛检约使直肠癌检出提早了 2 年。筛检检出的肠癌生存中位数为 133(95%CI 56~210)个月,非筛检检出的肠癌中位生存时间为 14(95%CI 11~15)个月,在 20 年间,筛检使肠癌的中位生存期延长了 9.92 年,排除领先时间偏倚,直肠镜筛检使人群肠镜的生存期中位生存时间延长了约 7.89 年。

三、1977~1996 年海宁市结直肠癌发病及死亡趋势分析

根据海宁市 1977~1996 年的结直肠癌的发病及死亡登记资料,以世界标准人口对海宁市的结直肠癌发病及死亡率作标化,20 年间的结、直肠癌发病及死亡情况见表 2。

1977~1981 年直肠镜普查对象为海宁市 30 岁以上人群(列为干预人群)。根据 1977~1981 年间海宁市男女性各年龄段结直肠癌的年发病率与死亡率,推算 1977~1996 年间受干预人群的各年度期望发病数与死亡数,计算该 20 年的累积发病率与死亡率,结果见表 3。

从表 2、3 可见,1977~1996 年间结肠癌的发病与死亡趋势在 20 年间变化不明显,而死亡率似略有上升的趋势,干预人群中结肠癌的 20 年实际累积发病率与死亡率近似期望值。而海宁市直肠癌标化发病率与死亡率均有下降趋势,分别下降为原来的 59% 与 71%;干预人群中直肠癌的实际 20 年累积发病数与死亡数分别较期望减少了 229 例与 87 例,其累积发病率与死亡率则分别为期望值的 68.6% 与 82.4%。

讨 论

长期以来国外对大肠癌筛检的有效性仍持不同意见^[5,6],大肠癌被列为筛检效果不明确的肿瘤。尽管如此,美国癌症协会对大肠癌筛检作如下建议^[5]:年龄超过 50 岁者,每年作一次粪便潜血检查;乙状结肠镜开始时每年 1 次,2 次阴性可每 3~5 年检查 1 次;年龄超过 40 岁者每年作 1 次肛门指检。

但对该指南尚未见系统评估报道。

本文经 log-rank 分析, 1977~1980 年经筛检出直肠癌 54 例, 与同时期非筛检或随访检出的肠癌病例比较, 两者生存曲线差异具有显著性的统计学意义, 其原因为直肠镜筛检提早检出了直肠癌。经排除领先时间偏倚因素, 在 20 年间生存中位时间约延长了 7.89 年。美国明尼苏达的累积 18 年的随机设计的干预试验结果显示^[6], 每年应用粪便潜血试验

作大肠癌筛检可使大肠癌的死亡率降低 33%, 但发病率则无变化。本文应用直肠镜筛检并对筛出的肠腺瘤及息肉进行定期随访, 结果发现直肠癌的累积发病率及死亡率分别降低约 31% 与 18%。上述证据说明大肠癌二级预防可达到延长直肠癌生存期的目的。我们认为大肠癌的筛检效果应属于筛检效果较为明确的肿瘤。

表1 海宁市两组肠息肉随访对象性别、年龄及病理诊断情况

年龄组 (岁)	第一批		第二批*		合计
	男	女	男	女	
30~	64(36.6)	44(41.6)	28(34.4)	18(42.9)	155(38.1)
40~	45(25.7)	27(25.6)	22(27.1)	10(23.7)	104(25.8)
50~	43(24.7)	23(22.4)	20(24.4)	9(23.4)	97(23.9)
60~	16(9.3)	8(8.4)	9(11.8)	3(8.8)	38(9.5)
70~	6(3.7)	2(2.0)	1(2.3)	5(1.2)	10(2.7)
合计	175(100.0)	105(100.0)	83(100.0)	42(100.0)	407(100.0)
病理诊断					
管状腺瘤	86(49.1)	49(46.8)	54(64.7)	30(71.1)	220(54.0)
混合腺瘤	7(4.0)	3(3.2)	1(2.0)	1(3.3)	13(3.3)
绒毛状腺瘤	1(0.6)	0(0.9)	0(0.0)	2(5.5)	2(0.5)
非腺瘤性息肉	81(46.3)	52(49.1)	27(33.3)	10(25.1)	171(42.2)
合计	175(100.0)	105(100.0)	83(100.0)	42(100.0)	407(100.0)
息肉数					
单发	157(89.5)	94(89.7)	74(89.0)	39(94.1)	366(90.0)
多发	18(10.5)	10(10.3)	9(11.0)	2(5.9)	41(10.0)
合计	175(100.0)	105(100.0)	83(100.0)	42(100.0)	407(100.0)

注: 括号外数字为例数, 括号内数字为构成比(%); * 第二批中其中 4 例现已失访者年龄不详

表2 1977~1996 年间海宁市结直肠癌标化发病率及死亡率(/10 万)

时间段(年)	直 肠 癌				结 肠 癌			
	发病率	定基比*	死亡率	定基比*	发病率	定基比*	死亡率	定基比*
1977~1981	6.27	-	4.15	-	3.43	-	2.43	-
1982~1986	4.05	0.65	3.86	0.93	3.16	0.92	2.46	1.01
1987~1991	4.71	0.75	3.78	0.91	4.26	1.24	2.85	1.17
1992~1996	3.71	0.59	2.98	0.71	3.49	1.02	2.67	1.10

* 定基比为各时期的标化率与相应 1977~1981 年间标化率作比较

表3 1977~1996 年海宁市干预人群结直肠癌的累积发病率与死亡率(/10 万)

	直 肠 癌		结 肠 癌	
	期望值	实际值	期望值	实际值
初始观察人数	246 252	246 252	246 252	246 252
发病累积数	729.53	501	373.59	375
累积率	296.25	203.25	151.71	152.49
95% 可信区间	274.75~317.75	185.45~221.05	136.33~167.09	137.07~167.91
实际值/期望值	0.686		1.005	
死亡累积数	493.68	407	280.15	277
累积率	200.48	165.28	113.77	112.49
95% 可信区间	182.80~218.16	149.23~181.33	100.45~127.09	99.24~125.74
实际值/期望值	0.824		0.989	

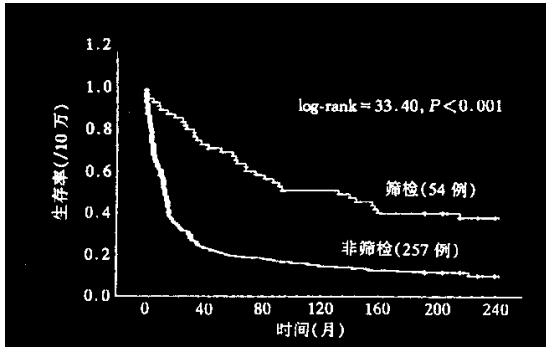


图1 海宁市直肠镜筛检与非筛检直肠癌病例的 Kaplan-Meier 曲线

直肠息肉摘除可阻断直肠癌的自然史,从而降低直肠癌的发病率与死亡率。根据海宁市肿瘤登记系统,1977~1996 年结肠癌的标化发病无明显变化,结肠癌的死亡率略有上升,而直肠癌的标化发病及死亡均有明显的下降趋势,1991~1996 年的 5 年与 1977~1981 年 5 年比较,直肠癌标化发病率与死亡率分别下降为 59% 与 71%;受干预人群(1977 年 30 岁以上人群)20 年累积结、直肠癌发病及死亡统计结果表明,直肠癌分别较期望值降低为 68.6% 与 82.4%,而结肠癌则与期望值几近一致;在受干预人群中,20 年间约有 229 人免于罹患直肠癌,另有约 87 人免于死于直肠癌。据我国资料显示^[7],90 年代与 70 年代比较,大肠癌粗死亡率又上升了 15.22%,但标化后则变化不大。而与海宁市地理位置较近的上海市 1972~1994 年间结肠癌的标化发病率增加了 104.1%,直肠癌略有增加,为 11.3%^[8]。我们认为尽管 1986 年以后 3 次随访应用了 60 cm 纤维肠镜,但时间较短,另外仅能对左半结肠进行干预,受益人群仅为部分具直肠腺瘤或息肉史人群,而且近年来结肠癌在人群中存在上升趋势,综合各种因素海宁市人群结肠癌的发病率及死亡率变化不明显。而 1977~1980 年间进行的直肠癌普查及以后开展的直肠息肉人群肠镜随访,对海宁市人群的直肠癌的自然史进行了直接的干预,致使海宁市直肠癌的发病及死亡均呈下降趋势。Winawaer 等^[9]报道了 1 418 例肠腺瘤病例在腺瘤摘除后,与 3 个腺瘤未摘除人群比较,大肠癌标化发病率降低了 76%~

90%。本文的直肠癌发病率下降不及该报道的显著,其原因为评价的目标人群特征不同,另外该现象也提示了在大肠癌发生过程中,除了从腺瘤或息肉这一途径外还有其他的途径。

英国的统计报道约 60% 的大肠癌位于结肠脾曲以下^[10],而根据我国大肠癌协作组 80 年代的资料显示有 80% 肠癌及 60% 以上的腺瘤位于结肠脾曲以下,直肠癌约占大肠癌的一半以上^[2]。然而,最近上海市肿瘤登记系统显示^[8],结肠癌的上升速度远远超过直肠癌,该现象提示,在我国今后的大肠癌筛检直肠镜可能被纤维肠镜所取代。

(参加本项目工作的还包括:许敬尧、石秋念、吴金民、焦登鳌、余海、杨工、丁克锋、王林波、邱培林、邓甬川、黄建、胡晓晔、杨春虎、阮引玲等同志)

参 考 文 献

- 1 Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin, 1999, 49:8-31.
- 2 郑树. 大肠癌早期发现及早期治疗. 实用肿瘤杂志, 1989, 4:129-131.
- 3 Winwaer SJ. Natural history of colorectal cancer. Am J Med, 1999, 106(1A):3-6.
- 4 Bedenne L, Faiver J, Boutron MC, et al. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenoma remnants in a population-based series of large bowel cancer. Cancer, 1992, 69:833-838.
- 5 Center for Disease Control. Screening for colorectal cancer-United States, 1992-1993, and New Guidelines. JAMA, 1996, 275: 830-831.
- 6 Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst, 1999, 91:434-437.
- 7 季连弟, 鲁凤珠, 张思维, 等. 中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析. 中华肿瘤杂志, 1997, 19:3-9.
- 8 Ji BT, Devesa SS, Chow WH, et al. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998, 7:661-666.
- 9 Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med, 1993, 329:1977-1981.
- 10 Austoker J. Screening for colorectal cancer. BMJ, 1994, 309:382-386.

(收稿日期 2000-03-10)