

2014—2019 年广西城市癌症早诊早治项目 肝癌筛查和随访结果分析

容敏华,葛莲英,余家华,李秋林,曹 骥

(广西医科大学附属肿瘤医院/广西癌症中心/广西壮族自治区肿瘤防治研究工作领导小组办公室,广西 南宁 530021)

摘 要: [目的] 分析 2014—2019 年广西城市癌症早诊早治项目肝癌高危评估、临床筛查和随访结果。 [方法] 2014 年 11 月至 2019 年 5 月,按照《城市癌症早诊早治项目技术方案》,对广西南宁市西乡塘区、青秀区和兴宁区 40~74 岁城市居民开展防癌风险评估问卷调查和高危人群评估。评估出的肝癌高危人群免费接受肝癌临床筛查,包括血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、甲胎蛋白(AFP)检测和腹部超声检查。主动随访和被动随访结合,与所在地肿瘤登记数据库和全人口死因监测数据库进行匹配,获得自 2014 年 11 月至 2019 年 10 月项目所有参与人群累积肝癌发病信息。分析评估对象年龄和性别构成、筛查参与率、肝癌高危率、各年度筛查阳性病变检出率;以性别、年龄、参加肝癌筛查与否分层,比较肝癌高危和非高危组肝癌发生比率。 [结果] 完成防癌风险问卷评估 180 407 人,40~50 岁年龄段人群居多,占比 39.02%(70394/180407);女性占比 55.46%(100061/180407);肝癌高危率 26.95%(48623/180407)。肝癌高危人群筛查 12834 人次,筛查参与率 7.11%(12834/180407)。HBsAg 阳性 1250 人次(9.74%,1250/12834),AFP 阳性 135 人次(1.05%,135/12834),肝硬化 68 例(0.53%,68/12834),肝占位 229 例(1.78%,229/12834),疑似肝癌 5 例(0.04%,5/12834)。随访发现参与问卷评估人群发生肝癌 113 例,其中肝癌高危组 17 例(0.03%,17/48623),非肝癌高危组 96 例(0.07%,96/131784)。非肝癌高危组的肝癌发生比率高于高危组,差异有统计学意义($\chi^2=8.143$, $P=0.004$)。肝癌高危评估预测模型敏感性 15.04%,特异性 73.04%。 [结论] 城市癌症早诊早治项目癌症高危风险评估预测模型对发现肝癌高风险人群有一定作用,结合血清 HBsAg 检测综合判定可精确定位肝癌高风险人群。

关键词: 广西;城市;肝癌;早诊早治;高危评估;筛查;随访

中图分类号:R73-31 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)05-0328-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.05.A002

Analysis of Liver Cancer Screening Results in Guangxi Urban Cancer Early Detection and Treatment Project, 2014—2019

RONG Min-hua, GE Lian-ying, YU Jia-hua, LI Qiu-lin, CAO Ji

(Guangxi Medical University Cancer Hospital/Guangxi Cancer Centre/Guangxi Office for Cancer Prevention and Control, Nanning 530021, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the liver cancer screening results in Guangxi Urban Cancer Early Detection and Treatment Project from 2014 to 2019. [Methods] According to the Technical Program of the Urban Cancer Early Detection and Treatment Project, the liver screening program was conducted among urban residents aged 40 to 74 in Xixiangtang, Qingxiu and Xingning Districts of Nanning city from November 2014 to May 2019. The liver cancer risk assessment was performed in all participants, and the identified high-risk subjects received HBsAg, AFP tests and abdominal ultrasound examination. The participants were followed up until October 2019, and the information of participants were matched to local cancer registry database and population-wide cause-of-death surveillance database to obtain cumulative incidence of liver cancer. The screening results were analyzed and compared between high-risk and non high-risk groups. [Results] During the program period 180 407 residents completed the risk assessment questionnaire survey with a predominant age group of the 40~50 years (39.02%, 70394/180407) and more female participants (55.46%, 100061/180407). A total of 48623 subjects were identified as liver cancer high risk with a high-risk rate of 26.95% (48623/180407), among whom 12 834 attended the liver cancer clinical screening with a compliance rate of 7.11% (12834/180407). The results showed that there were 1250 HBsAg-positive cases (9.74%, 1250/12834), 135 AFP-positive cases (1.05%, 135/12834), 68

收稿日期:2020-07-13;修回日期:2020-12-03

基金项目:国家自然科学基金(81860596);广西卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20180649);

广西壮族自治区级大学生创新创业训练计划项目(201710598044)

通信作者:曹 骥, E-mail:caojien@163.com

cases of cirrhosis (0.53%, 68/12834), 229 cases of space-occupying lesions in the liver (1.78%, 229/12834), and 5 cases of suspected liver cancer (0.04%, 5/12834). The surveillance database showed that 113 cases of liver cancer were found among the population with questionnaire survey, including 17 cases (0.03%, 17/48623) in the high-risk group and 96 cases (0.07%, 96/131784) in the non high-risk group. The incidence rate of liver cancer was higher in the non high-risk group than that in the high-risk group ($\chi^2=8.143, P=0.004$). The sensitivity of the risk assessment model for liver cancer was 15.04% and the specificity was 73.04%. [Conclusion] The cancer risk assessment model of Urban Cancer Early Detection and Treatment Project is moderately effective for identifying people with high risk of liver cancer; and the effectiveness may be further increased if the risk assessment would include HBsAg test.

Key words: Guangxi; urban; liver cancer; early detection and treatment; high-risk assessment; screening; follow-up

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤。早期肝癌患者无明显临床症状,确诊时往往已处于病程中晚期,给家庭、社会造成沉重的经济负担。《2018 中国肿瘤登记年报》数据显示^[1],2015 年中国肝癌发病粗率为 27.80/10 万,占恶性肿瘤发病第 5 位。癌症的筛查和早诊早治已被公认为癌症防控最有效的途径。2012 年国家癌症中心在全国逐步开展城市癌症早诊早治项目,针对城市高发的五大类癌症(肺癌、结直肠癌、上消化道癌、乳腺癌和肝癌)开展危险因素调查和高危人群评估、癌症筛查和卫生经济学评估工作,广西于 2014 年开展该项目。本文对 2014—2019 年广西南宁市完成的肝癌高风险评估、肝癌临床筛查和随访数据进行初步分析。

1 资料与方法

1.1 筛查人群选定、动员和确定被筛查者名单

2014 年 11 月—2019 年 5 月,在广西南宁市西乡塘区、青秀区和兴宁区三个城区,以社区为单位选取符合以下条件的人群作为筛查对象:①本市户籍常住非农业人口(在本地居住 3 年以上);②年龄 40~74 岁(以身份证上的出生日期为准)。利用各种媒体、宣传材料和科普讲座等形式进行宣传,动员群众参加城市癌症早诊早治项目,说明项目的背景和意义;根据城区人口资料,在符合条件的人群中确定参加对象,并填报姓名和基本信息。

1.2 癌症危险因素问卷调查人和高危人群评估

防癌风险评估问卷调查包括多方面的内容,涵盖了对象的基本信息、饮食习惯、生活环境、生活方式和习惯、心理和情绪、疾病既往史、癌症家族史、女性生理和生育史等。调查纳入的癌症危险因素基于近 20 年来我国常见癌症流行病学资料,通过多学科专家小组讨论达成共识,确定我国成年人癌症发病的主要危险因素及相关赋值,应用哈佛癌症风险指数工作小组推荐的计算公式,旨在研发出适合我国人群的个体癌症风险综合评价体系。该体系是国内首次应用涵盖多种癌症的高危风险评估系统进行高危人群初筛^[2]。

所有参加对象都必须首先签署知情同意书,由经统一培训的调查员询问并填写防癌风险评估问卷。质控后由社区卫生服务中心工作人员将问卷信息录入国家城市癌症早诊早治项目评估结果管理系统,获得高危评估结果。根据高危评估结果的高危人群名单和癌症高危种类,动员相关人员到定点筛查医院进行临床初筛。

1.3 肝癌筛查

经防癌风险评估问卷评估出的肝癌高危人群在约定的时间内前往指定医院接受肝癌筛查。肝癌筛查方案参照当年国家癌症中心制定的《城市癌症早诊早治项目技术方案》。签署筛查知情同意书之后,分别采用 ELISA 法和化学发光法检测血清乙肝病毒表面抗原(HBsAg)和甲胎蛋白(AFP),并做腹部

超声检查。筛查结果(数据、图像等)由筛查科室医生录入癌症筛查数据上报系统。

1.4 随访

主动随访: 主动随访名单基于经筛查发现的阳性病例(包括以下3种情况:①疑似肝癌;②探及占位或提示肝占位性病变,除外典型的肝囊肿和肝血管瘤;③HBsAg阳性者,且AFP异常),由国家项目办审核后推送。随访对象所在社区经主动随访后在随访管理系统填写随访结局信息表。

被动随访: 收集项目城区全部癌症发病数据和死因监测数据。对项目已完成防癌风险评估问卷的180 407人,与所在地肿瘤登记数据库和全人口死因监测数据库进行匹配,截止时间为2019年10月,获得自项目开展以来至此时间段内所有参与人群新发癌症病例和死亡病例(全死因,包括癌症死因和其他死因)信息。

1.5 质量控制

在国家《城市癌症早诊早治项目技术方案》基础上,结合实际制定本自治区项目技术实施方案,根据实施方案开展省级和市级具体工作人员培训和上岗考核,合格后方可开始工作。问卷调查、筛查和信息收集等各现场工作环节均设置质控员,对获得的数据和信息进行核查。所有数据上报经城区级、市级、省级逐级上报和审核,确认无误后上报国家癌症中心癌症早诊早治办公室。评估问卷、筛查影像学等资料在现场备份保存。项目组专家对上传阳性病例影像100%复阅,对阴性病例抽检1%,保证数据质量。省、市级技术管理单位每年对项目承担单位督导2次以上,并在项目年度工作结束时给予评估和考核。

1.6 统计学处理

导出整理各数据上报系统经审核的数据Excel表,计算肝癌高危率、筛查参与率、筛查阳性率及肝癌发生比率。肝癌筛查参与率=评估为肝癌高风险且参与临床筛查例数/评估为肝癌高风险例数 $\times$ 100%。肝癌发生比率指评估对象从参与项目起至随访时间为截点的肝癌累积发生比率,肝癌发生比率差异采用卡方检验, $P<0.05$ 为有差异统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌高危人群分布

完成防癌风险评估问卷180 407人,40~50岁

年龄段人群居多,占比39.02%,女性占比55.46%。评估为肝癌高危者48 623人,占26.95%(Table 1)。肝癌高危人群中,女性占比65%, ≥ 50 岁年龄段占比62%。

Table 1 Demographics of the study population(n=180407)

Characteristics	N	Proportion(%)
Ages(years)		
40~50	70394	39.02
51~60	57740	32.01
61~70	48087	26.65
71~74	4186	2.32
Gender		
Male	80346	44.54
Female	100061	55.46
Liver cancer high-risk evaluation		
Non high-risk	131784	73.05
High-risk	48623	26.95

2.2 肝癌临床筛查阳性病例

肝癌高危人群参加肝癌筛查12 834人次(男性占34.67%、女性占65.33%),筛查参与率7.11%。HBsAg和AFP检测12 720人次,HBsAg阳性1250人次,阳性率9.74%;AFP阳性135人次,阳性率1.05%。各项阳性病例数和占筛查人数比率为肝硬化68例(0.53%),肝占位229例(1.78%),疑似肝癌5例(0.04%)(Table 2)。

2.3 参与问卷调查者发生肝癌情况

随访数据显示,参与防癌风险问卷评估180 407人中发生肝癌113例,其中评估为肝癌高危组发生肝癌17例(0.03%),非肝癌高危组发生肝癌96例(0.07%)。肝癌高危组的肝癌发生比率低于非高危组,差异有统计学意义($\chi^2=8.143$, $P=0.004$)。肝癌高危评估模型敏感性15.04%,特异性73.04%。

对不同性别、年龄和是否参加肝癌筛查进行分层分析,结果显示男性非肝癌高危组、年龄 <50 岁非肝癌高危组的肝癌发生比率均高于高危组,差异有统计学意义($\chi^2=13.754$, $P<0.001$; $\chi^2=6.081$, $P=0.014$)。未参加肝癌筛查人群中,非肝癌高危组的肝癌发生比率高于高危组,差异有统计学意义($\chi^2=6.907$, $P=0.009$)。肝癌高危人群中,参加肝癌筛查和未参加肝癌筛查的肝癌发生比率差异无统计学意义(连续校正 $\chi^2=0.004$, $P=0.948$)(Table 3)。

2.4 HBsAg与AFP筛查阳性者发生肝癌情况

随访发现,参加肝癌筛查HBsAg阳性者1250人

Year	Screening (person/ times)	HBsAg & AFP test (person/ times)	HBsAg- positive (person/ times)	HBsAg- positive rate(%)	AFP-positive (person/ times)	AFP-positive rate(%)	Cirrhosis cases	Cirrhosis rate(%)	Occupying lesions cases	Occupying lesions rate (%)	Suspicious liver cancer cases	Suspicious liver cancer rate(%)
2014—2015	2054	2014	247	12.26	7	0.35	11	0.54	60	2.92	1	0.05
2015—2016	3949	3925	398	10.14	35	0.89	17	0.43	44	1.11	3	0.08
2016—2017	2830	2785	213	7.65	41	1.47	15	0.53	50	1.77	0	-
2017—2018	2226	2221	162	7.29	41	1.85	17	0.76	63	2.83	1	0.04
2018—2019	1775	1775	230	12.96	11	0.62	8	0.45	12	0.68	0	-
Total	12834	12720	1250	9.74	135	1.05	68	0.53	229	1.78	5	0.04

Table 2 Positive lesions for liver cancer screening

中,发生肝癌 4 例(0.32%);HBsAg 阴性 11 584 人,发生肝癌 1 例(0.01%),HBsAg 阳性组肝癌发生率高于阴性组,差异有统计学意义(Fisher 确切概率法 $P<0.001$)。筛查者中 AFP 阳性 135 人,发生肝癌 1 例(0.74%);AFP 阴性 12 600 人,发生肝癌 4 例(0.03%),AFP 阳性组和 AFP 阴性组肝癌发生率,差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法 $P=0.052$)。

3 讨论

2015 年全国肿瘤登记地区肝癌居癌症发病谱第 5 位,死亡谱第 2 位;肝癌发病粗率 27.80/10 万,中标率 17.88/10 万,占有恶性肿瘤发病构成的 9.67%;肝癌死亡粗率 24.58/10 万,中标率 15.51/10 万,占有恶性肿瘤死亡构成的 13.97%^[1]。据广西 2016 年肿瘤登记资料显示^[3],肝癌发病和死亡均列全部恶性肿瘤第 1 位,肝癌发病粗率 45.60/10 万,中标率 37.98/10 万,占有恶性肿瘤发病构成的 18.85%;肝癌死亡粗率 39.26/10 万,中标率 32.42/10 万,占有恶性肿瘤死亡构成的 25.87%。男性发病中标率 61.76/10 万,远高于女性中标率 13.24/10 万。农村地区发病中标率 47.59/10 万,远高于城市地区中标率 31.72/10 万。广西肿瘤登记地区肝癌发病和死亡中标率均高于全国水平,且呈现男性发病高于女性,农村地区发病和死亡高于城市地区的特点。

广西在中央财政的支持下,2006 年起先后在扶绥县、贵港市、岑溪市、隆安县和武鸣县等肝癌高发区农村中开展肝癌筛查和早诊

早治工作。通过血清 HBsAg 初筛建立 HBsAg 阳性人群队列,采用 AFP 检测和肝脏 B 超检查每半年随访一次队列人群。自 2014 年来随访肝癌高危人群 35 947 人次,发现肝癌 143 例,早期肝癌 73 例,早诊率 51.1%,治疗率 91.6%,达到了早诊早治的目的^[4]。但是广西缺乏在城市居民中开展肝癌筛查的经验,于 2014 年起在南宁市城区居民中开展的癌症危险因素评估和筛查工作,对今后在城市居民中开展肝癌预防有借鉴意义。在本研究中,肿瘤登记数据的被动随访发现 HBsAg 阳性组肝癌发生率高于阴性组,表明对 HBsAg 阳性队列人群进行健康管理,定期筛查对早期发现肝癌有重要意义。

对肝癌高危人群的界定是成功预防肝癌的关键。在大部分欧洲地区和北美洲,肝癌病因以酒精摄入为主。据报道,60%~90%的肝癌与酒精性肝硬化有关,在美国、法国、菲律宾等地酒精消耗是肝癌的一个主要危险因素^[5]。在欧洲,病毒性肝炎对肝癌发生的贡献仅占 30%,在白俄罗斯等一些乙肝低中流行区 (HBV 感染率 2.00%~4.99%)^[6],酒精对原发性肝癌的影响高达 63%^[7]。我国肝癌的最主要病因是慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染,20 世纪 80 年代初 HBV 感染与肝癌发生的相关性已确立^[8]。《中国肝癌一级预防专家共识(2018)》^[9]再次明确指出慢性 HBV 感染是我国肝癌的最主要病因;其它主要病因包括丙型肝炎病毒、黄曲霉毒素、蓝藻毒素、吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病和代谢综合征等。城市癌症早诊早治项目防癌风险评估问卷已完全涵盖对上述危

Table 3 Comparison of liver cancer incidence between non high-risk and the high-risk group stratified by gender, age, and participation of the liver cancer screening [n(%)]

Group	The high-risk group(n=48623)			The non high-risk group(n=131784)			χ^2	P
	N	Liver cancer	Others	N	Liver cancer	Others		
Gender								
Male	20350	7(0.03)	20343(99.97)	59996	80(0.13)	59916(99.87)	13.754	0.000**
Female	28273	10(0.04)	28263(99.96)	71788	16(0.02)	71772(99.98)	1.336	0.248
Age(years)								
<50	18295	3(0.02)	18292(99.98)	46001	30(0.07)	45971(99.93)	6.081	0.014*
≥50	30328	14(0.05)	30314(99.95)	85783	66(0.08)	85717(99.92)	3.082	0.079
Liver cancer screening								
Yes	12536	5(0.04)	12531(99.96)	—	—	—	—	—
No	36087	12(0.03)	36075(99.97)	131784	96(0.07)	131688(99.93)	6.907	0.009**

Notes: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

险因素的调查,说明我国人群癌症风险综合评价体系(肝癌)的设计是合理的。基于本区域城市人群的肝癌高危评估和发病数据,发现所用的肝癌高危评估模型特异性在70%以上,表明其对非肝癌高风险人群的正确评估有一定的作用。

随访结果发现,“肝癌高危组”的肝癌发生比率低于“非高危组”。该肝癌高危评估模型敏感性较低,为15.04%。其原因是:①该问卷采用的是哈佛癌症风险指数工作小组推荐的计算公式,对我国HBV感染的权重考虑不足,社区开展问卷调查时,若招募者未如实回答HBV感染既往史将降低模型对于真正的肝癌高危人群的识别能力,有可能使问卷评估出的“肝癌高危人群”并不全是实际上的肝癌高危人群,评估出的“非肝癌高危人群”部分实际也可能是真正的肝癌高危人群。血清学检测发现该问卷评估出的“肝癌高危人群”中HBsAg阳性率仅为9.83%,说明该问卷对“肝癌高危人群”的界定存在不合理的因素;②该问卷评估出的所谓“肝癌高危人群”女性比例大于男性,而广西男性肝癌发生比率远高于女性,也可能导致所谓“肝癌高危组”的肝癌发生比率低于“非高危组”。因此,该危险因素问卷评估应结合血清HBsAg检测结果进行综合判定,才能提高模型对于真正肝癌高危人群的甄别能力。2019年6月起,国家癌症中心城市癌症早诊早治项目办公室已启用了新的肝癌高危人群评估方案,在社区同时开展癌症危险因素问卷调查和血清HBsAg检测,以此综合判定更精确地定位肝癌高危人群。

在广西南宁市城市居民中无论是参与防癌风险评估问卷调查或是肝癌临床筛查,女性参与度均高于男性。参加风险问卷评估女性占55.46%,与

2013—2017年度中国实施城市癌症早诊早治项目的18个省份的总体女性占比54.23%相近;参加肝癌筛查的女性更是远超男性,占比65.33%。根据南宁市的肿瘤登记和死因监测数据显示,截至2019年10月,参加问卷调查的180407人中,男性招募者中发生肝癌87例(患病率为108/10万),女性招募者中发生肝癌26例(患病率为26/10万),男性肝癌患病率明显高于女性。参与肝癌筛查的女性比例过高必然影响肝癌的检出率,亦是导致广西城市居民癌症早诊早治项目血清AFP阳性率、肝硬化检出率低于同年国家项目省份平均水平^[10]的原因之一。

本项目筛查对象参与项目评估到随访截止时间间隔较短,最长不足5年,获得评估人群患癌数据有限。今后工作中将持续开展对项目评估对象,尤其是HBsAg阳性人群的主动随访和被动随访,同时提高肿瘤登记数据质量,完善作为提供发病比数据来源的癌症发病数据和死因监测数据,进一步提高评估预测系统的高危评估效果。加强血清HBsAg阳性者、血清AFP检测阳性者和肝脏B超检查异常者的复查,达到早诊早治的目的。

参考文献:

- [1] 赫捷.2018中国肿瘤登记年报[M].北京:人民卫生出版社,2019.
He J.China cancer registry annual report,2018[M].Beijing:People's Medical Publishing House,2019.
- [2] 代敏,石菊芳,李霓.中国城市癌症早诊早治项目设计与预期目标[J].中华预防医学杂志,2013,47(2):179-182.
Dai M,Shi JF,Li N. Urban cancer early detection and treatment project design and expectation in China[J].Chinese Journal of Preventive Medicine,2013,47(2):179-182.

- [3] 李秋林,曹骥,容敏华,等. 2016 年广西肿瘤登记地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国癌症防治杂志,2020,12(1):44-51.
Li QL,Cao J,Rong MH,et al. Analysis of cancer incidence and mortality in Guangxi cancer registration areas [J].Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment,2020,12(1):44-51.
- [4] 曹骥,葛莲英,余家华,等. 广西肿瘤防控工作发展历程和展望[J].中国癌症防治杂志,2019,11(4):271-275.
Cao J,Ge LY,Yu JH,et al. Development and prospect of Guangxi cancer prevention and control work [J].Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment,2019,11(4):271-275.
- [5] Morgan TR,Mandayam S,Jamal MM.Alcohol and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2004,127(5 Suppl 1):S87-S96.
- [6] 易永祥.乙型肝炎病毒的分子流行病学研究进展[J].新发传染病电子杂志,2020,5(1):1-7.
Yi YX. Research progress in molecular epidemiology of hepatitis B virus[J].Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases,2020,5(1):1-7.
- [7] Ganne-Carrié Nathalie,Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease.[J]. J Hepatol, 2019,70(2):284-293.
- [8] Beasley RP,Hwang LY,Lin CC,et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan [J]. Lancet,1981,2(8256):1129-1133.
- [9] 陈万青,崔富强,樊春笋,等.中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J].中国肿瘤,2018,27(9):660-669.
Chen WQ,Cui FQ,Fan CS,et al. Strategies of primary prevention of liver cancer in China:expert consensus (2018) [J]. China Cancer,2018,27(9):660-669.
- [10] 陈万青,李霓,曹毛毛,等. 2013—2017 年中国城市癌症早诊早治项目基线结果分析[J]. 中国肿瘤,2020,29(1):1-6.
Chen WQ,Li N,Cao MM,et al. Preliminary analysis of cancer screening program in urban China from 2013 to 2017[J]. China Cancer,2020,29(1):1-6.