

·综述·

粪便DNA检测技术在结直肠癌筛查中的应用现状及展望

马晨曦 关旭 王松 刘正 姜争 王锡山

国家癌症中心国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科,北京 100021

通信作者:王锡山,Email:wxshan_1208@126.com,电话:010-87788026



扫码阅读电子版

【摘要】 有效的早期筛查和一级预防是降低我国结直肠癌发病率和死亡率的主要措施之一。粪便DNA检测作为一种近几年兴起的非侵入性结直肠肿瘤筛查方法,是通过检测粪便中脱落的肠道细胞中的变异基因来判断结直肠肿瘤,其中多靶点粪便DNA检测技术是应用最广泛的一种检测手段。国外针对这一新兴技术开展的多项研究均表明,多靶点粪便DNA检测具有较高的灵敏度,且其随着技术的不断完善与发展逐渐应用于临床。而在国内,多靶点粪便DNA检测尚处于起步阶段,有待更多来自中国人群的试验验证。与传统的结直肠癌筛查方法相比,粪便DNA检测技术兼具无创无痛、安全方便等优势,但该检测方法同样存在费用高昂、特异性较差等问题。多靶点粪便DNA检测符合精准医学诊疗模式,能够很大程度上弥补传统肠癌筛查手段的不足,对肠癌筛查手段的整体提升起到了重要的推动作用。本文通过概括国内外相关研究,总结粪便DNA检测技术的优缺点并探讨其应用价值。

【关键词】 结直肠肿瘤; 粪便; 多靶点粪便DNA; 筛查; 粪便潜血试验

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究专项(2016YFC0905300); 国家自然科学基金面上项目(81572930); 中国医学科学院肿瘤医院学科带头人奖励基金(RC2016003); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001); 北京市科技计划(D171100002617004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.018

Application and prospect of fecal DNA test in colorectal cancer screening

Ma Chenxi, Guan Xu, Wang Song, Liu Zheng, Jiang Zheng, Wang Xishan

¹Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center / National Clinical Research Center for Cancer / Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Wang Xishan, Email: wxshan_1208@126.com, Tel: 010-87788026

【Abstract】 Effective early screening and primary prevention is one of the major initiatives to decrease the morbidity and mortality of colorectal cancer in China. As a new non-invasive screening method for colorectal cancer in recent

years, fecal DNA test detects colorectal cancer by analyzing gene mutations from intestinal tumor cells in the feces. The most widely used method among fecal DNA test is multi-target stoolDNA test (MT-sDNA). Many studies abroad on this emerging technique have been carried out to verify its high sensitivity, and it is gradually used in the clinic with continuous improvement and development of technology. Meanwhile, domestic MT-sDNA is still in the prototype stage, and more researches from Chinese population are needed. Compared with traditional screening methods, MT-sDNA technology has the advantages of non-invasiveness, painlessness and convenience. But its defects exist, such as high cost and low specificity. MT-sDNA is in accordance with precision medicine, and can largely make up for the shortcomings of traditional screening methods for colorectal cancer. It also holds a great promise for promoting the screening for colorectal cancer. This paper is aimed to discuss the application value of fecal DNA test by introducing its related researches at home and abroad, and summarizing its merits and demerits.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Feces; Multi-target fecal DNA test; Screening; Fecal immunochemical test

Fund program: National Key Research and Development Program Precision Medicine Research Project (2016YFC0905300); National Natural Science Foundation Surface Project (81572930); Chinese Academy of Medical Science Cancer Hospital Academic Leaders Award Fund (RC2016003); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-001); Beijing Science and Technology Plan (D171100002617004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.018

结直肠癌是我国最常见的消化道肿瘤之一,其发病率和病死率呈现逐年上升的趋势^[1]。然而,目前美国结直肠癌发病率以每年2%~3%的速度降低,总体死亡率也持续下降^[2]。研究表明,结直肠癌筛查技术的广泛开展是导致中、美两国形成巨大差异的主要原因之一,因此在结直肠肿瘤的防治战略体系上,我们应做到“关口前移,预防为主”,这对于改善我国结直肠肿瘤的发病现状具有重要意义^[3]。2018年10月,由中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制定专家组发布了《中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专

家共识》,其中提到,粪便检测是目前应用最广泛的早诊方法^[4]。作为一种新兴、非侵入性的结直肠癌早期诊断方法,粪便DNA检测技术应运而生并且飞速发展,它符合“精准医疗”概念,遵从“精准医疗”趋势,现已成为筛查结直肠癌的有效手段之一。

一、粪便DNA检测技术概述

粪便DNA检测技术的主要原理是通过检测粪便样本中可能含有的从肠道脱落的肿瘤细胞中的变异核酸物质及潜隐血红蛋白含量,并应用一定的统计学方法判断个体是否患有结直肠癌或肠道腺瘤。1992年,Sidransky等^[5]首次在粪便中发现突变的K-RAS基因,粪便DNA检测技术的有关研究由此开展。但突变型K-RAS基因在结直肠癌中的表达率不足一半,其筛查敏感性并不理想^[6]。故陆续出现使用其他单靶点粪便DNA位点,如APC、P53等,但结果均表明单一DNA检测位点的检测敏感性远低于预期^[7]。

因结直肠肿瘤是多环节、多基因综合作用的结果,单一基因检测无法准确反映细胞内部是否出现变异遗传物质。因此,研究者们开始联合多个DNA检测位点筛查结直肠肿瘤,以提高筛查敏感性。2000年,Ahlquist等^[8]首次报道联合应用APC、K-RAS、p53和MSL的多靶点粪便DNA技术(multi-target fecal DNA test, MT-sDNA)检测结直肠癌和较大腺瘤的敏感性分别为91%(20/22)和93%(26/28)。这引起了学者们的广泛关注,有关MT-sDNA的试验也飞速开展,并取得良好成果^[9]。

目前,常联合用于MT-sDNA检测的变异基因包括K-RAS突变、APC突变、p53突变^[10]和BMP3甲基化、NDRG4甲基化、SFRP2甲基化、VIM甲基化^[11]等。研究者们也在不断探索新的分子信息用于结直肠癌诊断,如SEPT9^[12]、SFRP2甲基化^[13]等。最近有中国学者提出,粪便中SDC2基因甲基化也是筛查结直肠癌有效的生物标记物^[14]。此外,成熟的基因扩增技术也大大提高检测的敏感性和特异性,这些研究为粪便DNA检测技术的可行性提供大量理论支持。

二、粪便DNA检测技术国外研究进展

1. DeeP-C研究:2014年,Imperiale等^[15]开展的一项大型多靶点粪便DNA试验(a multi-target stool DNA test, MSDT)是该领域的重大突破,该研究入组北美90个地区、近10 000名受试者,对其粪便中K-RAS突变、异常NDRG4和BMP3甲基化、 β -actin基因进行分子定量检测,包括血红蛋白免疫监测(采用“Cologuard”试剂盒),同时将结果与粪便免疫化学检测(fecal immunochemical test, FIT)结果进行对比,发现MT-sDNA检测结直肠癌的敏感性为92.3%,检测晚期癌前病变(包括腺瘤和无蒂锯齿状息肉)的敏感性为42.4%,均优于FIT检测的敏感性(分别为73.8%和23.8%);MT-sDNA检测高分化不典型增生息肉的敏感性(69.2%)也明显优于FIT(46.2%)。但根据结肠镜检查,与FIT相比,MT-sDNA检测的特异性无明显优势。

2. Alaska研究:在“DeeP-C研究”发表之后,Redwood等^[16]随后也发表一项研究成果:其采用和“DeeP-C”相同的

试验设计和检测靶点,对661名年龄在40~85岁的阿拉斯加州人分别进行MT-sDNA、FIT和肠镜检查。结果显示:MT-sDNA检测结直肠肿瘤(包括结直肠癌和晚期腺瘤)的敏感性为49%,优于FIT检测结直肠肿瘤的敏感性(28%)。而MT-sDNA检测结直肠肿瘤的特异性(93%)略低于FIT(96%)。这项研究结论与“DeeP-C”研究一致。

3. 其他相关研究:在“DeeP-C”研究发表之前,Heigh团队在2011—2012年间入组了456名无症状成年人(平均年龄61岁),发现MT-sDNA检测直径 ≥ 1 cm无柄锯齿状息肉(sessile serrated polyps, SSP)的敏感性和特异性分别为55%和91%,而FIT基本无法检测到息肉,这再次证实MT-sDNA的有效性优于FIT^[16-17]。在2014年10月至2015年9月间,Prince等^[18]对347例肠癌筛查依从性较差且有医疗保险的受试者完成了MT-sDNA检测,结果表明,MT-sDNA诊断结直肠肿瘤的阳性预测值达81.6%,同时表明,对于有医疗保险、且MT-sDNA在医保范围内的人群,MT-sDNA为其提供了一种有效的结直肠肿瘤筛查方法和医疗福利,并且提高了筛查人群的依从性。

粪便DNA检测技术自诞生以来,其理论和技术日益成熟,并逐渐应用于临床。2008年,美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)首次将粪便DNA检测纳入临床结直肠癌筛查推荐指南中^[19]。2014年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了Exact Science公司开发的“Cologuard”粪便DNA检测产品应用于平均风险人群结直肠癌的筛查,其费用由美国医疗中心和医疗补助服务中心每3年报销一次^[20]。2016年,MT-sDNA被美国预防服务工作组(US Preventive Services Task Force, USPSTF)纳入筛查指南^[21]。公众对粪便DNA检测的认知度逐渐增加。数据显示,2017年Exact Science公司共完成571 000份Cologuard产品检测,同比增长168%^[22]。目前,ACS在指南中推荐,对于年龄 > 50 岁的无症状平均风险人群,应每3年进行一次MT-sDNA筛查^[23]。

三、粪便DNA检测技术国内研究进展

与国外相比,国内MT-sDNA虽然起步较晚,发展速度较慢,但一直走在探索之路上。2016年,张艳桥^[24]开展一项结直肠癌非侵入性早期筛查技术研究,预计在黑龙江省完成500例MT-sDNA检测,截至2017年11月,共入组377例,其中345例来自体检人群,27例来自结直肠癌患者,5例来自肠道腺瘤患者。据初步统计,MT-sDNA检测结直肠癌灵敏度为92.6%(25/27),检测腺瘤灵敏度为80%(4/5),这填补了我国无创性粪便基因筛查数据方面的空缺。2017年,郑树教授在浙江入组839名受试者进行MT-sDNA和FIT检查,其中MT-sDNA检测结直肠癌和进展期腺瘤的灵敏度分别为97.5%和53.1%,其特异性为89.1%(数据来源:浙江大学附属第二医院临床数据)。上述结果表明,国内MT-sDNA的敏感性和特异性均高于国外“DeeP-C”研究的结果。这可能是由于MT-sDNA技术(采用“常卫清”试剂盒)在基因检测的设计上采用中国肠癌患者特有的BMP和NDRG4基因甲基化位点,能更加准确地代表

中国结直肠癌分子特征。此外,我国王锡山教授近期开展了一项全国大型多中心结直肠癌筛查研究,旨在对比MT-sDNA与FIT筛查结直肠癌的有效性和特异性。该研究计划入组人群6 000例,我们也期待这项研究成果的早日问世,来进一步证实MT-sDNA在中国人群中应用的有效性。

尽管目前的研究结果支持MT-sDNA检测用于结直肠癌筛查,但在我国仍未大规模应用于临床。主要原因有以下几点,第一,我国居民癌症筛查意识淡薄。2007年一项在杭州等地进行的大规模研究表明,居民结直肠癌早筛参与率仅为39.12%^[25]。因此,向全民宣传和树立结直肠癌防治意识有助于MT-sDNA的应用和结直肠癌的二级预防,从而降低结直肠癌的发病率和病死率^[26]。第二,MT-sDNA检测费用较高。与欧美等国家相比,MT-sDNA尚未纳入我国结直肠癌诊疗指南,费用较高,且医保无法报销等因素限制了该技术的广泛开展。第三,人群对MT-sDNA认识度较低。与粪便潜血试验(fecal occult blood testing, FOBT)等检查方法相比,粪便DNA检测属于新兴技术,国内发展较慢,大众人群对该检测方法认识不足,接受度差。第四,缺少高级别循证医学证据。虽然粪便DNA检测的相关研究取得一定进展,但仍缺乏大规模验证性试验提供更有力的循证医学证据。因此,未来期待更多大样本人群研究,尤其是来自中国人群的研究和数据,来更好地推进MT-sDNA的应用。

四、粪便DNA检测的优势和不足

目前结直肠癌的主要筛查手段有非侵入性的FOBT和侵入性的结肠镜检查:前者包括愈创木脂便潜血试验(guaiac fecal occult blood test, gFOBT)和FIT,后者是诊断结直肠癌的“金标准”。相较于这两种检测方法,MT-sDNA有其独特优势,同时存在不足之处。

(一)MT-sDNA检测优势

1. 非侵入性检测:结肠镜检查的出血发生率为1.2%,穿孔发生率为0.4%,并会造成受检者生理和心理不适感^[27]。而粪便DNA检测作为一种安全的非侵入性筛查技术,具有无创、无痛等优势,因此在肠癌筛查中更容易被大众选择^[28]。

2. 操作方便且结果不易受干扰:受检者在接受结肠镜检查前需进行充分的肠道准备,否则将直接影响肠镜检查结果;而gFOBT因受到食物、药物等多种因素限制,故假阳性率较高,受试者在检测前不能进食新鲜蔬菜或红肉^[29]。相比之下,MT-sDNA操作简单,无需任何肠道准备,也不受饮食干扰,且受检者可自行完成粪便样本的采集,表现出良好的稳定性和可重复性。

3. 敏感性高:单次gFOBT对结直肠癌检出率不到50%,对进展期腺瘤的检出率仅为11%~24%^[30],连续收集3 d的新鲜粪便样本可提高其检出率;而FIT筛查结直肠癌的敏感性为86%,筛查腺瘤样息肉的敏感性仅为64%^[31]。相比之下,MT-sDNA筛查CRC的敏感性为92%,显著高于gFOBT和FIT,并能够更有效地筛查出癌前病变^[15]。

(二)MT-sDNA检测不足

1. 价格昂贵:目前MT-sDNA的平均检测费用是FIT的

20余倍,也高出结肠镜检查的价格。高昂的检测费用使粪便DNA检测难以被接受,与结肠镜和FOBT这两种检测方法相比,MT-sDNA成本效益较低,因此它目前较难广泛应用于我国结直肠癌筛查^[32]。

2. 癌前病变检出率较低:虽然MT-sDNA检测敏感性高,但其对晚期癌前病变的检出率总体较低,甚至不足一半(42%),在结直肠癌预防效能方面低于预期^[15]。从这个角度看,MT-sDNA目前更适用于检测肿瘤,而非预防肿瘤。

3. 特异性低:FIT检测结直肠癌和晚期腺瘤的特异性分别为87.5%~96.9%和91.4%~97.3%^[29];而MT-sDNA检测的特异性为86.6%^[15]。较高的假阳性率给患者带来不必要的身体伤害和经济损失,也为医疗保健系统带来负担。这也是MT-sDNA最需要解决的问题。

4. 研究证据不足:每年进行gFOBT筛查可减少结直肠癌的发病率(20%)及死亡率(16%)^[33]。此外,定期进行肠镜检查也可降低结直肠癌的发病率和病死率。但目前,国内外仍无有力证据验证MT-sDNA对结直肠癌发病率和死亡率的影响^[34]。另外,虽然FDA推荐MT-sDNA的筛查间隔时间为3年,但同样缺乏直接数据表明这一间隔时间的可靠性。以上问题也亟需更多研究论证和解决。

五、结论与展望

粪便DNA检测作为新兴的非侵入性筛查方法,在结直肠癌筛查中具有巨大潜力和广阔应用前景。它具有无创无痛、操作简便、敏感性高等优点,但也存在检测费用高昂、特异性低、筛查间隔时间不明确等不足。但不可否认的是,无创性MT-sDNA符合精准医疗的理念,折射出一个医学的新时代,是未来结直肠癌筛查的一个主要方向和趋势。虽然我国的MT-sDNA尚处于起步阶段,但相信随着人们防癌意识的提高、医疗保险范围的扩大、MT-sDNA技术的完善以及更多循证医学证据的支持,MT-sDNA在公众中的认可度和选择率将持续增加,成为一种更科学、更有效的结直肠癌筛查手段。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [3] 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征及防治策略的对比分析[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(6): 447-453. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.06.002.
- [4] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制订专家组. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(10): 1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.
- [5] Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors [J]. *Science*, 1992, 256(5053): 102-105. DOI: 10.1126/

- science.1566048.
- [6] Minamoto T, Mai M, Ronai Z. K-ras mutation: early detection in molecular diagnosis and risk assessment of colorectal, pancreas, and lung cancers -- a review [J]. *Cancer Detect Prev*, 2000, 24(1):1-12.
- [7] Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(1):192-206.
- [8] Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(5):1219-1227. DOI:10.1053/gast.2000.19580.
- [9] Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, et al. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(6):1393-1403. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41427.x.
- [10] 钟选芳,肖丹,李琛,等. 大肠肿瘤患者粪便和组织中 APC、p53 和 K-ras 基因突变的研究 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2016,30(2):118-122. DOI:10.11904/j.issn.1002-3070.2016.02.005.
- [11] Mitchell SM, Ross JP, Drew HR, et al. A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):54. DOI:10.1186/1471-2407-14-54.
- [12] Devos T, Tetzner R, Model F, et al. T2026 Circulating Methylated Septin 9 DNA in Plasma Is a Biomarker for Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5):A-623. DOI:10.1016/S0016-5085(09)62872-9.
- [13] Tang D, Liu J, Wang DR, et al. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer [J]. *Clin Invest Med*, 2011, 34(2):E88-E95. DOI:10.3727/096368910X557209.
- [14] Niu F, Wen J, Fu X, et al. Stool DNA test of methylated syndecan-2 for the early detection of colorectal neoplasia [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(9):1411-1419. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-0153.
- [15] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):187-188. DOI:10.1056/NEJMc1405215.
- [16] Redwood DG, Asay ED, Blake ID, et al. Stool DNA testing for screening detection of colorectal neoplasia in Alaska native people [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(1):61-70. DOI:10.1016/j.mayocp.2015.10.008.
- [17] Heigh RI, Yab TC, Taylor WR, et al. Detection of colorectal serrated polyps by stool DNA testing: comparison with fecal immunochemical testing for occult blood (FIT) [J]. *Plos One*, 2014, 9(1):e85659. DOI:10.1371/journal.pone.0085659.
- [18] Prince M, Lester L, Chiniwala R, et al. Multitarget stool DNA tests increases colorectal cancer screening among previously noncompliant Medicare patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(3):464-471. DOI:10.3748/wjg.v23.i3.464.
- [19] Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the 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]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(3):130-160. DOI:10.3322/CA.2007.0018.
- [20] Ridge JR, Statz S. Exact Sciences' experience with the FDA and CMS parallel review program [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(9):1117-1124. DOI:10.1586/14737159.2015.1069184.
- [21] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2016, 315(23):2564-2575. DOI:10.1001/jama.2016.5989.
- [22] Exact Sciences. Exact Sciences to Report \$265.5-266.5 Million in Revenue, 168 Percent Growth for 2017 [EB/OL]. [2018-05-16]. <http://www.exactsciences.com/about/latest-news>, 2018-01-09/2018-03-15.
- [23] Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):100-121. DOI:10.3322/caac.21392.
- [24] 张艳桥. 一文看懂中国的结直肠癌筛查, 早诊早治不再纸上谈兵 [EB/OL]. [2018-05-16]. <http://www.ioncol.com/article/NewsImfo>, 2017-12-05/2018-03-15.
- [25] 郑树,张苏展,蔡善荣,等. 大肠癌筛查方案及其实践 [J]. *中国肿瘤*, 2009, 18(9):700-704. DOI:10.3760/j.issn.0376-2491.2001.08.012.
- [26] 汪建平,王磊. 当前中国结直肠癌诊治所面临的问题和挑战 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(6):521-524. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.001.
- [27] Hurlstone DP, Karajeh MA, Shorthouse AJ. Screening for colorectal cancer: implications for UK and European initiatives [J]. *Tech Coloproctol*, 2004, 8(3):139-145. DOI:10.1007/s10151-004-0077-1.
- [28] Inadomi JM, Vijan S, Janz NK, et al. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(7):575-582. DOI:10.1001/archinternmed.2012.332.
- [29] Lee CS, Ronan L, O'Morain C, et al. Screening for colorectal cancer: what fits best? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(3):301-12. DOI:10.1586/egh.12.12.
- [30] Schroy PC 3rd, Heeren TC. Patient perceptions of stool-based DNA testing for colorectal cancer screening [J]. *Am J Prev Med*, 2005, 28(2):208-214. DOI:10.1016/j.amepre.2004.10.008.
- [31] Lane JM, Chow E, Young GP, et al. Interval fecal immunochemical testing in a colonoscopic surveillance program speeds detection of colorectal neoplasia [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6):1918-1926. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.005.
- [32] Patel SS, Kilgore ML. Cost effectiveness of colorectal cancer screening strategies [J]. *Cancer Control*, 2015, 22(2):248-258. DOI:10.1177/107327481502200219.
- [33] Towler BP, Irwig L, Glasziou P, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000,(2):CD001216. DOI:10.1002/14651858.CD001216.
- [34] Anderson BW, Ahlquist DA. Molecular detection of gastrointestinal neoplasia: innovations in early detection and screening [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(3):529-542. DOI:10.1016/j.gtc.2016.04.009.

(收稿日期:2018-05-16)

(本文编辑:万晓梅)