

粪便隐血试验与 SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的效果评价

朱云峰, 陈晓飞

(海宁市中医院, 海宁市肿瘤防治研究所, 浙江 海宁 314400)

摘要: [目的] 比较粪便 SDC2 基因甲基化检测与粪便隐血试验用于人群结直肠癌筛查效果, 为今后开展结直肠癌筛查技术及方案优化提供科学依据。[方法] 以海宁市结直肠癌早诊早治筛查为平台, 于 2021 年 5 月采用整群抽样方法抽取海宁市袁花镇 3 000 名 40~74 岁人群为研究对象, 将 SDC2 基因甲基化检测纳入现有筛查路径, 初筛包括结直肠癌风险评估、粪便隐血试验和 SDC2 基因甲基化检测, 其中任一项阳性动员电子结肠镜检查, 以结肠镜+病理结果为金标准判定筛查结果。[结果] 共有 2 664 名对象完成结直肠癌风险评估并按要求同时送检了两份大便样品, 其中男性 1 303 名, 女性 1 361 名。单项粪便 SDC2 基因甲基化阳性为 232 例(8.71%), 阳性者中 116 例(50.00%)完成结肠镜检查; 单项粪便隐血试验阳性为 243 例(9.12%), 阳性者中 126 例(51.85%)完成结肠镜检查; 粪便隐血试验和 SDC2 基因甲基化检测双阳性 51 例($Kappa=0.077$, $P=0.614$), 双阳性者中 28 例(54.90%)完成结肠镜检查, 三组差异无统计学意义($\chi^2=0.452$, $P=0.798$)。在单阳性组中, 粪便隐血检测的肠道病变检出率 50.79%(64/126), 低于粪便 SDC2 基因甲基化检测的肠道病变检出率 51.72%(60/116), 其中粪便 SDC2 基因甲基化检测的进展期肿瘤检出率 12.93%(15/116), 高于粪便隐血试验的进展期肿瘤检出率 8.73%(11/116) ($P<0.001$)。在双阳性组中, 粪便隐血试验联合粪便 SDC2 基因甲基化检测的肠道病变检出率 53.57%(15/28), 其中进展期肿瘤检出率 25.00%(7/28), 高于单阳性组, 但差异无统计学意义($\chi^2=6.324$, $P=0.388$)。[结论] 粪便 SDC2 基因甲基化检测对进展期肿瘤病变检出率高于粪便隐血试验, 粪便隐血试验联合 SDC2 基因甲基化检测有助于提高肠道病变检出率。

关键词: 结直肠癌; 筛查; 粪便隐血试验; SDC2 基因甲基化; 效果评价

中图分类号: R73-31; R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2022)09-0723-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.09.A007

Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Test and SDC2 Gene Methylation Test in Colorectal Cancer Screening

ZHU Yun-feng, CHEN Xiao-fei

(Haining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haining Cancer Prevention and Treatment Research Institute, Haining 314400, China)

Abstract: [Purpose] To compare the efficacy of stool SDC2 gene methylation test and immunochemical fecal occult blood test (FIT) in colorectal cancer screening. [Methods] Based on the Haining colorectal cancer screening program, 3 000 people aged 40-74 years in Yuanhua Town of Haining City were selected by cluster sampling. The screening procedures included colorectal cancer risk assessment, FIT and SDC2 gene methylation test. Colonoscopy and pathological results were used as the gold standard to evaluate the screening results. [Results] A total of 2 664 subjects (1 303 males and 1 361 females) completed the colorectal cancer risk assessment and submitted two stool samples as required. Among them, 232 cases (8.71%) were positive by the SDC2 gene methylation test, and 116 cases (50.00%) of them completed colonoscopy; 243 cases (9.12%) tested positive by FIT and 126 cases (51.85%) completed colonoscopy; 51 cases were double-positive by FIT and SDC2 gene methylation ($Kappa=0.077$, $P=0.614$), and 28 cases (54.90%) completed colonoscopy, there was no significant difference among the three groups ($\chi^2=0.452$, $P=0.798$). Among single-positive subjects, the detection rates of colorectal lesions by FIT and SDC2 gene methylation test were 50.79%(64/126) and 51.72%(60/116), respectively, and the detection rates of advanced neoplasms by fecal SDC2 gene methylation test and by FIT were 12.93%(15/116) and 8.73%(11/116), respectively ($P<0.001$). In the double-positive group, the detection rates of colorectal lesions and advanced neoplasms were 53.57%(15/28), and 25.00%(7/28), respectively; there was no significant difference with those of single detection ($\chi^2=6.324$, $P=0.388$). [Conclusion] The advanced neoplasms detection rate of SDC2 gene methylation in stool is higher than that of FIT. FIT combined with SDC2 gene methylation could improve the detection rate of colorectal lesions.

Key words: colorectal cancer; screening; fecal immunochemical test; SDC2 gene methylation; effectiveness evaluation

收稿日期: 2022-05-10; 修回日期: 2022-06-12

基金项目: 海宁市 2021 年科技计划社发项目 (2021104)

通信作者: 朱云峰, E-mail: haizyf@sina.com

结直肠癌是我国比较常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率和病死率呈现快速增长趋势^[1]。目前,中国结直肠癌的发病数居全部恶性肿瘤的第3位,死亡数居全部恶性肿瘤的第5位^[2]。结直肠癌的防控形势比较严峻,继续加强对结直肠癌的综合防治是我国癌症控制工作的重要内容之一。大部分结直肠癌患者早期并无明显症状,有自觉症状者在医院就诊时79%已为晚期癌症^[3],早期癌患者手术后5年生存率可高达92%,而晚期则只有5%^[4],所以,有效的筛查方法能够发现早期结直肠癌和癌前病变,降低结直肠癌的发病率和死亡率。现行的结直肠癌筛查流程是以高危因素量化评估联合粪便隐血试验为初筛方案,其中粪便隐血试验中免疫胶体金试纸法方法简便、价格低廉在我国使用广泛,但采便器和试纸的阳性判断标准仍存在很多问题,造成假阳性率较高的现象,为此我们将人粪便 *SDC2* 基因甲基化检测技术纳入于现行的结直肠癌早筛流程,以探索该新型检测技术在结直肠癌筛查现场应用的推广价值。

1 资料与方法

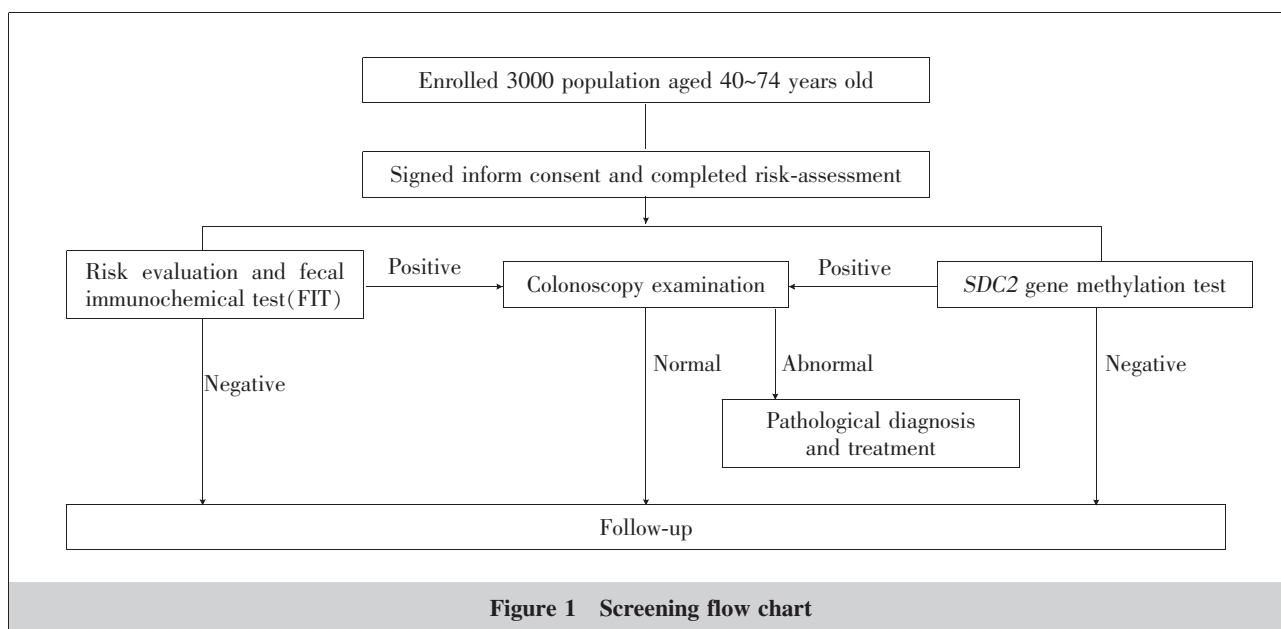
1.1 研究对象及方法

以海宁市结直肠癌早诊早治筛查项目为平台,在不改变原有的筛查方法和流程的基础上,于2021年5月在海宁市袁花镇为研究现场,整群抽取谈桥村、濮桥村和梨园村3 000名40~74岁结直肠癌筛

查应检人员为研究对象,开展流行病学问卷调查及粪便隐血试验。纳入标准:年龄40~74岁的本市户籍居民;排除标准:患有结直肠恶性肿瘤,严重心、脑、肺疾病或肝肾功能障碍、严重精神障碍者。现场初筛除开展现行的结直肠癌风险评估和粪便隐血试验外,同时纳入粪便 *SDC2* 基因甲基化检测。具体初筛方法为:调查员完成结直肠癌风险评估问卷后,同时发放2种采便管,并详细介绍采样方法,受检者按照要求分别在同一份粪便上采样,分别用于粪便隐血检测和粪便 *SDC2* 基因甲基化检测。结直肠癌风险评估、粪便隐血试验和 *SDC2* 基因甲基化检测,其中任一项阳性即动员肠镜检查(Figure 1)。本研究已通过海宁市中医院伦理委员会审核[2021 伦审(科研)第 L-1 号]。

1.2 现场调查及风险评估

由经过培训的辖区卫生院工作人员开展面对面调查,收集相关危险因素信息,包括:年龄、性别、吸烟史、体质指数(BMI)、结直肠息肉史、一级亲属结直肠癌家族史和家族性腺瘤性息肉病史等。根据《浙江省重点人群结直肠癌筛查项目设计和实施方案》^[5]进行评估,风险指数为:(1)本人结直肠息肉病史;(2)一级亲属家族性腺瘤性息肉病史;(3)一级亲属结直肠癌家族史(有1分,无0分);(4)年龄(<55岁分值0分、55~64岁分值1分、≥65岁分值2分);(5)性别(男性分值1分、女性分值0分);(6)吸烟(不吸烟者分值0分、吸烟者或戒烟者分值1分);



(7)BMI (<23 kg/m² 分值 0 分、≥23 kg/m² 分值 1 分)。受检者存在(1)、(2)任意一项即判定为初筛阳性,存在(3)~(7)中合计分值≥5 分也判定为初筛阳性。

1.3 粪便检测

1.3.1 隐血试验

采用艾博生物医药(杭州)有限公司的便隐血检测试剂(胶体金法),采用双抗夹层免疫层析法,判定标准以>100 ng/mL 为阳性,由辖区医疗卫生机构检验人员严格按照试剂说明和操作步骤进行。

1.3.2 粪便 SDC2 基因甲基化检测

粪便 SDC2 基因甲基化检测试剂(荧光 PCR 法)由广州市康立明生物科技有限责任公司提供,并委托其检验。人粪便 SDC2 基因甲基化检测判断:ACTB 基因的 Ct 值≤36,甲基化 SDC2 基因 Ct 值≤38 时判断样本为阳性;ACTB 基因的 Ct 值≤36,甲基化 SDC2 基因 Ct 值>38 时判定样本为阴性;ACTB 基因 Ct 值>36 或者无 Ct 值时,判定为样本不合格。

1.4 检查及病理诊断

动员和引导筛查阳性者及时进行结肠镜检查,后续诊疗按照《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014 年,北京)》^[6]和《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》^[7]进行。结肠镜和病理检查的筛查阳性者,其结果由医生填写《浙江省重点人群结直肠癌筛查结肠镜检查结果记录表》和《浙江省重点人群结直肠癌筛查病理检查结果记录表》并上报至平台,对未在本院接受治疗的肠道病变患者通过随访收集病理信息资料。本文所指进展期肿瘤包括:(1)息肉或病变直径≥10 mm;(2)绒毛状腺瘤或混合性腺瘤中绒毛样结构超过 25%;(3)伴高级别上皮内瘤变者;(4)癌。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。对于粪便隐血试验和 SDC2 基因甲基化检测两组之间率的比较采用 χ^2 检验,比较初筛阳性率,若 $P<0.05$,则表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

共有 2 264 名筛查对象完成结直肠癌风险评估

并同时送检了 2 份合格的采便样本,分别做粪便隐血检测和 SDC2 基因甲基化检测,其中男性 1 303 名,平均年龄 58 岁,女性 1 361 名,平均年龄 57 岁(Table 1)。

Table 1 Basic characteristic of included population

Characteristic	Number	Proportion(%)
Gender		
Male	1303	48.91
Female	1361	51.09
Age group(years old)		
40~54	970	36.41
55~64	981	36.82
65~74	713	26.76
Body mass index(kg/m ²)		
<23	1277	47.94
≥23	1387	52.06
Smoking		
Never smoker	1967	73.84
Current smoker	678	25.45
Former smoker	19	0.71
History of polyp		
No	402	15.09
Yes	289	10.85
Unclear	1973	74.06
Family history of colorectal cancer in first-degree relative		
No	2613	98.09
Yes	34	1.28
Unclear	17	0.64

2.2 粪便隐血试验与 SDC2 基因甲基化检测结果一致性比较

对 2 664 名筛查对象送检的 2 份合格标本分别做粪便隐血检验和 SDC2 基因甲基化检测(Table 2)。结果粪便隐血试验和 SDC2 基因甲基化检测同时阳性的 51 例,占比 1.91%,两项检测一致性较低($Kappa=0.077$, $P=0.614$)(Table 2)。

2.3 肠道病变检出情况

对粪便隐血试验和 SDC2 基因甲基化检测任一阳性的 526 名筛查对象动员肠镜检查,实际完成肠

Table 2 Consistency of fecal immunochemical test and SDC2 gene methylation test

SDC2 gene methylation test	Fecal immunochemical test	
	Positive	Negative
Positive	51	232
Negative	243	2138
Kappa	0.077	
P	0.614	

镜检查 270 例,顺应率为 51.33%,检出各类肠道病变 139 例,检出率 51.48%。其中进展期肿瘤 33 例,非进展期腺瘤/息肉 72 例,其他良性病变 34 例(Table 3)。

2 664 名筛查对象中,单项粪便 *SDC2* 基因甲基化阳性为 232 例(8.71%),阳性者中 116 例 (50.00%) 完成肠镜检查;单项粪便隐血试验阳性为 243 例(9.12%),阳性者中 126 例(51.85%)完成结肠镜检查;粪便隐血试验和 *SDC2* 基因甲基化检测双阳性 51 例($Kappa=0.077, P=0.614$),双阳性者中 28 例(54.90%)完成结肠镜检查,三组差异无统计学意义($\chi^2=0.452, P=0.798$)。在单阳性组中,粪便隐血检测的肠道病变检出率 50.79%(64/126),低于粪便 *SDC2* 基因甲基化检测的肠道病变检出率 51.72%(60/116),其中粪便 *SDC2* 基因甲基化检测的进展期肿瘤检出率 12.93%(15/116),高于粪便隐血试验的进展期肿瘤检出率(8.73%, 11/126) ($P<0.001$)。在双阳性组中,粪便隐血试验联合粪便 *SDC2* 基因甲基化检测的肠道病变检出率 53.57%(15/28),其中进展期肿瘤检出率 25.00%(7/28),高于单阳性组进展期肿瘤检出率,但差异无统计学意义($\chi^2=6.324, P=0.388$)(Table 3)。

3 讨 论

筛查与早诊早治对于降低结直肠癌死亡率至关重要^[8-9]。浙江省海宁市是我国最早开展结直肠癌筛查的地区^[10],始于 20 世纪 70 年代初,至今已持续 40 余年。同时,海宁也成为我国最早一批的“全国大肠癌早诊早治示范基地”。2010 年,海宁市率先将大肠癌筛查列入政府民生实事工程^[11],为全国其他地区开展结直肠癌筛查积累了丰富的实践经验。基于海宁等地区开展的结直肠癌筛查方案逐步推广应用于至全国,2011 年由全国结直肠癌早诊早治专家组制定的结直肠癌早诊早治技术方案^[12],推荐 40~74 岁目标人群接受高危因素量化评估联合粪便隐血试验为初筛方案。然而粪便隐血试验中多选用的免疫胶体金法存在一些局限性^[13],包括对早期癌症及癌前病变灵敏度较低等。将粪便基因突变及甲基化检测应用于结直肠癌筛查成为国内外研究热点之一^[14]。

Table 3 Screening yield of fecal immunochemical test and *SDC2* gene methylation test[n(%)]

Index	Fecal immunochemical test only	<i>SDC2</i> gene methylation test only	Two combined
Positive	243(9.12)	232(8.71)	51(1.91)
Colonoscopy	126(51.85)	116(50.00)	28(54.90)*
Number of lesions detected			
Advanced neoplasm	11(8.73)	15(12.93)	7(25.00)#
Non-advanced adenoma/polyp	36(28.57)	30(25.86)	6(21.43)
Other benign lesion	17(13.49)	15(12.93)	2(7.14)

Notes: Compared with the two single-positive groups, *: $\chi^2=0.452, P=0.798$; #: $\chi^2=6.324, P=0.388$

从海宁市结直肠癌筛查现场比较粪便 *SDC2* 基因甲基化检测与粪便隐血试验用于人群结直肠癌筛查效果研究发现,粪便 *SDC2* 基因甲基化阳性者进展期肿瘤检出率 12.93%,稍高于隐血试验阳性组的 8.73%,提示粪便 *SDC2* 基因甲基化检测用于结直肠癌筛查具有一定的探索价值。

本研究中 2 664 名受试者完成 *SDC2* 基因甲基化检测,其中 283 人检测阳性,阳性率为 10.62%。粪便 *SDC2* 基因甲基化阳性者进展期肿瘤检出率 12.93%,与此前伍文等^[15]研究报道 13.81%的结果接近,稍高于隐血试验阳性组的 8.73%,提示 DNA 异常的高度甲基化与结直肠肿瘤的发生相关。Chen 等^[16]应用 qPCR 检测结直肠癌中 *SDC2* 甲基化情况,结果提示 *SDC2* 甲基化水平在癌组织比其配对的邻近组织中高 100%,由此筛选出具有显著差异的甲基化 *SDC2* 基因,预示着其作为结直肠癌诊断标志物具有较高的价值。值得注意的是,本研究中 2 664 名受试者中粪便隐血试验与 *SDC2* 基因甲基化检测均阳性的 51 例,占比仅 1.91%,两项检测技术一致性较低,而在粪便隐血试验联合 *SDC2* 基因甲基化检测双阳性组,进展期肿瘤的检出率为 25.00%,是单项检测技术阳性组检出率的 2 倍多,提示两种技术联合使用时可提高进展期肿瘤检出率。

本研究是在海宁市重点人群结直肠癌筛查平台基础上,纳入粪便 *SDC2* 基因甲基化检测新型技术。在自然人群基础上,采用同一份粪便采样,分别检测粪便隐血与 *SDC2* 基因甲基化,因而具有较好的可比性,研究结果相对可靠的。同时研究仍然存在一定的局限性,由于本研究基于真实世界中结直肠癌筛查现场开展研究,仅针对初筛阳性者开展结肠镜检查,筛查阴性者其疾病状态不明确,尚不能开展两项

筛查技术的灵敏度及特异度评价, 仍需进一步开展研究综合评估。

综上, 本研究比较了粪便 *SDC2* 基因甲基化检测与粪便隐血试验用于结直肠癌筛查的效果, 发现粪便 *SDC2* 基因甲基化检测阳性者进展期肿瘤病变检出率高于粪便隐血试验阳性者, 研究结果提示当前结直肠癌筛查策略仍有进一步提升空间。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Beade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2019,28(1):1-11.
Sun KX,Zheng RS,Zhang SW,et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China,2015[J]. China Cancer,2019,28(1):1-11.
- [3] Smith RA,Cokkinides V,Eyre HJ. America Cancer Society guidelines for the early detection of cancer [J]. CA Cancer J Clin,2006,56(3):11-25.
- [4] 李世荣. 大肠癌早期诊断的基本策略[J]. 中华消化杂志,2006,28(8):570-572.
Li SR. The basic tactics of early diagnosis in large intestine carcinoma [J]. Chinese Journal of Digestion,2006,28(8):570-572.
- [5] 朱陈,龚巍巍,钟节鸣,等. 浙江省重点人群结直肠癌筛查项目设计和实施方案 [J]. 中国肿瘤,2020,29(12):899-903.
Zhu C,Gong WW,Zhong JM,et al. Zhejiang colorectal cancer screening program: overview and study design[J]. China Cancer,2020,29(12):899-903.
- [6] 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,北京)[J]. 中华医学杂志,2015,95(28):2235-2252.
Digestive Endoscopy Society of Chinese Medical Association,Cancer Endoscopy Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Society. Chinese guidelines for early colorectal cancer screening and endoscopic diagnosis and treatment(2014,Beijing)[J]. Chinese Medical Journal,2015,95(28):2235-2252.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华外科杂志,2018,56(4):241-258.
Medical Administration of the Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China,Oncology Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of colorectal cancer in China

- (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Surgery,2018,56(4):241-258.
- [8] 陈万青,李霓,兰平,等. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. 中国肿瘤,2021,30(1):1-28.
Chen WQ,Li N,Lan P,et al. Guidelines for screening and early diagnosis and treatment of colorectal cancer in China (2020,Beijing) [J]. China Cancer,2021,30(1):1-28.
- [9] 郑树,张苏展,蔡三军,等. 中国结直肠癌早诊筛查策略专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(10):1081-1086.
Zheng S,Zhang SZ,Cai SJ,et al. Expert consensus on early screening strategy for colorectal cancer in China [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2018,21(10):1081-1086.
- [10] 黄彦钦,郑树. 浙江省大肠癌现场防治历史、现状与展望[J]. 中国肿瘤,2013,22(2):83-85.
Huang YQ,Zheng S. The history,present situation and prospect of prevention and treatment of colorectal cancer in Zhejiang Province[J]. China Cancer,2013,22(2):83-85.
- [11] 雷通海,戴丽琼,俞飞江. 海宁市大肠癌筛查项目列入政府实事工程的调查报告 [J]. 中国肿瘤,2010,19(9):562-564.
Lei TH,Dai LQ,Yu FJ. A survey on colorectal cancer screening being included into government practical work project in Haining City[J]. China Cancer,2010,19(9):562-564.
- [12] 董志伟. 癌症早诊早治项目技术方案[M]. 北京:人民卫生出版社,2011.
Dong ZW. Technical Scheme of early diagnosis and treatment of cancer project [M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2011.
- [13] Huang Y,Ge W,London V,et al. Diagnostic inconsistency of faecal immunochemical tests for haemoglobin in population screening of colorectal cancer [J]. Clin Chem Lab Med,2013,51:2173-2180.
- [14] Imperiale TF,Ransohoff DF,Itzkowitz SH,et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med,2014,370(14):1287-1297.
- [15] 伍文,李锦,梁霞. 粪便 *SDC2* 基因甲基化检测联合结肠镜在早期结直肠癌筛查中的意义[J]. 实用检验医师杂志,2020,12(1):19-21.
Wu W,Li J,Liang X. Significance of detection of *SDC2* gene methylation in feces combined with colonoscopy in early colorectal cancer screening [J]. Journal of Practical Laboratory Physicians,2020,12(1):19-21.
- [16] Chen Y,Wang Z,Zhao G,et al. Performance of a novel blood-based early colorectal cancer screening assay in remaining serum after the blood biochemical test [J]. Dis Markers,2019,2019:5232780.