

·论著·

粪便 SDC2 基因甲基化检测用于东莞市石排镇社区居民结直肠癌早期筛查的随访研究

伍秋宁^{1,2} 张智³ 孔宪和^{1,2}¹中山大学附属第六医院消化内镜科, 广州 510655; ²广州市黄埔区中六生物医学创新研究院, 广州 510655; ³东莞市石排医院消化内镜科, 东莞 523330

伍秋宁和张智对本文有同等贡献

通信作者: 孔宪和, Email: kongxh5@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 通过东莞市石排镇社区居民结直肠癌筛查后不同人群类型的随访, 再次验证和评估应用粪便 SDC2 基因甲基化(mSDC2)检测进行社区结直肠癌筛查的性能表现和实践价值。**方法** 本研究采用观察性研究方法。2021 年 5 月至 2022 年 2 月期间, 东莞市石排镇对年龄 40~74 岁辖区户籍居民通过粪便 mSDC2 检测进行结直肠癌初筛, 有效筛查 10 708 人, 初筛阳性 821 人(7.7%), 初筛灰度区 438 人(4.1%), 初筛阴性 9 449 人(88.2%)。连续收集这部分人群初筛后在 2022 年 5 月至 2023 年 2 月期间满 1 年的居民, 针对初筛结果的不同情况进行随访。对初筛灰度区居民进行结肠镜检查, 对初筛阴性的居民采用随机抽样 1 000 例进行结肠镜随访, 对初筛阳性居民再次进行粪便 mSDC2 检测, 检测阳性者进行结肠镜检查。观察不同人群随访的肠镜依从性和肠道病变检出情况。**结果** 粪便 mSDC2 检测初筛为灰度区的 438 位居民中, 1 年后行结肠镜检查者为 155 人, 肠镜依从率 35.4%(155/438); 发现肠道病变 27 例(17.4%), 其中进展期腺瘤 22 例(14.2%), 非腺瘤性息肉 2 例(3.2%), 无结直肠癌发现。粪便 mSDC2 初筛阴性人群 1 年后随机抽样 1 000 人, 行结肠镜检查者为 286 人, 肠镜依从率 28.6%(286/1 000); 发现肠道病变 11 例(3.8%), 其中进展期腺瘤 3 例(1.0%), 非进展期腺瘤 5 例(1.7%), 锯齿状腺瘤或息肉 1 例(0.3%), 非腺瘤性息肉 2 例(0.7%), 亦无结直肠癌发现。对粪便 mSDC2 检测初筛阳性的 821 位居民进行第 2 年再次接受粪便 mSDC2 检测的动员, 最终接受检测 511 人, 随访率 62.2%(511/821), 其中 66 人随访粪便 mSDC2 检测阳性, 阳性率 12.9%(66/511), 灰度区 39 人(7.6%)及阴性 406 人(79.5%), 阳性行结肠镜检查者 47 人, 肠镜依从率 71.2%(47/66)。47 位行结肠镜检查的居民中, 发现肠道病变 36 例(76.6%), 其中进展期腺瘤 10 例(21.3%), 非进展期腺瘤 9 例(19.1%), 非腺瘤性息肉 17 例(36.2%), 无结直肠癌发现。**结论** 粪便 mSDC2 检测具有较好的筛查效果, 初筛阴性存在结直肠癌或癌前病变的可能性较低, 但初筛灰度区仍可能存在结直肠癌癌前病变尤其是进展期腺瘤的情况。此外, 对于初筛阳性人群, 粪便 mSDC2 检测亦具有一定随访价值。

【关键词】 结直肠癌, 筛查; SDC2 基因; 甲基化检测; 随访**基金项目:** 广东省消化系统疾病临床医学研究中心项目(2020B1111170004)

Follow-up study on screening for early colorectal cancer in Shipai, Dongguan City, China

Wu Qiuning^{1,2}, Zhang Zhi³, Kong Xianhe^{1,2}¹Department of Gastrointestinal Endoscopy, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; ²Biomedical Innovation Center, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240423-00151

收稿日期 2024-04-23 本文编辑 王静

引用本文: 伍秋宁, 张智, 孔宪和. 粪便 SDC2 基因甲基化检测用于东莞市石排镇社区居民结直肠癌早期筛查的随访研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(12): 1269-1275. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240423-00151.



University, Guangzhou 510655, China; ³Department of Gastrointestinal Endoscopy, Shipai Hospital of Dongguan, Dongguan 523330, China

Wu Qiuning and Zhang Zhi contributed equally to this article

Corresponding author: Kong Xianhe, Email: kongxh5@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To examine follow-up data of different subgroups in order to further evaluate the performance and practical value of community colorectal cancer screening by detection of stool methylation syndecan-2 gene (mSDC2) among residents of Shipai Town, Dongguan City. **Methods** This was an observational study. From May 2021 to February 2022, the Shipai Town government of Dongguan City completed screening for colorectal cancer by detection of stool mSDC2 in 10,708 residents from 18 villages who had met the initial screening criteria and been selected using whole population sampling. From May 2022 to February 2023, the research group conducted follow-up of participants about one year after the initial screening. Residents in the gray zone according to the initial screening were followed up by colonoscopy. Additionally, 1,000 residents with negative results on the initial screening were randomly sampled to undergo colonoscopy. Stool mSDC2 detection was performed again on residents who had had positive results on the initial screening, and colonoscopy was performed on those who again tested positive. Compliance with colonoscopy and detection of gastrointestinal lesions during follow-up were assessed in different subgroups. **Results** Of the 438 residents in the gray zone on the initial screening, 155 underwent colonoscopy follow-up (colonoscopy compliance rate 35.4% [155/438]). These colonoscopies revealed that 27 (17.4%) of the participants had gastrointestinal lesions, including advanced adenomas in 22 cases (14.2%) and non-adenomatous polyps in two cases (3.2%). No colorectal carcinomas was identified. Of the 1,000 randomly sampled residents with negative results on initial screening, 286 underwent colonoscopy follow-up (colonoscopy compliance rate 28.6% [286/1000]). These colonoscopies revealed that 11 (3.8%) of these individuals had gastrointestinal lesions, including three advanced adenomas (1.0%), five non-advanced adenomas (1.7%), one serrated adenoma or polyp (0.3%), and two non-adenomatous polyps (0.7%), but no colorectal carcinomas. Of the 821 residents who tested positive in the initial screening, 511 again underwent stool mSDC2 detection one year later (follow-up rate 62.2% [511/821]). Of these participants, 66 tested positive again (rate of 12.9% [66/511]), 39 (7.6%) of them in the gray zone, whereas 406 (79.5%) tested negative. Forty-seven of the residents with positive results underwent colonoscopy (colonoscopy compliance rate 71.2% [47/66]), which revealed 36 (76.6%) gastrointestinal lesions, including 10 advanced adenomas (21.3%), nine non-advanced adenomas (19.1%) and 17 non-adenomatous polyps (36.2%). **Conclusion** Stool mSDC2 detection performs well as a screening tool. In our study, colorectal cancer or precancerous lesions were extremely rare in participants who tested negative on the initial screening. However, some of the participants who tested in the gray zone on initial screening had precancerous colorectal lesions, particularly advanced adenomas, which would have been missed without follow-up colonoscopy. Of note, stool mSDC2 detection has good follow-up value in individuals who test positive on initial screening.

【Key words】 Colorectal cancer; screening; SDC2 gene; Methylation detection; Follow-up

Fund program: Guangdong Provincial Clinical Research Center for Digestive Diseases (2020B1111170004)

结直肠癌在中国是常见的恶性肿瘤,近年来发病率 and 死亡率呈持续性上升趋势,已成为危害人民健康最常见的慢性病之一^[1]。通过结直肠癌的社区筛查,可以对结直肠癌早期发现、早期诊断及早期治疗,从而降低其死亡率、提高生存率,是目前防治结直肠癌最重要的方法^[2-3]。结肠镜是检查肠道肿瘤的金标准,具有诊断和治疗的双重功能,但结肠镜是一种侵入性的检查,操作过程伴有一定的风险,如穿

孔、消化道出血等,严重可能导致生命危险,部分人群对肠镜检查有疼痛、恐惧等不适感,不宜用于大规模的结直肠癌筛查。根据中国的国情特点,近年来制订的结直肠癌筛查相关指南中均推荐“分步走”的筛查流程,通过结直肠癌筛查评分、问卷评估高危和(或)定量潜血粪便免疫检查(fecal immunochemical test, FIT)、粪便 DNA 检测阳性的高危人群接受结肠镜检查;无任一项者为非高危人群(包括部分评分系

统的低风险和中等风险人群),建议采取多轮非侵入筛查和定期随访策略,可优化资源配置,提高筛查效率^[4]。多个研究表明,检测粪便中 *SDC2* 基因甲基化(m*SDC2*)的水平在结直肠癌无创筛查中具有较高的临床应用价值^[5-8]。其中,最新一个基于社区的前瞻性、多中心研究,评估了粪便 m*SDC2* 检测技术、定量 FIT 和亚太结直肠癌筛查评分(Asia-Pacific colorectal screening score, APCS)问卷 3 种初筛方法,在中国一般风险人群对结直肠肿瘤的诊断效能及筛查价值,结果表明,粪便 m*SDC2* 检测具有最高的检测效能,可以一致地提高对结直肠肿瘤、结直肠锯齿状息肉、进展期结直肠病变和结直肠癌的检测能力,即使在 FIT 或 APCS 的风险分层下,也不受病变位置或危险因素亚组的影响^[9]。2021 年 5 月至 2022 年 2 月期间,东莞市石排镇政府采用整群抽样方法对石排镇 18 个村 40~74 岁符合标准的 10 708 例居民开展结直肠癌筛查,结果显示,以粪便 m*SDC2* 检测为初筛,选择对结果阳性者做肠镜精筛的结直肠癌筛查策略作为一项有价值的惠民工程,拥有良好的经济效益和社会效益^[2]。然而,要真正检验粪便 m*SDC2* 检测在社区结直肠癌筛查中的性能表现和实践价值,需要后续的随访研究。

本文将基于 2021 年 5 月至 2022 年 2 月期间参与东莞市石排镇社区结直肠癌筛查的人群,针对初筛结果的不同情况于 1 年后展开不同方式的随访研究,旨在为粪便 m*SDC2* 检测应用于社区结直肠癌筛查提供更为完善的理论依据,进一步验证和评估粪便 m*SDC2* 检测对于社区结直肠癌筛查的性能表现和实践价值。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用观察性研究方法。

2021 年 5 月至 2022 年 2 月期间,东莞市石排镇对年龄 40~74 岁辖区户籍居民通过粪便 m*SDC2* 检测进行结直肠癌初筛,有效筛查 10 708 人,初筛阳性 821 人(7.7%),初筛灰度区 438 人(4.1%),初筛阴性 9 449 人(88.2%)。连续收集这部分人群中在 2022 年 5 月至 2023 年 2 月期间完成 1 年随访居民的随访资料,获取筛查人群粪便 m*SDC2* 检测结果、后续肠镜和(或)病理资料。

对于初筛粪便 m*SDC2* 灰度区的检测人群,全部通知行结肠镜检查随访。对于初筛阴性的居民,

采用随机抽样 1 000 人,通知行结肠镜检查随访。对于初筛阳性的检测人群,不论是否经过肠镜检查或手术治疗,均再次进行粪便 m*SDC2* 检测随访,随访粪便 m*SDC2* 检测阳性人群建议接受肠镜检查。本研究通过了东莞市石排医院医学伦理委员会审批通过(审批号:2022008),并获得所有受试者或家属的知情同意。

二、检查方法

1. 粪便 m*SDC2* 检测及判断方法:使用人类 *SDC2* 基因甲基化检测试剂盒[荧光聚合酶链式反应法(polymerase chain reaction, PCR)](国械注准 20183400506)及其配套粪便采集装置(粤穗械备 20160241 号),由广州康立明生物科技股份有限公司提供。每位受检者采集 1~10 g 粪便样本,并在采样当天送至村委,经过专人接收与登记后,将粪便样本常温寄送至广州康立明医学检验实验室检测。收到样本后,实验室按照试剂盒说明书对阴性和阳性质控品与待检样本同时进行核酸提取后,利用荧光定量甲基化特异性 PCR 法(quantitative methylation specific PCR, qMSP)进行检测。根据粪便 m*SDC2* 检测的 Ct 值与甲基化程度的关联性,我们将 Ct 值 ≤38 定义为阳性,表示 *SDC2* 呈高甲基化,38<Ct 值 ≤39 定义为灰度区,表示 *SDC2* 呈中甲基化,Ct 值 ≥39 或无 Ct 值定义为阴性,表示 *SDC2* 呈低甲基化^[10-11]。

2. 结肠镜检查:对于粪便 m*SDC2* 初筛灰度区和随机抽样的 1 000 位初筛阴性居民,工作人员通过电话、短信或上门走访等多种形式告知,并建议行结肠镜检查。本次筛查全部采用麻醉肠镜,由东莞市石排医院完成。所有结肠镜检查均由高年资内镜医师进行操作,对于异常病变,取组织活检并进行病理确诊。

三、质量控制

在东莞市石排医院内镜中心成立结直肠癌筛查小组,由中山大学附属第六医院内镜医师团队对所有工作人员进行统一质控培训,由培训过的工作人员进行初筛信息、肠镜结果、病理结果的收集登记和质控员审核,以保证数据录入的准确性。每例受检者均赋予唯一的筛查编码,用于关联其初筛数据、肠镜检查结果和病理结果。

四、观察指标与评价标准

观察指标包括:初筛粪便 m*SDC2* 检测灰度区和阴性人群 1 年后随访的结肠镜依从性及肠镜检

出率,以及初筛阳性人群 1 年后 mSDC2 检测阳性人群随访的结肠镜依从性及肠镜检出率。肠镜检出病变类型包括:结直肠癌、进展期腺瘤、非进展期腺瘤、锯齿状腺瘤或息肉以及非腺瘤性息肉。进展期腺瘤:包括直径 ≥ 1 cm 的腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、伴有高级别异型增生的腺瘤^[12-13]。

五、统计学方法

采用 SPSS 29.0 统计软件进行分析。计数资料用例(%)表示,用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行组间差异比较,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、粪便 mSDC2 检测初筛为灰度区人群 1 年后的随访情况

粪便 mSDC2 检测初筛为灰度区的 438 位居民中,有 283 人无法联系和拒绝随访,最后行结肠镜检查者为 155 人,肠镜依从率 35.4%(155/438);发现肠道病变 27 例(17.4%),其中进展期腺瘤 22 例(14.2%),非腺瘤性息肉 2 例(3.2%),无结直肠癌发现。男性的肠镜检查依从率明显高于女性,差异有统计学意义($P<0.000 1$),不同年龄段间的肠镜依从性差异无统计学意义($P=0.551 0$)。不同性别和不同年龄段初筛灰度区居民的肠道病变检出率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

二、粪便 mSDC2 检测初筛阴性人群 1 年后的随访情况

粪便 mSDC2 初筛阴性人群 1 年后随机抽样 1 000 人,行结肠镜检查者为 286 人,肠镜依从率

28.6%(286/1 000);发现肠道病变 11 例(3.8%),其中进展期腺瘤 3 例(1.0%),非进展期腺瘤 5 例(1.7%),锯齿状腺瘤或息肉 1 例(0.3%),非腺瘤性息肉 2 例(0.7%),无结直肠癌发现。男性的肠镜检查依从率明显高于女性,差异有统计学意义($P=0.000 1$);不同年龄段间的肠镜依从性差异无统计学意义($P=0.146 0$)。不同性别间的肠道病变检出率差异无统计学意义($P>0.05$);不同年龄段的肠道病变检出率差异明显,70~74 岁间检出率最高($P=0.003 1$)。见表 2。

三、粪便 mSDC2 检测初筛阳性人群 1 年后的随访情况

对粪便 mSDC2 检测初筛阳性的 821 位居民进行第 2 年再次接受粪便 mSDC2 检测的动员,排除无法联系和拒绝随访 310 人,最终接受检测 511 人,随访率 62.2%(511/821),其中 66 人随访粪便 mSDC2 检测阳性,阳性率 12.9%(66/511),灰度区 39 例(7.6%)及阴性 406 例(79.5%),阳性行结肠镜检查者 47 人,肠镜依从率 71.2%(47/66)。47 例行结肠镜检查的居民中,发现肠道病变 36 例(76.6%),其中进展期腺瘤 10 例(21.3%),非进展期腺瘤 9 例(19.1%),非腺瘤性息肉 17 例(36.2%),无结直肠癌发现。肠镜依从性以及肠道病变检出率在性别和年龄段中分布差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 3。

接受粪便检测随访的 511 例受试者第 1 年接受治疗情况,其中检出 15 例肠癌、139 例进展期腺瘤、60 例非进展期腺瘤、70 例非腺瘤性息肉、7 例病理不明病变及 73 例病理正常或炎症黏膜,检出病变

表 1 粪便 SDC2 基因甲基化(mSDC2)检测初筛为灰度区人群 1 年后的随访情况[例(%)]

组别	初筛灰度区 人群(例)	肠镜检查 依从情况	肠道病变检出率		
			总体情况	进展期腺瘤	非腺瘤性息肉
性别					
男性组	209	110(52.6)	18(16.4)	14(12.7)	4(3.6)
女性组	229	45(19.7)	9(20.0)	8(17.8)	1(2.2)
χ ² 值		51.980 0	0.293 6	0.668 9	0.204 6
P值		<0.000 1	0.587 9	0.413 5	0.651 0
年龄					
40~49 岁组	138	43(31.2)	6(14.0)	6(14.0)	0
50~59 岁组	156	61(39.1)	11(18.0)	7(11.5)	4(6.6)
60~70 岁组	87	30(34.5)	5(16.7)	4(13.3)	1(3.3)
70~74 岁组	57	21(36.8)	5(23.8)	5(23.8)	0
χ ² 值		2.104 0	0.983 0	1.985 0	4.303 0
P值		0.551 0	0.805 4	0.575 6	0.230 5

表 2 粪便 SDC2 基因甲基化(mSDC2)检测随机抽样初筛阴性人群 1 年后的随访情况[例(%)]

组别	随机抽样初筛 阴性人群(例)	肠镜检查 依从情况	肠道病变检出率			
			总体情况	进展期腺瘤	非进展期腺瘤	非腺瘤性息肉
性别						
男性组	598	198(33.1)	7(3.5)	2(1.0)	4(2.0)	1(0.5)
女性组	402	88(21.9)	4(4.5)	1(1.1)	1(1.1)	2(2.3)
χ ² 值		14.820 0	0.168 1	0.009 4	0.277 1	1.834 0
P值		0.000 1	0.681 8	0.922 9	0.598 6	0.175 6
年龄						
40~49岁组	387	123(31.8)	2(1.6)	0	1(0.8)	1(0.8)
50~59岁组	359	103(28.7)	2(1.9)	0	2(1.9)	0
60~60岁组	182	41(22.5)	4(9.8)	2(4.9)	1(2.4)	1(2.4)
70~74岁组	72	19(26.4)	3(15.8)	1(5.3)	1(5.3)	1(5.3)
χ ² 值		5.380 0	13.850 0	11.440 0	2.129 0	5.172 0
P值		0.146 0	0.003 1	0.009 6	0.546 0	0.159 6

表 3 粪便 SDC2 基因甲基化(mSDC2)检测初筛阳性人群 1 年后的随访情况[例(%)]

组别	初筛阳性 人群(例)	随访接受 SDC2 检测人群	mSDC2 检测阳性	肠镜检查 依从情况	肠道病变检出率			
					总体情况	进展期腺瘤	非进展期腺瘤	非腺瘤性息肉
性别								
男性组	417	258(61.9)	29(11.2)	21(72.4)	16(76.2)	3(14.3)	4(19.0)	9(42.9)
女性组	404	253(62.6)	37(14.6)	26(70.3)	20(76.9)	7(26.9)	5(19.2)	8(30.8)
χ ² 值		0.049 5	1.301 0	0.036 4	0.003 5	1.108 0	0.000 3	0.735 2
P值		0.823 9	0.254 1	0.848 6	0.953 0	0.292 6	0.987 3	0.391 2
年龄								
40~49岁组	203	126(62.1)	11(8.7)	9(81.8)	6(66.7)	2(22.2)	1(11.1)	3(33.3)
50~59岁组	280	159(56.8)	24(15.1)	17(70.8)	14(82.4)	3(17.6)	4(23.5)	7(41.2)
60~60岁组	210	141(67.1)	19(13.5)	14(73.7)	10(71.4)	4(28.6)	2(14.3)	4(28.6)
70~74岁组	128	85(66.4)	12(14.1)	7(58.3)	6(85.7)	1(14.3)	2(28.6)	3(42.9)
χ ² 值		6.640 0	2.782 0	1.633 0	1.342 0	0.787 5	1.202 0	0.701 6
P值		0.084 3	0.426 5	0.652 0	0.719 1	0.852 4	0.752 6	0.872 8

的受试者均针对重要病变完成手术或内镜治疗, 147 例(28.7%)未行结肠镜检查。同时整理了 47 例接受肠镜随访的受试者的初筛资料, 与随访情况的病例资料进行对照, 见表 4。所有病例随访都未见结肠癌。

讨 论

结直肠癌早筛、早诊和早治是降低结直肠癌患者死亡率的有效措施。近年来, 中国越来越多的城市和地区在尝试开展社区结直肠癌筛查, 希望通过早期筛查发现癌前病变、降低发病风险, 早期诊断结直肠癌并进行及时治疗, 以延长结直肠癌患者的生存期^[14-19]。但目前大部分结直肠癌筛查应用的是传统的粪便潜血和(或)肠镜方式, 筛

表 4 粪便 SDC2 基因甲基化(mSDC2)检测阳性人群在初筛和随访中两次肠镜的情况对比

病例初筛情况	例数	病例随访情况(例)			
		进展期 腺瘤	非进展期 腺瘤	非腺瘤性 息肉	无异常
结直肠癌	1	1	0	0	0
进展期腺瘤	12	2	3	5	2
非进展期腺瘤	9	1	2	5	1
非腺瘤性息肉	6	1	0	3	2
无异常	7	1	0	2	4
未做肠镜	12	4	4	2	2
合计	47	10	9	17	11

查效果亟待提升, 并且非常缺乏筛查后的长期随访研究。越来越多的研究表明, 粪便 mSDC2 检测对于结直肠癌及癌前病变有较高的准确性, 在结

直肠癌及癌前病变早期检测中发挥重要的作用^[5-8]。2021—2022 年期间东莞市石排镇政府组织完成了 10 708 例的社区居民结直肠癌^[2]。本研究为基于该筛查人群开展的 1 年后随访研究。

从随访的肠镜依从性来看,本次随访整体的肠镜依从性为 32.4%(488/1 504),高于广州市及其他社区传统肠癌筛查的肠镜依从性^[19-21]。初筛灰度区人群 1 年后随访肠镜依从率为 35.4%,初筛阴性人群 1 年后随访肠镜依从率为 28.6%,均低于前期报道的初筛阳性者肠镜依从率 63.5%^[2];而初筛阳性人群 1 年后粪便 mSDC2 检测阳性者的随访肠镜依从率为 71.2%,高于前期报道初筛阳性的肠镜依从率,提示粪便 mSDC2 检测阳性结果提升了受检者对肠镜检查的重视度。

对于初筛灰度区人群的随访数据进行分析,该人群 1 年后随访的肠道病变检出率为 17.4%,远低于前期报道的初筛阳性的肠道病变检出率 75.1%(385/513)^[2];也低于初筛阳性人群 1 年后随访 mSDC2 阳性的肠道病变检出率 76.6%,且未发现结直肠癌,一定程度上说明这部分群体存在结直肠癌或癌前病变的可能性相对低。我们对初筛灰度区人群、初筛阳性人群 1 年后随访 mSDC2 阳性人群、初筛阴性人群的进展期腺瘤检出率进行比较,结果显示,初筛灰度区人群进展期腺瘤检出率为 14.2%,低于初筛阳性人群 1 年后随访 mSDC2 阳性者(21.3%),但高于阴性人群(1.0%),说明初筛灰度区的人群仍需注意可能存在结直肠癌癌前病变、尤其是进展期腺瘤的漏检,建议 1 年后继续采用粪便 mSDC2 检测进行第 2 轮筛查,对筛查结果升级或持续灰度区的人群建议肠镜检查。此外,初筛灰度区人群检出病变中进展期腺瘤比例(14.2%)较非进展期腺瘤检出率及非腺瘤性息肉检出率高,分析其原因可能是:粪便 mSDC2 检测是通过肠道病变所脱落的细胞进行检测的,而进展期腺瘤包括直径 ≥ 1 cm 的腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤及伴有高级别异型增生的腺瘤,较非进展期腺瘤检出率及非腺瘤性息肉直径更大、细胞组织更松脆,脱落细胞获取率更高,造成了在初筛灰度区及随访粪便 mSDC2 检测阳性人群所检出病变中,进展期腺瘤检出率相对高的现象。

对于初筛阴性人群的随访数据进行分析,无论是病变检出率或进展期腺瘤检出率都比较低,说明粪便 mSDC2 检测结果为阴性的人群存在结直肠癌

或癌前病变的可能性极低。故建议结合自身健康状况、经济水平及医嘱推荐,在 1~3 年内进行粪便 mSDC2 检测作周期性筛查,以保证受检者在身体和经济负担较轻的情况下,尽可能不遗漏重要的肠道病变,这也符合国内外结直肠癌筛查的指导原则^[4,22-23]。

对于初筛阳性人群 1 年后行粪便 mSDC2 检测,随访粪便 mSDC2 检测阳性率高达 12.9%(66/511),远高于第 1 次检测的阳性率 7.67%(821/10 708),随访粪便检测阳性者的肠道病变检出率为 76.6%,略高于初筛阳性时的肠道病变检出率 75.1%(385/513)^[2]。可能原因是初筛阳性人群本属于结直肠癌及癌前病变的高危人群,且初筛阳性人群中 28.7%(147/511)未行结肠镜检查,部分患者发现肠道病变后可能完成最严重病变的治疗,故从高危人群中的随访粪便 mSDC2 检测阳性率更高、病变检出率更高。研究组调取了 47 例在初筛和 1 年后随访中粪便 mSDC2 检测均阳性且接受肠镜检查的受试者的资料进行对比,可以看出,初筛检出的结直肠癌、进展期腺瘤以及非进展期病变在第 2 年检测时均发现了肠道病变,并且均有进展期腺瘤发生,可能的原因有:(1)过去一年的病变进展;(2)前一年的肠镜遗漏;(3)未针对所有检出病变进行治疗等。提醒我们要对粪便 mSDC2 检测阳性的高危人群进行定期监测。已有研究证明,结肠镜因为受检者肠道准备不佳、病变形态扁平或位置偏右侧等原因可能容易漏诊,扁平腺瘤的漏诊率甚至可达 41%,近端进展期腺瘤的漏诊率最高,可达 14%^[24]。在初筛阳性人群中,7 例肠镜检查无异常的受检者 1 年后随访发现 3 例肠道病变,病变率 42.8%,因此,未来要加强肠镜质控,对于高危人群尽可能做到全面的高质量肠镜。美国癌症协会在报告中指出,自 2000 年后,结直肠癌发病率和死亡率的下降主要归因于肠镜检查的增加,美国 50 岁以上的成年人肠镜检查率已经从 2000 年的 21% 升至 2015 年的 60%,肠镜筛查大范围的应用,将一些癌前病变尽早切除,使得结直肠癌的发病率逐年下降^[25]。本人群在初次筛查中,粪便 mSDC2 检测阳性高危人群检出了 75.1% 的肠道病变,肠镜依从性为 63.5%,高于既往国内大部分的筛查项目肠镜依从性^[2]。但依然有 36.5% 的人群未进行肠镜检查,而在本次 1 年后随访中,12 例初筛阳性但未进行肠镜检查者在本次随访中

显示出 83.3% 的肠道病变检出率,这个结果尤其要引起重视。对于粪便 mSDC2 检测阳性的高危人群应进一步完善筛查策略,重视宣传科普工作,鼓励居民将被动筛查转变为主动筛查,有效提高筛查依从性;将政府主导的群体筛查转为医疗工作的机会性筛查,达到结直肠癌筛查早发现、早诊断、早治疗的目的,从而降低未来肠癌发病率和死亡率。

另外,本研究还存在一些局限性,首先,本次 1 年期随访,观察时间比较有限,还需要延长随访时间,观察本筛查项目对于该人群结直肠癌死亡率下降的影响;其次,本次随访整体的随访率偏低,且初筛灰度区和初筛阴性的人群 1 年后随访的肠镜依从性较低,导致最终纳入统计的样本量较少,样本缺乏一定代表性。例如,相比初筛灰度区和阳性人群,初筛阴性人群中不同年龄段肠道病变检出率有差异,但由于初筛阴性人群肠镜检查依从性远低于初筛灰度区和阳性人群,该结果缺乏一定代表性。

综上,本次随访研究再次验证了粪便 mSDC2 检测作为社区居民结直肠癌初筛方法,具有较好的性能表现和应用价值,提高肠镜检查的依从性和肠镜检查质量未来应该同样重视。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突,作者团队以及本研究与广州康立明生物科技股份有限公司无利益冲突

作者贡献声明 伍秋宁负责文章撰写;张智负责数据收集统计分析、制图;孔宪和负责研究设计、研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024,4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] 孔宪和,张智,邓达宏,等.粪便 SDC2 基因甲基化检测在东莞市石排镇居民结直肠癌早期筛查的应用价值研究[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(4):372-379. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20220815-00346.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组.中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023 版)[J/OL].中华医学杂志,2023,103(48):3896-3908. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230804-00164.
- [4] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化内镜学分会,等.中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J/OL].中华消化内镜杂志,2019,36(10):709-719. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.10.001.
- [5] Han YD, Oh TJ, Chung TH, et al. Early detection of colorectal cancer based on presence of methylated syndecan-2 (SDC2) in stool DNA[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1):51. DOI: 10.1186/s13148-019-0642-0.
- [6] Li N, Li C, Zhang X, et al. Diagnostic value of human fecal SDC2 gene in colorectal cancer[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(4):2843-2849.
- [7] Su WC, Kao WY, Chang TK, et al. Stool DNA test targeting methylated syndecan-2 (SDC2) as a noninvasive screening method for colorectal cancer[J]. Biosci Rep, 2021,41(1):BSR20201930. DOI: 10.1042/BSR20201930.
- [8] Wang J, Liu S, Wang H, et al. Robust performance of a novel stool DNA test of methylated SDC2 for colorectal cancer detection: a multicenter clinical study[J]. Clin Epigenetics, 2020,12(1):162. DOI: 10.1186/s13148-020-00954-x.
- [9] Zhao S, He Z, Sui X, et al. Real-world stool-based syndecan-2 methylation test improved detection of advanced colorectal neoplasia for colorectal cancer screening: a prospective, multicenter, community-based study[J]. Gastroenterology, 2024,167(3):611-614.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.04.019.
- [10] Wu WM, Wang Y, Jiang HR, et al. Colorectal cancer screening modalities in Chinese population: practice and lessons in pudong new area of Shanghai, China[J]. Front Oncol, 2019,9:399. DOI: 10.3389/fonc.2019.00399.
- [11] 刘艳枚,杨梦,林金端,等.SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的应用[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(14): 11-13. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.14.005.
- [12] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会.中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014 年,北京)[J].中华消化内镜杂志,2015,32(6):341-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.001
- [13] Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 91(3): 463-485.e5. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.014.
- [14] 窦剑明,叶景虹,庞怡,等.2013-2015 年上海市大肠癌筛查队列病例诊断特征和生存分析[J].肿瘤,2023,43(4):337-346. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2023.2303-0113.
- [15] 李娜娜,倪湘云,孟祥军,等.上海市宝山区社区居民大肠癌筛查结果分析[J].现代肿瘤医学,2022,30(1):134-139. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.01.030.
- [16] 崔英龙.天津市宁河区 2017-2020 年大肠癌筛查结果分析[J].中国城乡企业卫生,2023,38(10):59-61. DOI:10.16286/j.1003-5052.2023.10.021.
- [17] 朱晓云,高霞,王倩,等.2013-2021 年上海市金山区社区居民大肠癌筛查结果分析[J].实用肿瘤学杂志,2023,37(2): 112-116. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2023.02.004.
- [18] 甄云飞,潘要执,等.2020-2022 年济南市历下区大肠癌结肠镜筛查结果分析[J/OL].中国医学创新,2023,20(16): 74-77. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2023.16.018.
- [20] Chen H, Li N, Ren J, et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China[J]. Gut, 2019, 68(8): 1450-1457. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317124.
- [21] 袁平,顾晋.2006~2015 年中国大肠癌筛查人群依从性的 Meta 分析[J].中国肿瘤,2017,26(4):241-248. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A001.
- [22] US Preventive Services Task Force, Davidson KW, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. JAMA, 2021, 325(19):1965-1977. DOI: 10.1001/jama.2021.6238.
- [23] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠癌早筛早诊策略制订专家组.中国结直肠癌早筛早诊策略专家共识[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
- [24] Zhao S, Wang S, Pan P, et al. Magnitude, risk factors, and factors associated with adenoma miss rate of tandem colonoscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1661-1674.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.260.
- [25] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.