

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.049

· 综述 ·

不同筛查手段对结直肠腺瘤检出的研究进展

王凯悦, 蔡善荣, 张苏展

浙江大学医学院附属第二医院恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江 杭州 310009

通信作者: 张苏展, E-mail: zuci@zju.edu.cn

摘要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球最常见的癌症之一。三级预防措施可以显著改善 CRC 患者的预后和生活质量。CRC 的筛查不同于其他癌症, 不仅可以早期发现恶性病变, 还可以发现癌前病变如结直肠腺瘤, 并进行有效治疗。积极防治结直肠腺瘤是降低 CRC 发病率和死亡率的重要手段之一, 然而目前结直肠腺瘤的总体检出率并不理想, 另外缺少针对结直肠腺瘤尤其是进展性腺瘤较为有效的筛查手段。本文总结现行结直肠腺瘤的筛查方法及其筛查现状。

关键词: 结直肠腺瘤; 早期筛查; 筛查方法; 敏感度; 特异度

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球常见的恶性肿瘤之一, 过去 CRC 发病率在西方某些富裕的国家中最高, 但目前随着全球经济发展, 其发病率在其他地区也迅速上升。2020 年我国 CRC 总体发病率已跃升至恶性肿瘤的第 2 位, 每年新发例数达 55 万例, CRC 的死亡率也位居第 5 位。CRC 早期患者的 5 年生存率高达 90%, 而晚期患者的 5 年生存率大幅下降, 故而早诊早治可以显著改善 CRC 患者的预后和生活质量。而由结直肠腺瘤 (colorectal adenoma, CRA) 发展而来的 CRC 占 80%~90%。20 世纪 80 年代出现了腺瘤—CRC 多阶段发生发展的演化模型, 即正常黏膜—异常增

生—早期腺瘤—晚期腺瘤—癌的多阶段发展模型, 目前一般认为从腺瘤发展到癌需要 5~15 年, 这为 CRA 的精准干预诊治留出了充足的时间和空间。

在 2019 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的消化系统肿瘤分类中, CRA 在病理上分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状 (混合性) 腺瘤和锯齿状腺瘤等类型, 并可同时伴有高级别和低级别上皮内瘤变, 其中管状腺瘤占多数 (60%~70%)。有报道认为管状腺瘤癌变率在 4%~4.8%, 绒毛状腺瘤癌变率达 4.8%~29.8%, 总的 CRA 癌变率为 1.4%~9.2%^[1]。有多个研究包括本团队研究报道, 在 >50 岁的筛查人群中 CRA 的

- [23] Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19):4945.
- [24] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. FLT3 gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory-mutated AML[J]. *New Engl J Med*, 2019, 381(18):1728-1740.
- [25] Usuki K, Sakura T, Kobayashi Y, et al. Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: An open-label phase 1 study[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10):3235-3244.
- [26] Perl AE, Daver NG, Pratz KW, et al. Venetoclax in combination with gilteritinib in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a phase 1b study[J]. *Blood*, 2019, 134(1_suppl):3910.
- [27] Lachowicz CA, Borthakur G, Loghavi S, et al. Phase I b/II study of the IDH1-mutant inhibitor Ivosidenib with the BCL2 inhibitor Venetoclax +/- azacitidine in IDH1-mutated hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):7500.
- [28] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines insights: acute myeloid leukemia, Version 2.2021: Featured updates to the NCCN Guidelines[J]. *JNCCN*, 2021, 19(1):16-27.
- [29] Dinardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2):216-228.

(收稿日期: 2021-05-22)

检出率在 20%~40%^[2-3]，在 >50 岁的美国人群中为 20%~53%，其中进展性腺瘤（advanced adenomas, AA）约占 3.4%~7.6%^[4]。AA 的定义是包括以下任一特征：（1）长径≥10 mm 的腺瘤；（2）腺瘤伴高级别上皮内瘤变；（3）腺瘤绒毛状成分≥25%。目前 AA 是临床上与 CRC 发病高度相关的腺瘤病变，前瞻性随机试验和观察性研究表明，AA 的癌变风险较其他 CRA 增高^[5]。一项回顾性研究表明，经结肠镜检查及干预后 CRA 检出率每增加 1%，CRC 发生率就下降 3%^[6]。而切除≥1 个直径 >5 mm 的 CRA 患者的 CRC 发病率与普通人群比较降低近 80%，与 CRC 相关的死亡减少 53%^[7]。经结肠镜检查后发现，AA 人群与未发现腺瘤的人群比较，CRC 患病风险增加，但如果通过相应治疗摘除病变，其 CRC 发病率则可大为降低。所以如果能够“先发制人”地发现 CRA，特别是 AA，或许就能从源头上有效降低 CRC 的发生率和相关死亡率。目前，多数 CRC 筛查评估指标包括 CRC 和 CRA 检出率，但尚无只针对 CRA 的有效筛查方法，CRA 的筛查方法在现阶段主要基于 CRC 筛查，包括问卷调查、粪便检查、血液检查、内镜检查及影像学检查等，目前还没有研究证明任何一种检查方法在降低 CRC 发病率或死亡率方面完全优于另一种。本文将从现有筛查方法中就 CRA 尤其是 AA 的筛检情况进行综述。

1 问卷调查

在我国的 CRC 筛查过程中通常联用粪便免疫化学试验（fecal immunochemical test, FIT）与结直肠肿瘤高危因素问卷调查（high risk factor questionnaire, HRFQ）作为第一阶段的筛查方式。HRFQ 是我国应用最广泛的 CRC 初筛方法，由于其价格低廉，故而该方法在 CRC 筛查方案中具有不可忽视的成本效益。HRFQ 可通过症状、病史和家族史等基本信息初筛出高危人群。高危群体应满足以下条件中任意 1 条：（1）直系亲属有 CRC 史；（2）本人有癌症史（任何恶性肿瘤病史）；（3）本人有肠道息肉史；（4）同时具有慢性腹泻、慢性便秘、黏液血便、不良生活事件史、慢性阑尾炎或阑尾切除史、慢性胆囊疾病史或胆囊切除史中≥ 2 项者。高危群体推荐行结肠镜检查确认是否存在结直肠病变。新版的病史问卷内容在原先的基础上增加了腹痛、贫血、大便习惯性质改变和不明原因质量减轻 4 个变量，新版问卷的筛查结果中病史阳

性率高，对肠道病变的敏感度和特异度均高于旧版。研究表明，若删去 FIT 而单用 HRFQ 进行筛查，CRC、AA 和 CRA 的检出率将分别降低 71.8%、56.9% 和 47.7%^[3]，这表明单用 HRFQ 不适用于筛查；而若单用 FIT 而舍弃 HRFQ，则检测到的进展性肿瘤（advanced neoplasm, AN）和 CRA 分别减少 29.8% 和 41.2%。故而这 2 种筛查方式缺一不可。

亚太地区 CRC 筛查评分系统（Asia-Pacific Colorectal Screening Scoring System, APCS）是经前瞻性临床试验验证所得的 CRC 初筛方案，主要包括年龄、性别、吸烟史和直系亲属肠癌病史等（表 1）^[8]。该方法筛选出的高危人群的结直肠肿瘤检出率约为中低危人群的 4 倍^[9]。在体检人群中使用 APCS 评分时，结直肠肿瘤阳性预测值（20.35% vs 15.07%， $P<0.05$ ）及阴性预测值（95.24% vs 82.35%， $P<0.05$ ）均高于 HRFQ^[10]。另一项研究使用 APCS 评分对 334 名无症状人群进行风险分组，其中低危、中危和高危三组中的腺瘤检出率分别为 2.6%、18.7% 和 48.4%，其中高危组人群患有结直肠高风险腺瘤的敏感度为 0.81，特异度为 0.60^[11]。2016 年一项前瞻性研究使用 APCS 评分和联合粪便隐血对无症状受试者进行分层^[12]，APCS 评分系统评定的高危人群应立即行结肠镜检查，而中低危人群须行粪便隐血检测以筛出相对更高危人群，阳性者则行结肠镜检查。研究显示，该方法对 CRC 的敏感度为 95.1%，对 AA 的敏感度为 67.5%。

日本的一项研究在 APCS 的基础上增加肥胖这

表 1 APCS 系统预测结直肠肿瘤风险评分^[8]

危险因素	分值（分）
年龄	
<50 岁	0
50~69 岁	2
≥70 岁	3
性别	
男性	0
女性	1
家族史	
直系亲属无结直肠癌史	0
直系亲属有结直肠癌史	2
吸烟	
无吸烟史	0
有吸烟史	1

注 分为 3 个危险分层：0~1 分为低危组，2~3 分为中危组，4~7 分为高危组

一危险因素, 修改后的 APCS 对无症状的日本筛查人群具有相对较好的区分能力^[13]。也有专家认为可以将肥胖及糖尿病同时纳入结直肠相关的评分表中, 主要评定内容包括年龄、性别、有无直系亲属 CRC 家族史、有无吸烟史、体质量指数 (body mass index, BMI) 和有无糖尿病史, 每项阳性结果计 1 分, 阴性结果记 0 分。最终结果 0~2 分为低风险组, 3~6 分为高风险组。此肿瘤预测评分系统诊断 CRC 和 AA 的 AUC 为 0.677, 其诊断高风险腺瘤及 CRC 的敏感度仅为 31.5%^[14]。有学者将 APCS 和这种包含 6 个因素的评分表进行比较发现, 在高危人群中对结直肠肿瘤的检出率和判断效果相当, 而 APCS 相对较为简便^[15]。

HRFQ 和 APCS 这 2 种问卷都能有效发现 AN, 两者各有优缺点。HRFQ 的优点是阳性率稳定且较为合理, 特异度相对较高, 缺点是对 CRC 的敏感度偏低。APCS 的优点是无论对于 CRC 还是 AA 的敏感度均较高, 缺点是人群中阳性率过高从而特异度偏低。在众多问卷调查法中 APCS 的使用较为方便, 对结直肠肿瘤的检出也优于其他常见问卷, 但问卷法通常不是 CRC 筛查的首选或唯一选择, 更多的是起协同作用。

2 基于粪便标本的筛查方法

2.1 粪便隐血试验 (fecal occult blood test, FOBT)

FOBT 阳性是 CRC 或癌前病变的征兆之一, 因其操作简单、无创且价格低廉在临床中应用广泛。目前 FOBT 分为两大类: 愈创木脂化学法 FOBT (guaiac-based FOBT, gFOBT) 和 FIT。gFOBT 利用愈创木脂能够检测血红蛋白中血红素的特性, 判断粪便中是否出血, 但该方法容易因食物出现假阳性反应 (如红肉、生辣根、萝卜和西蓝花等), 故而检查前应避免摄入相关食物及药物。FIT 通过特异性抗体直接检测未被消化的血红蛋白, 无需限制饮食。澳大利亚一项针对普通人群的研究显示, FIT 在检出 CRC 与 AA 中比 gFOBT 更加敏感^[16], FIT 可以检测出更多的结直肠肿瘤。因此 FIT 被广泛应用于 CRC 筛查, 而 gFOBT 因敏感度和特异度低目前不推荐作为常规筛查手段。

不同厂家生产的不同品牌的 FIT 对 AA 的检出情况不同, 敏感度约为 25%~56%, 特异度约为 68%~96%^[17]。有研究认为, FIT 的阳性率与腺瘤带蒂与否及形状相关, FIT 可能会漏掉扁平或宽基腺瘤^[18]。成本效益模型显示, 每年行 FIT 筛查与

每 10 年行 1 次结肠镜检查可获得基本相同的生存年限。一项西班牙的随机对照试验比较分别接受结肠镜检查 and FIT 检查的两组无症状成年人显示, 两组 CRC 检出率相似, 均为 0.1%, 但结肠镜检查对 AA 和非进展性腺瘤 (non-advanced adenoma, NAA) 的检出率高于 FIT (1.9% vs 0.9%, 4.2% vs 0.4%, $P < 0.01$)^[19]。尽管 FIT 可作为 CRC 筛查的重要手段, 但其对 CRA 筛检效能一般。由于小腺瘤性息肉不易出血, 而 CRC 或较大腺瘤性息肉的出血很有可能是间歇性的, 难以确保在单次粪便样本中检测出隐血, 所以 FOBT 对于不出血的腺瘤样息肉的敏感度较低, 并且需要多次采样送检。目前 CRC 的早期筛查推荐每年进行 2 次 FOBT 检测, 例如我国的大肠癌筛查方案推荐每年行 2 次 FIT, 每次间隔 1 周。研究也提示每年 2 次 FIT 相较于每年 1 次 FIT 发现的 CRC 和 AN 可增加约 18% 和 38%^[20]。

基于粪便隐血的筛查方法成本低、依从性高并且安全无创, 可作为基础筛查手段进行运用。对于大规模人群的 CRC 筛查, 先进行 FIT 初筛较为简便高效, 但其对癌前病变的敏感度非常有限。

2.2 粪便 DNA

多数 CRC 的发生机制中包括基因的变异, 例如 *K-Ras*、*APC* 和 *p53* 基因突变以及 *BMP3* 和 *SDC2* 甲基化等。DNA 变异的结直肠肿瘤细胞在新陈代谢的过程中不断地进入肠腔, 随着产生的粪便一起排出体外。粪便 DNA 检测通过收集粪便中肠道脱落细胞的 DNA 从而检测 DNA 突变和异常甲基化等来预测结直肠肿瘤的发生。与 FIT 比较, 其不依赖于间歇性或非特异性的隐性出血, 只需要收集 1 次粪便, 通过降低筛查频率提高依从性。粪便 DNA 检测具有方便无创的优点, 这种方式能够避免人们对于结直肠镜的顾虑和相关并发症的发生, 并极大降低高龄人群以及行动不便群体对于 CRC 筛查的难度。但是 DNA 检测的价格相对高, 为了提高敏感度通常需要联合多个标志物。

多靶点粪便 DNA 检测是目前应用最广泛的一种, 其中“大肠卫士” (Cologuard) 是国外第 1 个获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于 CRC 筛查的多靶点粪便 DNA 检测工具, Cologuard 相较于 FIT 在检测 CRC 和癌前病变 (腺瘤和锯齿状息肉) 方面更为敏感。以检测多靶点粪便 FIT-DNA 为设计原理的“常卫清”是中国首个获得国家药品监督管理

局批准的癌症早筛产品，目前市场售卖的价格为 1 996 元，基于成本效益难以应用于大规模人群筛查。“长安心”（Colosafe）是一种粪便 SDC2 基因甲基化检测试剂盒，市场售卖价为 1 288 元，同样具有无痛无创、居家检测、无感染和穿孔风险以及准确率高等优点。有研究在浙江入组 839 名受试者进行多靶点粪便 FIT-DNA 和 FIT 检查，其中多靶点粪便 FIT-DNA 检测 CRC 和 AA 的敏感度分别为 97.5% 和 53.1%，均优于 FIT^[21]。通常锯齿状腺瘤在粪便检查中的检出率最低，而多靶点粪便 DNA（multi-target stool DNA，mt-sDNA）能增加 AA 和无蒂锯齿状息肉的检出。一项在美国和加拿大展开的前瞻性试验招募 9 989 名无症状人参与，结果显示 mt-sDNA 对 AA 和无蒂锯齿状息肉的敏感度高于 FIT（42.4% vs 23.8%， $P < 0.01$ ），尤其是其对 > 1 cm 的无蒂锯齿状息肉检出率更高（42.4% vs 5.1%， $P < 0.01$ ）^[22]。尽管目前研究提示，mt-sDNA 检测 CRC 的敏感度较高，但其对 AA 的检出率（根据检测内容组合及阈值变化而变化）总体仍不理想。一个由 SDC2 和 SFRP2 甲基化、K-Ras 突变和血红蛋白组成的 mt-sDNA 检测模型对 CRC 的敏感度为 91.4%，而对腺瘤的敏感度仅为 60.0%^[23]。故而目前推荐 mt-sDNA 用于 CRC 的筛查而非癌前病变（腺瘤和无蒂锯齿状息肉）的预防。

综上所述，尽管粪便 DNA 检测相较于 FIT 在检测 AN 中更为敏感，但因其成本比 FIT 昂贵近百倍，目前仍未成为主流筛查方法之一。

2.3 粪便 RNA 及微生物

微小 RNA（microRNA，miRNA）是一类短的非编码 RNA，其异常表达与肿瘤发生和发展密切相关，可作为肿瘤早期诊断的生物标志物之一。CRC 患者体内多个基因呈现过表达的情况，这些基因可作为潜在的特异性标志物。由于粪便中 miRNA 检测简便、敏感度高且性质较为稳定，近年来逐渐成为结直肠癌非侵袭性标志物的研究热点。目前对粪便 miRNA 的研究较多，miR-21、miR-92a、miR-20a、miR-106a、miR-135b 和 miR-223 等都是较为常见的研究对象，其中粪便 miR-92a 检测 AA 的敏感度可达 84.6%^[24]，对息肉的敏感度也有 47.7%，但目前尚无成熟的商业检测产品问世。有研究收集 104 例 CRC、169 例 CRA 和 42 例炎症性肠病患者的粪便样本作为疾病组和 109 例健康受试者的 424 份粪便样本进行对比，在 14 个拷贝/ng RNA 的临界值下，miR-135b 对 CRC、AA

和直径 < 1 cm 腺瘤的敏感度分别为 78%、73% 和 61%^[25]，且其对常见的炎症性肠病没有特异性。Duran-Sanchon 等^[26]的研究表明，与单用 FOBT 比较，在粪便检测中增加 2 个 miRNA（miR421 和 miR27a-3p）检测指标更能准确地识别 AA 或 CRC 患者。粪便 miRNA 具有良好的稳定性和重现性，用其检测 CRC 和癌前病变具有可接受的敏感度和可行性。因此以粪便为基础的 miRNA 可以作为 CRC 和腺瘤诊断的潜在无创生物标志物。

近年也有研究利用检测粪便长链非编码 RNA、核糖体 RNA 及粪便微生物等来评估肠癌的发生和发展。学者通过宏基因组高通量测序分析 CRC 患者、腺瘤患者及正常人的粪便菌群样本，发现这三类人粪便中的细菌 DNA 比肿瘤细胞 DNA 更加丰富^[27]，构建基于菌群的 CRC 诊断模型的诊断效果仅处于研究阶段，尚需扩大。

3 基于血液标本的筛查方法

在 CRC 发生和发展过程中，全身循环血液会出现从癌细胞分泌或脱落的蛋白，也有免疫应答产生的自身抗体，或细胞坏死凋亡从而释放的相关物质。这些生化标志物也可作为潜在的早期检测癌变的指标。

3.1 经典肿瘤标志物

癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）和糖类抗原 19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）等肿瘤标志物在 CRC 治疗期间可以用于判断疗效、检测复发及预测预后，但是在实际运用于人群进行早期筛查时却存在敏感度不高和特异度不强等问题，其 CRC 及腺瘤的检出率均不理想。目前正在尝试通过联合运用多种肿瘤标志物以提高筛查的敏感度。一项研究利用 FIT、中性粒细胞/淋巴细胞比值和 CA19-9 联合检测结直肠病变，收集比较 295 例 AA 和 448 例 NAA 患者，其中 AA 的敏感度为 52.9%，特异度为 82.8%，具有一定诊断意义^[28]。另有研究将 CEA、抗 p53、骨桥蛋白、成纤维细胞活化蛋白和铁蛋白作为五联标志物进行 CRC 筛查^[29]，但其筛查性能不如 FIT，仅与 gFOBT 相当。目前对于不同标志物有许多不同的组合方法，其对 CRC 及腺瘤的诊断效能也不尽相同，但并非所有联合检测都能够提高诊断的准确性。CEA、CA19-9 和 CA12-5 等肿瘤标志物对癌前病变和早期癌变还没有表现出足够的敏感度和特异度，在结直肠癌的筛查中并不推荐使用。

3.2 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 及循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)

CTC 通常存在于外周血循环中, 是一种具有肿瘤特异性抗原或基因特征的肿瘤细胞。而 ctDNA 是一种无细胞状态的胞外 DNA, 属于游离 DNA 的一部分, 主要来源于肿瘤细胞的坏死或凋亡、微转移灶或 CTC 的裂解释放。CTC 和 ctDNA 可以对癌变的早期诊断及病变性质进行辅助诊断, 被称为液体活检。随着分子诊断技术的发展, 通过检测外周血中 CTC 和 ctDNA 的基因突变和表观遗传变异如 DNA 甲基化有可能成为检测 CRC 的下一代方法。CTC 在肿瘤患者外周血中含量很低^[30], 在癌前病变或肿瘤早期数目更加稀少。中国台湾地区一项研究使用超灵敏 CellMax (CMx) CTC 微流体技术平台对 CRC 和 CRA 患者外周血 CTC 进行分离及计数发现, 在 107 例腺瘤患者中 87 例检测出 CTC, 敏感度为 79.2% (95%CI: 70.8%~86.0%), ROC AUC 为 0.868; 对于其中 22 例 AA 而言, CMx 检测的敏感度和特异度分别为 71.4% (95%CI: 47.8%~88.7%) 和 84.7% (95%CI: 79.4%~89.0%)^[31]。一项前瞻性研究利用血浆细胞游离 DNA 片段建立了一个经济有效的模型用于检测早期 CRC 和 AA^[32], 敏感度分别为 98.0% (95%CI: 94.2%~99.6%) 和 95.7% (95%CI: 85.2%~99.5%), 甚至对于粪便隐血阴性和 CEA 指标正常的早期 CRC 患者敏感度可达 100% 和 97.6%。但该模型在肠癌早期诊断中的价值尚需要进一步的深入研究和大规模样本试验的数据支持。

血浆 SEPT9 基因甲基化 (methylated SEPT9 DNA, mSEPT9) 与 CRC 的发生和发展密切相关, 因此可以通过检测 mSEPT9 特定启动子区域的 DNA 甲基化程度来确定 CRC 患病风险。mSEPT9 是 CRC 较有前景的标志物之一, Epi proColon 是首个也是唯一一个获 FDA 批准用于 CRC 血液筛选的检测产品, 在国内也已上市。但是一项大样本研究 ($n=1\ 544$) 表明, mSEPT9 对 CRC 敏感度为 68.2%, 而对 AA 敏感度仅为 21.6%^[33]。而在其他研究中 Epi proColon 对 AA 的敏感性更低, 仅为 11.2%^[34]。目前血液 mSEPT9 检测对早期 CRC 和 AA 的结果令人较为失望。

3.3 血液 miRNA

非编码 RNA 因参与细胞增殖、分化和凋亡等不同的生物学过程而受到关注, 其突变或异常表达与包括 CRC 在内的各种癌症的发生和发展密切相

关, 其中血液中的 miRNA 是近些年的研究热点^[35]。外周血中 miR-21、miR-592、miR-29a 和 miR-92a 对结直肠 AN 有显著的诊断价值。Toiyama 等^[36]将血清 miR-21 作为标志物, 在 AA 中的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 76.8%、81.1%、76.7% 和 81.1%, 因为 miRNA 在 CRC 不同病程阶段的表达有差异性, 其有望用于区分腺瘤与息肉。miRNA 是筛查 CRA 的潜在生物标志物, 值得在更大的人群队列中进行研究。与 FOBT 或内镜检查比较, 血液检测可以有更好的筛查依从性。但仅有少数 CRC 相关 miRNA 的作用机制被清晰阐明, 临床应用需进一步研究。

4 内镜检查

4.1 结肠镜

结肠镜检查被视为 CRC 筛查的金标准, 任何其他筛检方法提示阳性的都需要行结肠镜检查进行诊断, 结肠镜可以在直视下检查全部结肠和直肠, 并通过活检或息肉切除术确诊结直肠息肉和癌症, 避免二次检查。病例对照和前瞻性队列研究显示, 接受结肠镜筛查的人群 CRC 死亡率比未接受结肠镜筛查者低 68%~88%, 行息肉切除术可以预防 80% 的 CRC^[19]。在美国开展 CRC 的筛查后, CRC 的发病率一直呈下降趋势, 从 2000 年到 2010 年, 在美国 50~75 岁的人群中, 肠镜筛查率从 19% 上升到 55%, 同期 CRC 的发病率下降了 30%。而我国的 CRC 发病率依旧呈上升趋势, 这与结肠镜检查的欠缺密切相关。由于结肠镜检查为侵入性操作, 有一定的检查风险如肠道出血、穿孔以及与结肠镜检查过程中使用镇静剂的相关风险, 故而人群的结肠镜检查参与率尚不理想。此外, 结肠镜检查结果也并非完美。结肠镜检查前需要充分的肠道准备, 肠道准备不足会使 CRA 和 AA 的漏诊率增加。其次越来越多的证据表明, 结肠镜不能完全预防间期 CRC 的发生。多数结肠镜检查后的 CRC 被认为是由遗漏或未完全切除的 CRA 引起的, 其中结直肠病变漏诊的重要部分是锯齿状息肉。由于无蒂锯齿状息肉通常是扁平的或轻微隆起的, 这使其比其他息肉更难通过结肠镜检查发现。腺瘤检出率是衡量结肠镜检查质量重要的指标, 中国 CRC 筛查与早诊早治指南指出腺瘤检出率应该 >20%, 其中男性应 >25%, 女性 >15%。合格的结肠镜检查对于减少漏检率非常重要, 有研究总结结肠镜对于 <5 mm、5~10 mm 和 >10 mm 的腺瘤的漏检率分别

为 25.7%、12.9% 和 2.1%^[37]。一项 2004 年以虚拟结肠镜作为对照的研究表明,大腺瘤(≥10 mm)的结肠镜检查漏检率为 6%~12%^[38]。随着结直肠镜的技术取得进步、硬件的更新换代、成像和辅助技术的不断改进和人工智能等辅助技术提升^[39],结直肠镜检查检测细小病变的能力逐步提高,腺瘤的漏检率和并发症的风险正在降低。新一代全景内镜检查可以对结肠 330° 全景进行检查,和普通结肠镜比较能够减少腺瘤漏诊率并减少检查时间,在结直肠肿瘤筛查和监测方面可能更具成本效益。

FIT 和结肠镜是公认的筛查首选手段,但结肠镜检查在诊断进展性或远端腺瘤方面优于 FIT。高质量的结肠镜检查是保证 CRA 筛查效果的关键,同时如何进一步提升结肠镜筛查参与率且不会大幅增加医疗负担是临床需要解决的关键问题。

4.2 乙状结肠镜

CRC 主要发生在远端结肠(直肠和乙状结肠)。乙状结肠镜检查是肠癌筛查的重要手段,乙状结肠镜的优势在于检查时间相对较短,对麻醉要求低。而其主要限制为只检查直肠、乙状结肠和降结肠。乙状结肠镜筛查的腺瘤检出率波动较大,这归因于检查质量和完整性。检查肠管长度受内镜医师技术及受检者术前准备的影响,插入深度越深,AN 的检出率越高。一项以结直肠镜检查为对照的研究表明,乙状结肠镜对 CRC 和 AA 的敏感度分别为 79.3% 和 65.4%^[40]。我国的一项研究发现乙状结肠镜对 AN 的敏感度和特异度分别为 77.8% 和 83.9%,且 FOBT 与乙状结肠镜联用不会显著改善乙状结肠镜的筛查效果^[41]。乙状结肠镜检查的腺瘤检出率与远端结肠间期癌的风险呈负相关。也有研究建议, FIT 与乙状结肠镜检查联合使用可提高筛查的敏感度^[42]。据挪威一项随机有效性比较试验,若每 2 年进行 1 次 FIT,累积 3 次 FIT 对 AA 和 CRC 的检出率优于同时段中仅 1 次乙状结肠镜检查^[43]。由于其未能进入近端左半结肠,因此会漏诊左半结肠肿瘤,部分地区已不再将其作为筛查手段。

4.3 胶囊内镜

结肠胶囊内镜检查(colon capsule endoscopy, CCE)是一种新的非侵入性检查方法,接受度较传统的结肠镜检查明显提升。在肠道准备后吞咽具有摄影功能的小胶囊,可以拍摄结肠的多张照片。主要可应用于无法耐受结肠镜、不愿意接受结肠镜

检查或结肠镜检查不全的人群。CCE 使用之前仍需充分的肠道准备,否则也会造成检查质量的下降。2010 年的一项研究使用 PillCam colon 在无症状人群中进行筛查,结果显示,对于 ≥6 mm 的腺瘤, CCE 敏感度为 44.0% (95%CI: 33.0%~55.0%), 特异度为 87.0% (95%CI: 84.0%~90.0%), 阳性预测值和阴性预测值分别为 37.0% (95%CI: 27.0%~47.0%) 和 90.0% (95%CI: 87.0%~93.0%)^[43]。而 2020 年研究指出第 2 代 CCE (CCE-2) 对于 ≥6 mm 的息肉或 CRA 的敏感度为 90%, 特异度为 66.1%, 阳性预测值为 57.4%, 阴性预测值为 92.9%^[44], 胶囊内镜的技术升级极大提高了筛查的准确性,虽然目前 CCE 无法取代结肠镜检查,但若在 CCE 检查中发现可疑病变,后续可以进行结肠镜检查并对其诊断和治疗。CCE 仍可避免许多不必要的结直肠镜检查。CCE 作为较新的无创检查,其价格不菲。胶囊内镜目前在临床上的价格约为 3 000~6 000 元,而进口胶囊价格更高,并不适用于大规模推广。

5 影像学检查

计算机断层扫描结肠成像(computed tomography colonography, CTC)是一种对整个结肠和直肠进行的微创影像学检查。CTC 使用 CT 获取图像,并使用先进的三维重建技术,可观察到结直肠肿瘤位置和形态,测量其大小,甚至同时能够观察到肠壁外肿瘤浸润状况和淋巴结等。CTC 是一种检查时间短且并发症较少的无创检查,避免了结肠镜检查的诸多风险,甚至还可以发现肠外病变。但是 CTC 同样也需要充分的肠道准备,并存在射线危害。在早期 CTC 研究中,由于技术限制,对结直肠肿瘤的敏感度差别较大。随着技术的改进,现代 3D 图像可以更准确地估计息肉大小。对于直径 >10 mm 的息肉,虚拟结肠镜检查的敏感度为 93.8%, >8 mm 的息肉为 93.9%, >6 mm 的息肉为 88.7%,而对应光学结肠镜检查腺瘤性息肉的敏感度分别为 87.5%、91.5% 和 92.3%^[45]。CTC 对 6 mm 及更大的腺瘤的敏感度和特异度与结肠镜检查相当^[46]。与 mt-sDNA 比较, CTC 对 ≥10 mm 的无蒂锯齿状病变具有更高的检出^[47]。而 TOPAZ 研究在一般风险人群中进行 CCE 与 CTC 的比较, CCE 对 ≥6 mm 息肉的敏感度和特异度分别为 79.2% 和 96.3%, 而 CTC 的敏感度和特异度分别为 26.8% 和 98.9%, CCE 对 ≥10 mm 息肉的敏感度和特异度分别为 85.7% 和 98.2%, 而 CTC 的敏

敏感度和特异度分别为 50% 和 99.1%^[48]。该研究认为, CCE 对 ≥ 6 mm 息肉的检测优于 CTC, CTC 对 ≥ 6 mm 的腺瘤的敏感度较不理想。在一项研究中有 1 047 例有肠道症状(如排便习惯改变、便血和腹痛等)的患者被分配到结肠镜检查, 533 例被分配到 CTC; 2 种方法的 CRC 或大息肉的检出率均为 11%, 但 CTC 却漏诊了 29 例 CRC 中的 1 例^[49]。总体而言 CTC 是一种对无症状一般风险成人结直肠癌(尤其是 ≥ 10 mm 的病变)的准确筛查方法, 但目前其检查费用昂贵, 在我国不适合用作大规模的普查, 且图像质量及结直肠癌的检出高度依赖于操作人员和仪器设备, 同时 CT 检查的辐射剂量效应所带来的长期潜在危害存在争议。如果在 CTC 中检测到需要活检或切除的病变, 通常还是需要需要进行结肠镜检查。

上述筛查方法简单列举于表 2^[11, 22, 36, 41, 44-45, 49-50]。

表 2 各项筛查方法对腺瘤筛查的敏感度和特异度例举

检查	腺瘤	敏感度 (%)	特异度 (%)	文献作者
APCS	高危组	81.0	60.0	李倩倩 ^[11]
FIT	AA	18.0~43.5	85.7~97.7	Gies 等 ^[49]
mt-sDNA	AA	42.4	89.8	Imperiale 等 ^[22]
胶囊内镜	≥ 6 mm	90.0	66.1	Pecere 等 ^[44]
乙状结肠镜	AA	77.8	83.9	Sung 等 ^[41]
结肠镜	5~7 mm	86.7	98.0	Martín-López 等 ^[50]
	8~10 mm	88.5	99.2	
	>10 mm	92.9	91.3	
CTC	≥ 6 mm	88.7	79.6	Pickhardt 等 ^[45]
	≥ 10 mm	93.8	96.0	
血液 miR-21	AA	76.8	81.1	Toiyama 等 ^[36]

注 APCS: 亚太地区结直肠癌筛查评分系统 (Asia-Pacific Colorectal Screening Scoring System); FIT: 粪便免疫化学试验 (fecal immunochemical test); AA: 进展性腺瘤 (advanced adenomas); mt-sDNA: 多靶点粪便 DNA (multi-target stool DNA); CTC: 计算机断层扫描结肠成像 (computed tomography colonography)

6 结 语

我国 CRC 发病率及死亡率仍呈上升趋势^[51], 癌症负担较重, 并呈现出地区、性别和年龄的差异。通过在可治愈的阶段发现早期癌症和癌前病变并及时切除可以降低 CRC 的发病率和死亡率。目前的筛查手段主要集中在 CRC 的早期发现, 却一定程度忽略了对作为癌前病变的 CRA 尤其是 AA 的筛查效果评价和研究。FOBT 是最廉价和普及的筛

查策略, 其中 FIT 是目前被多个指南推荐的 CRC 筛查方法^[52-53], 而其对 AA 的敏感度非常低, 对降低 CRC 的发病率无明显优势。Mt-sDNA 是较为敏感的 CRC 筛查试验, 对 AA 的敏感度也相对较高。虽然风险低, 但其检测成本甚至高于结肠镜检查。未来应对 mt-sDNA 和其他筛查手段的成本效益进行深入分析比较, 为筛查策略的优化提供参考依据。结肠镜检查的依从性稍差, 但国内价格低于 mt-sDNA 且准确性更高。由于我国人口基数庞大, 结肠镜检查作为结直肠癌的金标准, 因其侵入性和医疗负担并不适合我国进行人群筛查。CTC 与胶囊内镜对较大直径的腺瘤也较为敏感, 但需要做充分的肠道准备, 且对设备和技术人员要求较高, 价格不菲, 也并不适用于大规模的筛查, 在我国开展得也并不广泛。血液及粪便的 DNA、RNA 与蛋白标志物、粪便菌群及其他筛查方法尚处于研究阶段, 其对筛查腺瘤的敏感度和特异度随实验条件的变化而有较大波动, 对降低 CRC 发病率及死亡率的效用尚不明确, 暂未广泛投入临床应用。未来有望将粪便和血清生物标志物与结肠镜检查结合使用, 最大限度地提高获益并减少因假阳性而接受侵入性检查的人群数量。由于我国各地存在较大经济差异, 各省市都应根据所在地区实际情况制定最优筛查方案。未来也应寻找更具经济效益的筛查技术, 探索敏感度和特异度高的筛查方式, 开创低成本而高效率且符合我国国情的 CRC 和 CRA 的筛查, 降低我国 CRC 的发病率和死亡率。

目前对 CRA 筛查重视度不够, 针对其筛查方法的研究也较少, 尚无比较有效且经济的筛查方法。未来应加强对 CRC 前病变腺瘤的筛查研究, 实现 CRC 防治的关口前移, 更好地预防 CRC 和降低 CRC 的发病率和死亡率。

参考文献:

- [1] Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, et al. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(4 Pt 1): 433-437.
- [2] Cai SR, Zhang SZ, Zhu HH, et al. Performance of a colorectal cancer screening protocol in an economically and medically underserved population [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(10): 1572-1579.
- [3] Cai SR, Huang YQ, Zhang SZ, et al. Effects of subitems in the colorectal cancer screening protocol on the Chinese

- colorectal cancer screening program: an analysis based on natural community screening results[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 47.
- [4] Strum WB. Colorectal adenomas[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11): 1065–1075.
- [5] Click B, Pinsky PF, Hickey T, et al. Association of colonoscopy adenoma findings with long-term colorectal cancer incidence[J]. *JAMA*, 2018, 319(19): 2021–2031.
- [6] Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(14): 1298–1306.
- [7] Dekker E. Gastrointestinal cancer: should colonoscopy be a primary test in CRC screening? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(5): 252–254.
- [8] Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects[J]. *Gut*, 2011, 60(9): 1236–1241.
- [9] 贺娜. 血浆甲基化 SEPT9 基因检测在优化大肠癌筛查方案中的应用研究[D]. 西安: 第四军医大学临床医学, 2015.
- [10] 翟爱军, 翟惠虹, 陈洪, 等. APCS 评分系统与问卷调查在体检人群结肠直肠癌机会性筛查中效果的比较[J]. *中华保健医学杂志*, 2018, 20(3): 217–219.
- [11] 李倩倩. 评估 APCS 评分系统筛查结肠直肠癌高风险腺瘤的效果[D]. 银川: 宁夏医科大学临床医学, 2016.
- [12] Chiu HM, Ching JY, Wu KC, et al. A risk-scoring system combined with a fecal immunochemical test is effective in screening high-risk subjects for early colonoscopy to detect advanced colorectal neoplasms[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(3): 617–625.
- [13] Sekiguchi M, Kakugawa Y, Matsumoto M, et al. A scoring model for predicting advanced colorectal neoplasia in a screened population of asymptomatic Japanese individuals[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(10): 1109–1119.
- [14] Sung JJY, Ng SC, Chan FKL, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 121–132.
- [15] 仇雨情. 两种结肠息肉筛查评分系统对结肠息肉及高风险腺瘤筛查效果分析[D]. 上海: 同济大学临床医学, 2019.
- [16] Smith A, Young GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia[J]. *Cancer*, 2006, 107(9): 2152–2159.
- [17] Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1217–1237.
- [18] Ribbing Wilén H, Blom J, Höijer J, et al. Fecal immunochemical test in cancer screening—colonoscopy outcome in FIT positives and negatives[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(3): 303–310.
- [19] Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(8): 697–706.
- [20] Cai SR, Zhu HH, Huang YQ, et al. Cost-effectiveness between double and single fecal immunochemical test(s) in a mass colorectal cancer screening[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6830713.
- [21] 马晨曦, 关旭, 王松, 等. 粪便 DNA 检测技术在结肠直肠癌筛查中的应用现状及展望[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(5): 491–494.
- [22] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 187–188.
- [23] Sun MH, Liu J, Hu H, et al. A novel panel of stool-based DNA biomarkers for early screening of colorectal neoplasms in a Chinese population[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(10): 2423–2432.
- [24] Wu CW, Ng SS, Dong YJ, et al. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 739–745.
- [25] Wu CW, Ng SC, Dong YJ, et al. Identification of microRNA-135b in stool as a potential noninvasive biomarker for colorectal cancer and adenoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 2994–3002.
- [26] Duran-Sanchon S, Moreno L, Augé JM, et al. Identification and validation of microRNA profiles in fecal samples for detection of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(4): 947–957.
- [27] Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, et al. Strategies for colorectal cancer screening[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 418–432.
- [28] 王绪, 张竞宇, 郑忠青, 等. IFOBT 与肿瘤标志物、炎症指标联合检测对结肠进展期腺瘤发生的预测价值[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(7): 347–355.
- [29] Werner S, Krause F, Rolny V, et al. Evaluation of a 5-marker blood test for colorectal cancer early detection in a colorectal cancer screening setting[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(7): 1725–1733.
- [30] 许超, 谢礼锋, 陈鸿源. 循环肿瘤细胞在结肠直肠癌临床诊疗中的应用[J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(1): 66–

- 70.
- [31] Tsai WS, You JF, Hung HY, et al. Novel circulating tumor cell assay for detection of colorectal adenomas and cancer[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(10): e00088.
- [32] Ma XJ, Chen YK, Tang W, et al. Multi-dimensional fragmentomic assay for ultrasensitive early detection of colorectal advanced adenoma and adenocarcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 175.
- [33] Potter NT, Hurban P, White MN, et al. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(9): 1183-1191.
- [34] Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer[J]. *Gut*, 2014, 63(2): 317-325.
- [35] Verma AM, Patel M, Aslam MI, et al. Circulating plasma microRNAs as a screening method for detection of colorectal adenomas[J]. *Lancet*, 2015, 385(1_suppl): S100.
- [36] Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(12): 849-859.
- [37] Hazewinkel Y, Dekker E. Colonoscopy: basic principles and novel techniques[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(10): 554-564.
- [38] Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, et al. Location of adenomas missed by optical colonoscopy[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(5): 352-359.
- [39] 徐楷文, 王培培, 吴斌. 人工智能在结直肠癌诊治中的应用[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 29-32.
- [40] Niedermaier T, Weigl K, Hoffmeister M, et al. Flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: implications of different colonoscopy referral strategies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(5): 473-484.
- [41] Sung JJ, Chan FK, Leung WK, et al. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(3): 608-614.
- [42] Randel KR, Schult AL, Botteri E, et al. Colorectal cancer screening with repeated fecal immunochemical test versus sigmoidoscopy: Baseline results From a randomized trial[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1085-1096.
- [43] Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, et al. Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(9): 1145-1153.
- [44] Pecere S, Senore C, Hassan C, et al. Accuracy of colon capsule endoscopy for advanced neoplasia[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 91(2): 406-414.
- [45] Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(23): 2191-2200.
- [46] Deiss-Yehiely N, Graffy PM, Weigman B, et al. Detection of high-risk sessile serrated lesions: multitarget stool DNA versus CT colonography[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 218(4): 670-676.
- [47] Cash BD, Fleisher MR, Fern S, et al. Multicentre, prospective, randomised study comparing the diagnostic yield of colon capsule endoscopy versus CT colonography in a screening population (the TOPAZ study)[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2115-2122.
- [48] Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1194-1202.
- [49] Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, et al. Direct comparison of diagnostic performance of 9 quantitative fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1): 93-104.
- [50] Martín-López JE, Beltrán-Calvo C, Rodríguez-López R, et al. Comparison of the accuracy of CT colonography and colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(3): 082-089.
- [51] 米迷, 翁珊珊, 陆德珉, 等. 2021 年晚期结直肠癌治疗研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 23-28.
- [52] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1): 16-38.
- [53] Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 250-281.

(收稿日期: 2022-03-12)