

定量免疫粪便隐血试验联合危险度评估 在社区结直肠癌筛查中的应用

张杰*

苏州市吴江区第五人民医院 消化内科, 江苏 苏州 215211

【摘要】 **目的** 探讨定量免疫粪便隐血试验(fecal immunochemical testing, FIT)联合危险度评估在社区结直肠癌(colorectal cancer, CRC)筛查中的应用价值。**方法** 选择2022年9月至2022年12月在吴江区开展CRC筛查的人群为研究对象。评估结果为阳性的有613例;评估阳性的人群中有320例作为试验组(1次定性FIT+1次定量FIT),293例作为对照组(2次定性FIT)。试验组中有59例接受了肠镜检查,对照组中有36例接受了肠镜检查。**结果** 试验组的初筛阳性率为25.93%(83例),对照组的初筛阳性率为18.77%(55例),差异有统计学意义($P=0.034$)。试验组接受肠镜检查的人群中,病变(CRC或结直肠腺瘤)的检出率为83.05%(49例),对照组接受肠镜检查的人群中,病变(CRC或结直肠腺瘤)的检出率为63.89%(23例),差异有统计学意义($P=0.032$)。受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)分析显示,定量FIT筛查早期肠道病变的曲线下面积为0.842($P=0.002$,95%CI 0.695~0.989)。**结论** 定量FIT在社区CRC筛查中的应用价值高。

【关键词】 定量免疫粪便隐血试验; 社区; 结直肠癌

Application of quantitative fecal immunochemical testing combined with risk assessment in colorectal cancer screening in community

Zhang Jie*

Department of Gastroenterology, the Fifth People's Hospital of Wujiang, Suzhou 215211, Jiangsu, China

*Corresponding author: Zhang Jie, E-mail: 421416963@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the application value of quantitative fecal immunochemical testing (FIT) combined with risk assessment in colorectal cancer (CRC) screening in community. **Method** The population screened for CRC in Wujiang District from September 2022 to December 2022 was selected as the research objects. There were 613 positive cases based on the evaluation results, and among these positive patients, 320 cases were selected in the experimental group (1 qualitative FIT +1 quantitative FIT) and 293 cases were selected in the control group (2 qualitative FIT). A total of 59 people in the experimental group underwent colonoscopy, while 36 people in the control group underwent colonoscopy. **Result** The positive rate of initial screening in the experimental group was 25.93% ($n=83$), while that of the control group was 18.77% ($n=55$), the difference was statistically significant ($P=0.034$). Among those undergoing colonoscopy, the detection rate of lesions (CRC or colorectal adenoma) was 83.05% ($n=49$) in the experimental group and 63.89% ($n=23$) in the control group, the difference was statistically significant ($P=0.032$). Receiver operator characteristic curve (ROC) analysis showed that the area under the curve of quantitative FIT for early intestinal lesions screening was 0.842 ($P=0.002$, 95% CI 0.695 -0.989). **Conclusion** Quantitative FIT has high application value in CRC screening in community.

【Key words】 Quantitative fecal immunochemical testing; Community; Colorectal cancer

基金项目:苏州市吴江区“科教兴卫”项目(wwk202127)

*通信作者:张杰, E-mail: 421416963@qq.com

2020年全球结直肠癌(colorectal cancer, CRC)新发病例数约为190万(发病率居第3位),因CRC死亡的人数约为93.5万(死亡率居第2位)^[1]。2017年《中国大肠癌流行病学及预防和筛查白皮书》显示,CRC居恶性肿瘤发病率第3位,死亡率居第5位。如能早期诊断可提高CRC患者的生存率,早期CRC的5年生存率超过90.0%,而转移性CRC的5年生存率仅为14.0%^[2]。筛查针对的是无症状人群和高风险人群。大众可通过筛查,早期发现并切除结直肠息肉、腺瘤,防止疾病进展、恶化^[3]。

现阶段,结合各项专家共识及临床经验来看,结肠镜检查仍是CRC筛查的金标准,但由于结肠镜检查是侵入性检查、需烦琐的肠道准备、有穿孔的风险等,不适用于大样本人群的早筛。10年来,具有高灵敏度和特异度的FIT已经大量用于肠道疾病的早期筛查。根据检测技术原理的不同,FIT可分为定性和定量FIT两类^[4]。定性FIT采用免疫层析法,基于厂家预先设定的阳性截断值给出定性结果(阳性、阴性);定量FIT则通常采用免疫比浊法定量检测粪血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度,可根据筛查目标人群特征,选择适宜的阳性截断值判定检测结果。相比定性FIT,定量FIT具有结果判读不易受主观因素影响、不同产品检查结果符合率高、产品质量控制佳等优点^[5-7]。

1 对象和方法

1.1 研究对象 以2022年9月至2022年12月,在吴江区开展CRC筛查的人群为研究对象,此研究在2022年9月启动,分别在黎里、北厍、金家坝三个社区卫生院同时进行,所有研究中心按照统一的纳入及排除标准招募50~80岁符合要求的受试者进行CRC的筛查。排除标准:①有CRC或炎症性肠病病史;②近1个月有严重腹泻、脓血便、黑便等病史;③女性月经期或痔疮活动出血期;④有严重心肺等疾病不能耐受肠镜检查者。纳入标准:①年龄50~80岁;②危险度评估为阳性者;③能进一步耐受肠镜检查者。本研究已通过苏州市吴江区第五人民医院医学伦理委员会批准(批准号:20220725003)。

1.2 方法

1.2.1 样本准备方法

(1) 信息收集:收集研究对象的年龄、性别、

体检资料等。

(2) 采用《上海市社区居民大肠癌筛查危险度评估表》对纳入居民进行危险度评估。共9项评价指标,包括:①慢性腹泻史;②慢性便秘史;③黏液和/或血便史;④慢性阑尾炎/阑尾切除史;⑤慢性胆囊炎/胆囊切除史;⑥近10年精神创伤/痛苦史;⑦恶性肿瘤史;⑧肠息肉史;⑨一级亲属肠癌史。其中第1~6项,每项评分为1分;第7~9项,每项评分为2分。以评分 ≥ 2 分为危险度评估阳性(其中 ≥ 4 分属于强阳性的高危组)。

(3) 评估结果为阳性的613例(其中评分 ≥ 4 分属于强阳性的高危组430例);采用个体化随机方式将受试者按照1:1的比例随机分配至试验组和对照组,试验组320例(其中强阳性高危组234例),对照组293例(其中强阳性高危组196例)。

(4) 对照组发放2根大便试管,2次采便的时间间隔至少5d,采便后于当天(夏季不超过4h)送至相应社区卫生服务中心检测,以危险度评估阳性且2次定性粪便隐血试验中任一次阳性为初筛阳性。

(5) 试验组发放2根大便试管,完成1次定性粪便隐血试验后,另一管采用专用无菌粪便采集管留取新鲜粪便(< 24 h)并保存于 -80 ℃冰箱内,送至我院检验科完成FIT检测,阳性截断值取 $15 \mu\text{g/g}$,以危险度评估阳性且定量或定性的粪便隐血中任一次阳性为初筛阳性。

(6) 对两组初筛阳性人群进行肠镜检查,比较两组的CRC、结直肠腺瘤检出率。

1.2.2 定性法检测 采用杭州爱康生物技术公司生产的粪便潜血胶体检测卡,标本送至相应卫生院后,卫生院检验科需严格按照规章制度于2h内完成检验。阳性表示对照线及反应线均为紫红色,相应的检测阈值为血红蛋白浓度大于 100 ng/ml 。

1.2.3 定量法检测 采用日本荣研公司生产的粪便潜血自动分析仪及检测仪,检验科收到标本后于24h内按照说明书操作完成粪便隐血的定量检验,采便器为螺旋沟槽设计,使采便量能准确控制,阳性截断值取 $15 \mu\text{g/g}$ 。

1.2.4 肠镜检查及病理判读 入组居民在完成社区筛查后2周内,符合进一步肠镜检查的对象至吴江区第五人民医院内镜中心行肠镜检查,并取病理活检。病理检查结果由病理室医师判读,类型包括CRC、腺瘤、非肿瘤性息肉、完全阴性及其他病变。

1.3 统计分析 将所有检查资料建立数据库。采用 SPSS 20.0 进行统计分析,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,趋势分析采用趋势性 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 危险度评估比较 三个社区卫生院共对 854 例对象进行了危险度评估,评估结果为阳性的有 613 例;评估阳性的人群中有 320 例作为试验组(其中强阳性高危组 234 例),293 例作为对照组(其中强阳性高危组 196 例),两组人群中危险度评估的评分($\chi^2=1.083, P=0.212$),差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 受检人群的一般资料比较 试验组患者年龄(65.1 ± 15.1)岁,其中男性 177 例,女性 143 例;对照组年龄(65.1 ± 13.9)岁,其中男性 158 例,女性 135 例。两组人群,性别($\chi^2=1.119, P=0.730$)、年龄($t=0.013, P=0.990$),差异无统计学意义,具有可比性。

2.3 受检人群的初筛阳性率及肠镜检查率比较 试验组的初筛阳性率为 25.93%(83 例),对照组的初筛阳性率为 18.77%(55 例),差异有统计学意义($P=0.034$)。试验组中有 59 例接受了肠镜检查,依从率为 71.08%(59/83),对照组中有 36 例接受了肠镜检查,依从率为 65.45%(36/55),差异无统计学意义($P=0.484$)。

2.4 检出率的比较 试验组接受肠镜检查的人群中,病变(CRC 或结直肠腺瘤)的检出率为 83.05%(49/59),对照组接受肠镜检查的人群中,病变(CRC 或结直肠腺瘤)的检出率为 63.89%(23/36),差异有统计学意义($P=0.032$)。

2.5 各亚组人群的性别与年龄情况分析 根据肠镜检查结果,将受检人群分为 4 个亚组:结直肠癌组、腺瘤组、息肉组、肠炎或无异常组。其中,结直肠癌包括进展期及原位癌;腺瘤包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤、绒毛管状腺瘤;息肉包括增生性、炎性及错构瘤性息肉;肠炎或无异常包括炎症性肠病、非炎症性肠病及正常。分析各亚组人群的性别比例和年龄分布情况:各亚组人群的性别比例无明显差异。在腺瘤的检出例数方面,40~60 岁人群显著高于其他年龄组,而<40 岁的人群,腺瘤检出例数明显低于其他组。在息肉的检出方面,各年龄

组间差异并无统计学意义。在肠炎或无异常组中,<40 岁的人数更多,差异有统计学意义。见表 1。

表 1 各亚组人群的性别与年龄情况分析(例)

项目	肠炎或无异常	结直肠癌	腺瘤	息肉
性别				
男性	17	2	37	5
女性	6	1	20	7
χ^2	1.243	0.008	0.031	3.038
P	0.265	0.928	0.861	0.081
年龄				
<40 岁	10	0	5	2
40~60 岁	7	2	35	6
>60 岁	6	1	17	4
χ^2	14.059	0.686	8.717	0.099
P	0.001	0.710	0.013	0.952

2.6 以 ROC 曲线评价定量 FIT 筛查早期肠道病变的效能 以定量 FIT 的检测值为变量,是否检测出肠道疾病(腺瘤、肠癌)为结局变量,进行 ROC 曲线分析,可以得出:定量 FIT 筛查早期肠道病变的曲线下面积为 0.842 ($P=0.002, 95\% CI 0.695 \sim 0.989$)。见图 1。

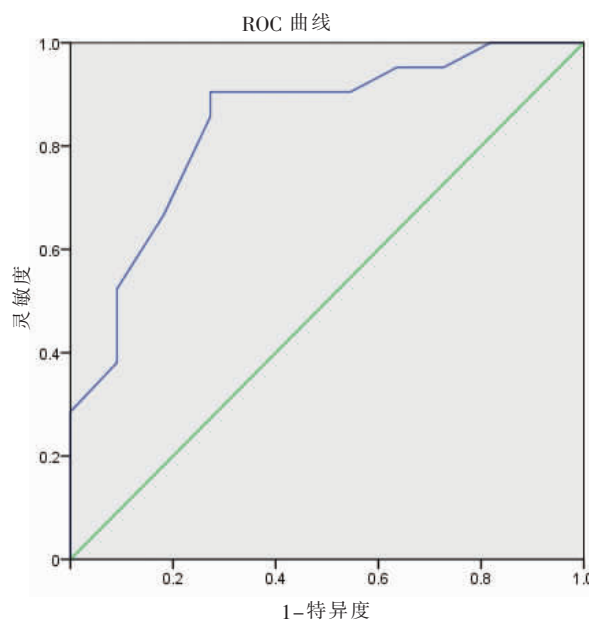


图 1 定量 FIT 筛查早期肠道病变的效能的 ROC 曲线图
注:同分产生的对数区段。

3 讨论

本研究中,试验组初筛阳性占比(25.93%)高于对照组(18.77%),专业、卫生、方便是定量 FIT 的一大特点,医务人员更倾向于对新方法(定量 FIT)的宣教。两组肠镜检查的依从性均高于既往文献^[8-9],

可能与经过问卷评估阳性后的人群体检筛查意识增强以及社区工作人员加强随访与监督有关。

“息肉-腺瘤-癌”的演变模式是CRC的经典发病模式^[10]。较早地对社区CRC的高风险人群进行筛查,切除腺瘤性息肉,可显著降低CRC的发生率^[11]。本研究的ROC曲线显示定量FTI筛查早期肠道病变有很好的效能。CRC的患病风险随着年龄的增长而增加,多项研究均显示男性发病率高于女性,结肠息肉恶变以青、中年为主^[12-13]。本研究显示不同亚组间的性别比例无明显差异;在腺瘤的检出率方面,40~60岁人群显著高于其他年龄组,这些研究结论的少许差异可能与研究的样本量较少有关。

粪便隐血检测是目前CRC有效的筛查手段。传统的粪便隐血检测,只有阴性/阳性结果,检测效能较差,易受很多因素干扰,常出现假阳性结果^[14]。而粪便脱落细胞DNA检测及血清肿瘤标志物如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)72-4、CA242的检测,相继因为较低的灵敏度和特异度、费用高等问题均只适用于大样本的CRC筛查^[15]。国外的研究专家Duffy等^[16]对化学法、免疫胶体金法和定量免疫法3种方法进行了比较,发现定量FIT既具有免疫法的灵敏度与特异度、干扰因素较少、在反映粪便中血红蛋白的变化时更直观,且能定量分析,是CRC早期筛查较理想的非侵入性检查。

我国CRC的发病率在全球处于高水平,随着诊疗技术的发展,内镜下切除早已成为早期CRC的主要治疗方式,但仍有约10%的T₁期CRC患者由于淋巴结转移风险,导致无法实现内镜下根治性切除^[17]。因此,在高危人群中筛查出更多的早期CRC患者显得极为重要。本研究结果提示,在社区CRC的筛查中,定量FIT有较好的筛查效能,能更多地筛选出腺瘤、肠癌人群,敏感性较高,在后续的研究中,可以加大样本量,采取不同截断值筛查,结论与同类的其他研究对比,将筛查工作更加完善。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer

statistics 2020;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[2] SIEGEL RL, MILER KD, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017 [J].CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.

[3] 王振军,付李缘. 大肠癌筛查共识与争议[J].临床外科志, 2018, 26(10):721-723.

[4] DAY LW, BHUKWT T, ALLISON J. Fit testing: An overview [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(11):357

[5] HUNDT S, HAUG U, BRENNER H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(3):162-169.

[6] TANNOUS B, LEE-LEWANDROWSKI E, SHARPLES C, et al. Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: Implications for clinical practice in hospital and out patientsettings[J]. Clin Chim Acta, 2009, 400(1/2):120-122.

[7] LEVY B, BAY C, XU Y, et al. Testcharacteristics of faecal immunochemical tests (FIT) compared with optical colonoscopy [J]. J Medscreen, 2014, 21(3):133-143.

[8] 张春林,房玉海,洪志飞,等.老年人结直肠癌筛查结果分析[J].中华内科杂志, 2014, 53(9):715-718.

[9] 李娟萍,李小攀,郑晶泉,等.2013-2016年上海市浦东新区某社区大肠癌筛查结果分析[J].上海预防医学, 2018, 30(2):111-114,125.

[10] 蒋燕,张忠夫,罗毅,等.30250名健康体检者电子直乙结肠镜检查结果分析 [J]. 中华健康管理学杂志, 2014, 8(6):406-408.

[11] 郭春光,刘骞,代敏.大肠癌筛查现状与展望[J].中华预防医学杂志, 2015, 49(5):377-380.

[12] 马龙腾,韩雪,杨帆,等.1975-2014年上海市杨浦区结直肠癌死亡趋势和年龄-时期-队列模型分析[J].中华预防医学杂志, 2019, 53(5):486-491.

[13] 阮丽琴,李太原,周凤凤.不同年龄组的结直肠癌临床流行病学分析[J].实用临床医学, 2016, 17(4):86-93.

[14] 朱明明,徐锡涛,聂芳,等.免疫法与化学法粪便潜血试验在结肠癌筛查中价值的荟萃分析 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(7):592-596.

[15] 冷晓旭,房静远.粪便标志物DNA和RNA筛查结直肠癌特性分析[J].中华医学杂志, 2020, 100(42):3373-3376.

[16] DUFFY M, VAN ROSSUM L, VAN TURENHOUT S, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper [J]. Int J Cancer, 2011, 128(1):3-11.

[17] 廖伟林,刁德昌,汪佳豪,等.T₁期结直肠癌黏膜下浸润深度评估的临床价值分析[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(2):175-180.