

大肠癌序贯筛检方案在人群中应用的前瞻性评估

刘希永 郑树 陈坤 马新源 周伦 余海 姚开颜 陈康 蔡善荣 张苏展

【摘要】 目的 建立并验证大肠癌序贯筛检方案在我国人群中应用的效果。方法 以大肠癌高发区嘉善县 1989 年 30 岁及以上者作为目标人群,采用随机分组空白对照研究设计,以免疫法粪便潜血试验结合个体危险度隶属度函数(AD 值)为初筛手段,纤维结肠镜为复筛的序贯筛检方案。结果 经筛检后筛检人群与对照人群的大肠癌 8 年累积发病率分别为 3.95%(95% CI 为 3.81~4.10)和 4.01%(95% CI 为 3.86~4.16),两者差异无显著性,而大肠癌的累积死亡率则分别为 2.08%(95% CI 为 1.96~2.18)和 2.44%(95% CI 为 2.33~2.55),筛检人群较对照人群约下降了 15% 左右。其中直肠癌累积死亡率下降达 31%,经生存分析筛检区直肠癌的生存率显著高于对照区($\log\text{-rank} = 9.01, P = 0.0027$)。结论 粪便潜血试验和个体危险度 AD 值的序贯筛检方案在人群中实施,可降低人群大肠癌的死亡率。

【关键词】 大肠肿瘤;筛检;随机空白对照试验;死亡率;发病率

Randomized controlled trial of sequence mass screening program for colorectal cancer LIU Xiyong, ZHENG Shu, CHEN Kun, et al. Cancer Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

【Abstract】 Objective In order to assess the effectiveness of mass screening program for colorectal cancer, a sequence mass screening program based on RPHA-FOBT and individual quantitative risk assessment model (attributive degree value, AD) was used and evaluated on its effectiveness in a randomized controlled trial. **Methods** The residents of Jiashan county aged 30 years and over were randomized to either screening or control groups in 1989. Participants in screening group were asked to fill in a questionnaire and to submit one paper slide with stool. Participants who tested positive underwent diagnostic evaluations including flexible sigmoidoscopy and colonoscopy. **Results** According to the cancer registry of Jiashan, after initial mass screening in 1989, the 8-year cumulative incidence per 1 000 of colorectal cancer in screening and control groups appeared to be 3.95 (95% CI 3.81-4.10) and 4.01 (95% CI 3.86-4.16) respectively. There was no significant statistical difference between two groups ($P > 0.05$). Nevertheless, the 8-year cumulative mortality for colorectal cancer in screening group (2.08 per 1 000; 95% CI 1.96-2.18) was reduced 14.7% comparing with the control group (2.44 per 1 000; 95% CI 2.33-2.55). In particular, the cumulative mortality of rectal cancer was significantly (31.7%) lower than that in control group. Log-rank test showed that survival rate of rectal cancer in screening group was higher than that in controls ($\log\text{-rank} = 9.01, P = 0.0027$). **Conclusions** The sequential mass-screening program which based on RPHA-FOBT and ADV might reduce the mortality for colorectal cancer in the Chinese population.

【Key words】 Colorectal neoplasm; Mass screening; Randomized controlled trial; Mortality; Incidence

结肠癌、直肠癌是人类最为主要的恶性肿瘤之一,在美国其发病率在恶性肿瘤中列第 4 位,死亡率为第 2 位^[1]。在我国^[2],据全国肿瘤防治办公室最

近发表的统计结果,大肠癌调整死亡率列为第 5 位主要恶性肿瘤。早期大肠癌预后较好,然而早期大肠癌往往无症状或症状不明显,易被病人及医生所忽视而延误。因此,在无症状人群中筛检大肠癌,达到早发现、早诊断、早治疗,是大肠癌的重要防治策略之一。

粪便潜血是最为常见的大肠癌早期指征之一,1967 年 Geogor 首次采用化学法粪便潜血试验作为大肠癌的筛检手段,但是国外长期以来对基于粪便潜血试验的大肠癌筛检的有效性仍有不同意见^[3]。

基金项目 国家“七五”(75-61-02-17)、“八五”(85-914-01)科技攻关项目

作者单位 310009 杭州,浙江大学肿瘤研究所(刘希永、郑树、陈坤、周伦、余海、蔡善荣、张苏展),浙江省嘉善县肿瘤防治研究所(马新源、姚开颜、陈康)

通信作者 郑树

为探讨适用于我国大肠癌筛检有效性方案,我们首次建立了基于免疫法粪便潜血结合个体大肠癌危险隶属度(AD 值)为初筛,纤维结肠镜为精筛的大肠癌序贯筛检方案,并采用随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)设计,在大肠癌高发区浙江省嘉善县对该方案进行前瞻性评价。

材料与方 法

一、目标人群

根据浙江省嘉善县 1989 年的乡镇建制,应用抽签法随机在 21 个乡镇中抽取 10 个乡镇为筛检区,另 11 个为对照区。以筛检区 30 岁及以上者为筛检对象,筛检区与对照区 30 岁及以上人群情况见表 1。从表 1 可见筛检区与对照区人群的性别及年龄构成几近一致。筛检实施前的 1987~1988 年,筛检区标化发病率为 17.59/10 万,标化死亡率为 7.56/10 万,而对照区的标化发病率为 17.92/10 万,标化死亡率为 7.13/10 万,两区的大肠癌发病率、死亡率均相近。

二、筛检方案

1. 粪便潜血试验(FOBT):采用反向间接血凝法(RPHA)检测方法,判定标准按祝文娴等^[4]报道方法进行,该检测方法无需饮食限制。

2. 大肠癌个体危险隶度函数(AD 值):AD 值为数量化个体危险度模型,见陈坤等^[5]报道。

3. 内窥镜检查:应用 60 cm 纤维结肠镜(XJ-3 型,上海医用光学仪器厂)。根据我国大肠癌协作组 80 年代的资料显示,在我国 80% 肠癌及 60% 以上的腺瘤位于脾曲以下,因此认为,60 cm 纤维结肠镜不失为一有效而经济的大肠癌精筛手段。对 60 cm 纤维结肠镜检查无阳性体征,而复查 RPHA-FOBT 持续阳性者则行全结肠镜检查。

4. 筛检方案:初筛采用 RPHA-FOBT 结合大肠癌个体危险隶度函数,初筛结果分为 4 个类:I 类:FOBT(+),AD \geq 0.3;II 类:FOBT(-),AD \geq 0.3;III 类:FOBT(+),AD<0.3;IV 类:FOBT(-),AD<0.3。I 类与 III 类为初筛阳性组,行 60 cm 纤维结肠镜检查;IV 类为初筛阴性组,由肿瘤监测系统作人群监测。II 类:AD \geq 0.5 者行 60 cm 纤维结肠镜,0.5>AD \geq 0.3 者重复 1 次 RPHA-FOBT 检查,阳性者则行 60 cm 纤维结肠镜进一步确诊。列入 60 cm 肠镜检查者,经检查后无阳性体征者,则重复 3 次 RPHA-FOBT,阳性者则行全结肠镜检查或气钡双重造影以确诊。

三、肿瘤登记资料

大肠癌发病及死亡资料来源于嘉善县肿瘤防治研究所肿瘤发病及全死因登记系统,该资料收集依靠嘉善县各乡镇的三级防癌网,设专门漏报检查制度,漏报率约为 6%。1987~1996 年间大肠癌发病 910 例,死亡 497 例,96.2% 的发病病例经县级以上医院确诊,97.6% 经内窥镜、手术或病理确诊,直肠癌病例中不包括直肠类癌。

四、资料分析

资料均以 Foxbase+ 建立数据库,统计分析应用 SPSS 软件包。1986~1996 年各性别、年龄段人口数由 1990 年 1/10 人口抽样调查推算,标化率按世界标准人口。累积发病率与死亡率计算,按各年份目标人群标化率加权所得。

结 果

一、大肠癌筛检的初步结果

筛检时间为 1989 年 5 月至 1990 年 5 月,筛检区 30 岁及以上人群为 94 423 人,排除急性传染病、精神病及其他无配合能力者,符合条件被列入筛检

表1 筛检区与对照区人群性别及年龄组分布情况

年龄组 (岁)	筛 检 区			对 照 区		
	男	女	合计	男	女	合计
30~	17 48(36.3)	16 06(34.7)	33 55(35.5)	18 12(36.3)	16 64(34.7)	34 76(35.5)
40~	12 14(25.2)	10 57(22.9)	22 71(24.1)	12 57(25.2)	10 95(22.9)	23 53(24.1)
50~	9 17(19.1)	8 44(18.3)	17 62(18.7)	9 51(19.1)	8 75(18.3)	18 26(18.7)
60~	6 41(13.3)	6 50(14.1)	12 91(13.7)	6 64(13.3)	6 73(14.1)	13 38(13.7)
70~	2 48(5.2)	3 48(7.5)	5 97(6.3)	2 57(5.2)	3 61(7.5)	6 18(6.3)
80~	47(1.0)	1 17(2.5)	1 64(1.7)	48(1.0)	1 21(2.5)	1 70(1.7)
合 计	48 18(100.0)	46 24(100.0)	94 42(100.0)	49 92(100.0)	47 91(100.0)	97 83(100.0)

注:括号内数字为构成比(%)

对象者为 75 813 人,完成问卷调查者为 64 693 人,其

中 62 667 人同时完成了 RPHA-FOBT 检查,受检率为

82.7%。在完成筛检的 62 667 人中, I 类和 III 类中共计检出 21 例, 其中结肠癌 13 例, 直肠癌 8 例, Dukes' A + B 期占 71.4%(14/21); 另有 II 类人群检出大肠癌 13 例, 结肠癌 5 例, 直肠癌 8 例。此次筛检中, 漏检 7 例, 漏检率为 17%。另外, 还检出肠腺瘤 75 例(结肠 48 例, 直肠 27 例), 非腺瘤性息肉 256 例。详细结果见参考文献^[6]。

二、序贯筛检方案对大肠癌发病及死亡的影响分析

1989 ~ 1996 年, 嘉善县的筛检区和对照区共计观察人年数分别为 732 930 人年与 731 143 人年, 大肠癌累积发病与死亡情况见表 2。

表2 1989 ~ 1996 年嘉善县结直肠癌发病及死亡情况(%)

	筛检人群		对照人群	
	累积数	累积率(95% CI)	累积数	累积率(95% CI)
累积发病率				
结肠癌	151	1.65(1.56 ~ 1.74)	157	1.72(1.62 ~ 1.82)
直肠癌	210	2.30(2.19 ~ 2.41)	210	2.30(2.19 ~ 2.41)
合计	361	3.95(3.81 ~ 4.10)	367	4.01(3.86 ~ 4.16)
累积死亡率				
结肠癌	82	0.90(0.83 ~ 0.97)	76	0.83(0.76 ~ 0.90)
直肠癌	108	1.10(1.02 ~ 1.18)	148	1.61(1.52 ~ 1.70)
合计	190	2.08(1.96 ~ 2.18)	224	2.44(2.33 ~ 2.55)

从表 2 可见, 1989 ~ 1996 年间, 筛检人群直肠癌累积发病率均与对照区相近, 差异无显著性; 比较两区之间大肠癌的累积死亡率, 结肠癌差异无显著性, 但直肠癌的累积死亡率较对照区低, 约降低为对照区的 31.7%, 合计大肠癌降低 14.7%。1989 ~ 1996 年 2 个人群大肠癌累积死亡率情况见图 1、2。从图 1、2 可见, 1992 ~ 1994 年筛检区结肠癌的累积死亡率略低于对照区, 但 1995 年后两者几近一致; 而直肠癌累积死亡率在 1989 ~ 1993 年间, 筛检区与对照区差距逐渐扩大, 但 1993 年之后两者的差距则保持在恒定水平。该结果提示, 单次序贯筛检对大肠癌的死亡率的影响大约可持续 4 ~ 5 年左右。

三、序贯筛检方案对大肠癌的生存率影响分析

上述结果显示, 序贯筛检方案使人群大肠癌发病率下降不明显, 但约可使大肠癌的死亡率下降 15%, 其中的直肠癌约下降 32%, 提示了筛检方案实施可能延长了直肠癌的生存时间。为证明这一推断, 首先对筛检前的 1987 ~ 1988 年筛检区与对照区之间大肠癌生存曲线进行比较, 结果显示, 结肠癌、直肠癌的 log-rank 值分别为 0.01($P = 0.934 9$) 和

0.00($P = 0.960 0$), 均无统计学上的显著意义。对 1989 ~ 1996 年诊断的筛检区与对照区大肠癌的生存率比较发现, 结肠癌 log-rank 值为 1.95($P = 0.162 5$), 而直肠癌则为 9.01($P = 0.002 7$), 具有统计学上的显著意义。筛检区直肠癌中位生存期为 40 个月(95% CI 为 7 ~ 73), 而对照区则为 14 个月(95% CI 为 9 ~ 19), 1989 ~ 1996 年筛检区与对照区直肠癌平均确诊年龄为(57.4 ± 13.2) 岁与(58.6 ± 13.7) 岁, 筛检约使直肠癌平均检出年龄提前 14 个月左右, 排除领先时间偏倚, 筛检区直肠癌的中位生存时间约延长了 12 个月。

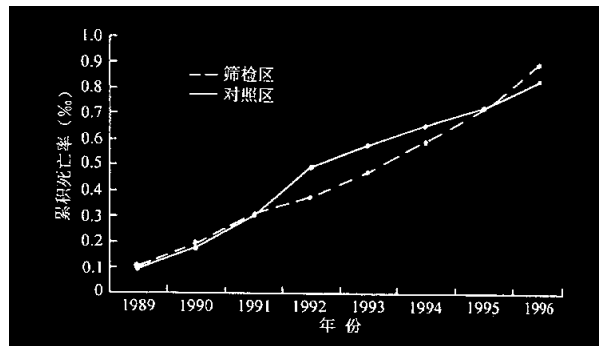


图1 1989 ~ 1996 年结肠癌筛检区与对照区累积死亡率比较

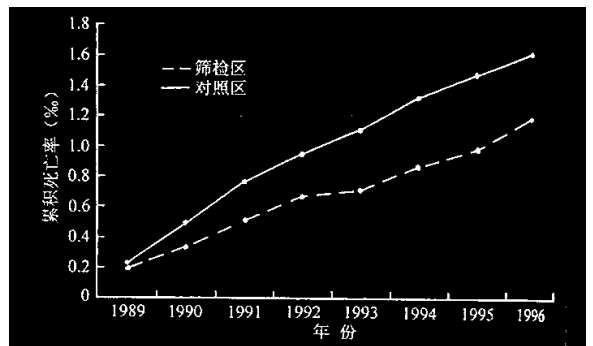


图2 1989 ~ 1996 年筛检区与对照区直肠癌累积死亡率比较

讨 论

据嘉善县相邻的上海市 1972 ~ 1994 年肿瘤登记系统显示, 20 年间结肠癌的标化发病率增加了 104.1%, 直肠癌为 11.3%^[7]。据预测, 在我国大城市大肠癌将成为仅次于胃癌与肺癌的第三大恶性肿瘤。探讨并提出有效、经济的大肠癌防治措施将成为我国肿瘤防治研究的热点之一。美国癌症协会对大肠癌筛检作如下建议: 年龄超过 50 岁者, 每年作 1 次粪便潜血检查, 乙状结肠镜开始时每年 1 次, 两

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^[3]。尽管国内外研究均提示^[1,3]早发现、早诊断、早治疗可以提高大肠癌的生存率,延长大肠癌的生存时间,但单纯基于肿瘤登记及临床随访资料的评价研究,由于领先时间偏倚(leading time bias)和长度时间偏倚(length time bias)的存在,往往使筛检效果被高估,因此,自 80 年代以来,大肠癌被列为筛检效果不明确的肿瘤。

本文采用随机分组空白对照设计,对大肠癌序贯筛检方案的有效性进行评估,筛检区与对照区 30 岁以上人群性别及各年龄段的结构几近一致,且筛检前两组人群的大肠癌发病率、死亡率及生存曲线均无统计学上的显著性差别,因此认为两组具有较好的可比性;另外,基于随机分组设计的评价方案,避免了领先时间偏倚和长度时间偏倚对筛检效果评价的影响。本文结果显示,经人群筛检后筛检区在 1989~1996 年间结直肠癌累积发病率统计学上差别均无显著性,结直肠癌合计则下降了约 15%,而直肠癌的累积死亡率较对照区下降了 32%左右,经生存分析,1989~1996 年的筛检区直肠癌生存率显著高于对照区(log-rank = 9.01, $P = 0.0027$)。Mandel 等^[8]在明尼苏达将 46 551 人随机分为 3 组,1 组作为空白对照组,另外 2 组则分别每年和两年作 1 次基于化学法粪便潜血试验(水化法)的人群大肠癌筛检,经 18 年随访后发现,3 组人群大肠癌的发病率差异无显著性,而每年 1 次组较对照组的累积大肠癌死亡率下降了约 33%,两年 1 次组则下降了 21%。在欧洲另两个随机对照试验的人群评价结果也提示,通过每两年 1 次化学法粪便潜血试验(非水化法)可使大肠癌下降 15%和 18%^[9,10]。上述结果提示了基于粪便潜血试验的大肠癌筛检方案对大肠癌的发病率影响不明显,但可以降低大肠癌的死亡率。因此认为,大肠癌应属筛检效果明确的一类恶性肿瘤。

传统上使用的化学法粪便潜血试验特异性较差,且易受饮食因素影响,本研究采用的免疫法可以

提高粪便潜血试验特异度,从而可以降低大肠癌复筛人数,另外,因无需饮食控制而提高人群的顺应性。另据报道,人群中仅约一半左右的大肠癌发生粪便潜血现象^[6],单纯应用粪便潜血试验势必导致一半左右大肠癌漏检,我们根据我国实际情况制定的大肠癌序贯筛检方案,结合了免疫法粪便潜血试验与个体危险度 AD 值为初筛手段,高危人群浓集率达 6.8%,而漏检率仅为 17%,单次的筛检在人群中对大肠癌的死亡率降低效应可持续到 4~5 年,因此认为,序贯筛检方案较适合于我国国情的大肠癌筛检方案,经优化后有望成为我国的大肠癌推荐方案。

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 李连弟, 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.
- 3 Jessup JM, Menck HR, Fremgen A, et al. Diagnosing colorectal carcinoma: clinical and molecular approaches. CA Cancer J Clin, 1997, 47:70-92.
- 4 Zhu WX, Lin JJ. Reverse passive hemagglutination for detection of fecal occult blood. Chin Med J, 1988, 101:519-522.
- 5 陈坤, 焦登鳌, 余海, 等. 人群大肠癌筛检数量化方法的应用研究. 中华肿瘤杂志, 1993, 15:37-40.
- 6 郑树, 吴金民, 邹荣必, 等. 结肠癌的人群筛检模式及评价. 中华医学杂志, 1991, 71:381-384.
- 7 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.
- 8 Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. JNCI, 1999, 91:434-437.
- 9 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robison MH, et al. Randomized controlled trial of faecal-ocult-blood screening for colorectal cancer. Lancet, 1996, 348:1472-1477.
- 10 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal-ocult-blood test. Lancet, 1996, 348:1467-1471.

(收稿日期 2000-04-12)