

结直肠癌的筛查

复旦大学附属肿瘤医院 蔡国响 蔡三军 戴卫星

结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居于恶性肿瘤第 3 位, 死亡率高居第 2 位, 是威胁人民群众生命健康最重要的疾病之一。近年来, 随着人民生活水平的不断提高, 生活方式以及饮食结构的不断西化, 结直肠癌在中国的发病率仍在呈现不断上升的趋势, 已然成为中国消化系统发病率第 2, 患病率第 1 的高发恶性肿瘤。因此, 降低结直肠癌的发病率和死亡率, 是减轻国民经济负担, 提高人民总体生存及健康水平的重大临床问题。

国外大量研究实践已经证实结直肠癌筛查可以有效降低结直肠癌死亡率和发病率。通过结直肠癌筛查, 可以在疾病早期发现病变, 提升结直肠癌的早诊率, 有效改善结直肠癌的治疗效果, 降低死亡率, 提高患者生存率。大多数结直肠癌的发生发展遵循腺瘤-癌序列, 从癌前病变进展到癌需要 5~10 年, 这给了肠癌筛查充足的时间去早期发现。早期结直肠癌的 5 年生存率要显著高于晚期, I 期的 5 年生存率接近 90%。美国从 20 世纪 80 年代开始推广结直肠癌筛查, 30 年来美国的结直肠癌死亡率下降了 30%。中国结直肠癌癌症负担严重, 总

体生存较低, 最主要的问题就是大多数结直肠癌患者首诊即已属中晚期, 早诊率仅 10% 左右。因此, 提高结直肠癌早诊率, 是改善目前中国结直肠癌高发病率、高死亡率现状, 降低结直肠癌负担的关键步骤。

提高早诊率, 关键在于优化结直肠癌筛查策略并提高肠癌筛查的普及率。

中国结直肠癌的筛查工作起步于上世纪 70 年代, 由浙江大学在浙江省海宁市、浙江省嘉善县等结直肠癌高发地区率先建立了肿瘤登记系统, 并创立了结直肠癌序贯筛查模式。

2005 年, 在中央财政补助地方公共卫生专项资金支持下在以海宁市、嘉善县两地作为示范基地, 进一步开展了结直肠癌筛查工作, 并证实了粪便隐血试验 (Fecal Occult Blood Test, FOBT) 相比于序贯结直肠癌筛查模式和问卷形式, 显著提高了结直肠癌和腺瘤检出率。

2007 年, 国家卫生和计划生育委员会在全国农村地区推广农村癌症早诊早治项目, 其中包含有结直肠癌筛查。

2012 年, “城市癌症早诊早治项目” 正式开展, 并逐渐覆盖至全国范围, 至 2017 年, 参与基线调查的 40~74 岁居民近 268 万, 覆盖

全国 18 个省、市、自治区的 38 个城市，并且通过风险评估筛查出了 40 余万结直肠癌高危人群。

上海市由复旦大学附属肿瘤医院蔡三军教授联合上海市疾病预防控制中心等单位于 2008 年率先在上海市闵行区七宝镇开展了大肠肿瘤的社区筛查，建立起合适的筛查流程并在此基础上发展出适合上海地区人群特点的筛查策略。基于该项目的成功经验，上海市政府将大肠癌筛查列为上海公共卫生服务项目，并于 2013 年启动了百万人群的大肠癌社区筛查。

2019 年，由国家消化系统疾病临床医学研究中心（上海）牵头制订了《中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见（2019，上海）》。该共识推荐在 50~75 岁患者中选用结直肠癌筛查高危因素量化问卷、伺机筛查风险问卷和亚太结直肠癌筛查评分（Asia-Pacific colorectal screening, APCS）3 种问卷，结合粪便免疫化学检测、粪便 DNA 检测进行初筛，任一结果为阳性者建议接受结肠镜检查。

2020 年，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制订了《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南（2020，北京）》，中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组制订了《中国结直肠癌早诊早治专家共识》，提出了适合中国国情的结直肠癌筛查策略。

现阶段，众多的筛查专家共识在筛查策略上仍然存在一定的差异，并且缺乏实践应用反馈。因此，我们将在总结前期结直肠癌筛查经验与共识的基础上，进一步归纳并总结适合中国当下国情发展的结直肠癌筛查策略。

◆ 1 筛查方式

1.1 问卷调查

现阶段，国内在无症状人群筛查方面应用较多的问卷或评分系统主要包括结直肠癌筛查高危因素量化问卷、伺机筛查风险问卷、APCS 评分及其修订版和中国结直肠肿瘤预测评分。

结直肠癌筛查高危因素量化问卷凝聚了中国结直肠癌高发现场筛查工作的宝贵经验，尤其适合筛选出有症状、有家族家族史和高危病史的人群，在中国使用范围广，顺应性良好，是国内社区层面筛查中最常用的群人群危险分层问卷（表 4）。伺机筛查风险问卷则是针对到医院就诊的个体进行肠癌筛查，一般由医务人员使用（表 5）。APCS 评分及其修订版作为筛选结直肠癌和进展期腺瘤高风险人群的工具更为简洁易用，已得到较为广泛的验证。基于无症状人群年龄、性别、吸烟、结直肠癌家族史、体重指数（BMI）和自诉糖尿病的评分系统可预测结直肠腺瘤、进展期腺瘤和结直肠癌的总体风险，有助于后续筛查方案的选择（表 6）。

1.2 基于粪便的筛查手段

1.2.1 化学法粪便隐血试验

化学法粪便隐血试验（Fecal Occult Blood Test, FOBT）是早期肠癌筛查最见的手段，其中以愈创木脂粪便隐血试验（gFOBT）最为常用。大量的数据表明其可以降低肠癌的死亡率，但由于其对结直肠癌及癌前病变较低的灵敏度，故无法降低结直肠癌的发病率，并且其检测结果非常容易受到饮食的干扰导致更高的假阳性率。因此，化学法 FOBT 已经逐渐被免疫化学法粪便隐血试验所替代。

表 4 结直肠癌筛查高危因素量化问卷

出现以下任意一项，即列入高危人群
一、一级亲属有结直肠癌史
二、本人有癌症史（任何恶性肿瘤病史）
三、本人有肠道息肉史
四、同时具有以下 2 项及 2 项以上者
1. 慢性便秘（近 2 年来每年便秘在 2 个月以上）
2. 慢性腹泻（近 2 年来腹泻累计持续超过 3 个月，每次发作持续时间在 1 周以上）
3. 黏液血便
4. 不良生活事件史（发生在近 20 年内，并在事件发生后对调查对象造成较大精神创伤或痛苦）
5. 慢性阑尾炎或阑尾切除史
6. 慢性胆道疾病史或胆囊切除史

表 5 伺机筛查风险问卷

出现以下任意一项，即列入高危人群
一、有消化道症状，如便血、黏液便及腹痛者；不明原因贫血或体重下降
二、曾患结直肠癌
三、曾患结直肠癌癌前病变史（结直肠腺瘤、溃疡性结肠炎、克罗恩病等）
四、直系亲属患有结直肠癌
五、直系亲属患有结直肠息肉
六、盆腔放疗史

表 6 结直肠癌筛查人群危险分层评分系统

项目	APCS 评分		APCS 评分（修订版）		结直肠肿瘤预测评分	
	标准	得分	标准	得分	标准	得分
年龄	<50 岁	0	40~49 岁	0	50~55 岁	0
	50~69 岁	2	50~59 岁	1	56~70 岁	1
	≥ 70 岁	3	≥ 60 岁	2		
性别	女	0	女	0	女	0
	男	1	男	1	男	1
家族史	无	0	无	0	无	0
	一级亲属患 CRC	2	一级亲属患 CRC	1	一级亲属患 CRC	1
吸烟	不吸烟	0	不吸烟	0	不吸烟	0
	当前或过去吸烟	1	当前或过去吸烟	1	当前或过去吸烟	1
体重指数	/	/	<23 kg/m	0	<25 kg/m	0
			≥ 23 kg/m	1	≥ 25 kg/m	1
自诉糖尿病	/	/	/	/	无自诉糖尿病	0
					自诉糖尿病	1
风险分层	低风险	0~1	低风险	0	低风险	0~2
	中等风险	2~3	中等风险	1~3	高风险	3~6
	高风险	4~7	高风险	4~6		
风险预测	结直肠癌和进展期腺瘤风险		结直肠癌和进展期腺瘤风险		结直肠腺瘤、进展期腺瘤和结直肠癌的总体风险	

1.2.2 免疫化学法粪便隐血试验 (Fecal Immunochemical Test, FIT)

FIT 利用人血红蛋白抗原抗体反应的原理进行检测，克服了化学法检测的不足，避免了食物等因素的影响，显著提升了筛查结果的特异性、敏感性及阳性预测值，更适合用于人群筛查，并且被证明可以降低 52% 的 CRC 死亡率。因此，FIT 已被全球多项指南推荐用于结直肠癌筛查。FIT 有多种检测方法，主要包括胶体金法、乳胶凝集比浊法以及酶联免疫法等，其中以定性的胶体金试纸在中国结直肠癌筛查中的应用最为广泛，且以连续两个粪便样本的 FIT 检测成本效益更佳。文献报道，FIT 诊断结直肠癌的敏感性和特异性分别为 74% 和 96%，但其在进展期腺瘤的检测中的敏感性偏低，一般仅 24%。

1.2.3 多靶点粪便 DNA

粪便 DNA 检测主要针对结直肠脱落细胞的基因突变和（或）甲基化等靶点，也可与 FIT 联合检测。现阶段，多靶点粪便 FIT-DNA 检测（ColoGuard：包括 FIT 与 *KRAS* 突变、*NDRG4* 甲基化和 *BMP3* 甲基化）已被国外批准用于结直肠癌筛查，其检测结直肠癌的灵敏度高于 FIT（92.3%vs 73.8%）。对于癌前病变（进展期腺瘤），多靶点粪便 FIT-DNA 检测的灵敏度也显著提高（42.4%vs 23.8%）。因此，美国多个权威组织推荐将其应用于无症状人群结直肠肿瘤早期筛查，推荐周期为 3 年 1 次或 1 年 1 次。

国内 ColoClear by Circle 试剂盒和 ColoGuard 的设计类似，检测的具体位点有所

差别，检测结直肠癌的灵敏度为 95.5%。复旦大学肿瘤医院报道了在 ColoGuard 的基础上联合 Septin9 甲基化、*BRAF* 和 *PI3KCA* 突变以及肠道菌群（*Fusobacterium nucleatum* and *Parvimonas micra*）的多靶点粪便 DNA 检测方法，研究结果也显示粪便多靶点检测对比 FIT 单一手段显著提高了结直肠癌和腺瘤的检测灵敏度（结直肠癌：81.5%vs 69.4%；结直肠腺瘤：27.8%vs 11.1%）。

国内另外一项检测试剂盒，联合检测粪便标本中 *SFRP2* 和 *SDC2* 基因甲基化（荧光 PCR 法）用于诊断结肠癌和进展期腺瘤的敏感性分别达到了 97.7% 和 57.9%，显著高于 FIT 法（69.7% 和 21.1%， $P < 0.05$ ）。然而，现阶段粪便 DNA 检测用于人群早期结直肠癌筛查的主要缺点在于价格相对偏高，应用于大规模人群筛查仍然存在卫生经济学的障碍。

上述三种基于粪便的检查手段的优缺点对比见表 7。

表 7 基于粪便的检查手段的优缺点比较

	优点	缺点
FOBT	廉价、成本低、易操作	灵敏度较低 容易受到饮食的影响 假阳性率高
FIT	对饮食的限制性要求较 FOBT 更低 对肠癌诊断的特异度较高	对癌前病变检出的灵敏度较差 需要避免某些特定的食物和药物干扰结果
多靶点粪便 DNA	对肠癌诊断的灵敏度更高 尤其对癌前病变检出的灵敏度明显更高 几乎不受饮食的影响	费用较高，暂不适用于大规模人群筛查

1.3 基于血液的筛查手段

液体活检克服了组织活检的许多局限性，于 2010 年被引入并用于分析肿瘤患者中的循环肿瘤细胞（Circulating Tumor Cells, CTCs）。随着检测技术的不断发展，现在已逐渐扩展到检测循环肿瘤衍生因子，其中以检测循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）的研究最为广泛。

1.3.1 血浆 CTCs 检测

CTCs 检测相较传统组织学活检，具有创伤小、可重复检测、敏感性及特异性高等优势，可提供关于结直肠癌患者疾病状态的实时信息，有助于结直肠癌的早期筛查、预后评估及治疗反应监测等。来自台湾省的一项纳入 667 例受试者的前瞻性临床研究表明，通过 CTCs 检出结直肠癌的敏感性达到 95%，明显超过 FOBT 的筛查效果（62%~79%）。然而，现阶段，CTCs 在检测平台、判读指征等方面尚缺乏全球性的统一标准，并且检测成本依然昂贵。因此，在合理选择 CTCs 检测平台、控制检测成本、制定并完善相应检测指征及判读标准的前提下，使用 CTCs 检测作为结直肠癌早期筛查的方法将会更加合理可行。

1.3.2 血浆 ctDNA 检测

作为循环肿瘤的衍生因子，ctDNA 同样在早期筛查、预后评估、肿瘤复发动态监测及治疗反应监测等方面具有重要的应用。

血浆 ctDNA 检测的靶点之一是基因突变，然而由于结直肠癌相关单一基因突变率通常小于 60%，难于通过检测单一基因突变达到筛查诊断的目的，二代测序（NGS）检测可以同时

多个基因突变，但由于费用高昂，目前也不太适合应用于结直肠癌的筛查诊断领域。

血浆 ctDNA 检测的另外一个理想靶点是基因甲基化。甲基化 *SEPT9*（methylate *SEPT9*, *mSEPT9*）基因是结直肠癌早期发生发展过程中的特异性分子标志物。基于实时甲基化特异性 PCR 方法检测血浆 ctDNA 样本中 *Septin9* 甲基化已在海外获得批准用于结直肠癌的筛查。来自国内的一项大规模临床试验的结果表明，*mSEPT9* 对结直肠癌检出的敏感性和特异性分别达到 74.8% 和 87.4%，均显著高于 FIT 的检测水平，但 *mSEPT9* 对于癌前病变（进展期腺瘤）的诊断敏感性仍然不足（27.4%）。

除了 *mSEPT9*，国内研究团队一直在不断探索新的符合中国人群的 ctDNA 甲基化的基因集以期用于人群筛查。复旦大学附属肿瘤医院、复旦大学附属中山医院联合国内多家医疗中心，报道了兼具结直肠癌早筛和复发预测功能的血液多基因甲基化标志物检测方法（ColonAiQ: *SEPT9*、*SEPT9region2*、*BCAT1*、*IKZF1*、*BCAN*、*VAV3*），检测结直肠癌的灵敏度为 86%，特异度为 92%。与 *Septin9* 单基因甲基化检测相比，ColonAiQ 的 6 个位点的组合可以涵盖更全面的肿瘤表观遗传异质性，具有更高的检测效率。在后续的研究中，复旦大学附属肿瘤医院和上海交通大学附属仁济医院的团队报道了该标志物组合还具有动态监测结直肠癌术后复发的应用前景。此外，复旦大学附属肿瘤医院蔡三军、徐烨、蔡国响教授团队联合南方医科大学梁莉教授团队报道了 191 个甲基化单倍型位点组成的血浆 ctDNA 甲基化

NGS 模型，诊断肠癌的总体灵敏度为 87%，I 期肠癌灵敏度也高达 85%，特异度 88%，对于进展期腺瘤的检测灵敏度也达到 79%。

除了以上甲基化靶点，复旦大学附属肿瘤医院蔡三军、彭俊杰教授团队报道了基于 cfDNA 多组学片段特征的肠癌早筛模型，检测结直肠癌的灵敏度达到 94.8%。

现阶段 ctDNA 的检测由于存在费用较高等问题，建议应用于结直肠癌高危人群或者经济条件较好的普通危险人群的筛查，以及作为 FIT 初筛阳性人群的次级筛查方法，以提高筛查的准确性和人群依从性。相比于粪便标本的检查，血浆 ctDNA 除了作为筛查诊断的手段，还可以应用于结直肠癌术后复发的动态监测，具有全程管理的优势。

1.4 可视化筛查手段

1.4.1 结肠镜

结肠镜检查在结直肠癌筛查中占据独特而不可替代的地位，是整个结直肠癌筛查流程的核心环节。少数发达国家采用结肠镜检查进行一步法筛查，但是由于其较差的顺应性（20%~40%）以及较高的成本，大多数国家包括中国将其作为所有初筛阳性者的后续确证检查。结肠镜下活检或切除标本的病理检查是结直肠癌确诊的金标准，内镜下进行癌前病变切除可以有效降低结直肠癌的发病率和死亡率。

1.4.2 乙状结肠镜

乙状结肠镜被广泛用于欧美国家，但是在国内使用较少，国内多项共识并未对其进行推荐。来自英国的一项纳入 170 432 例受检者的大样本量随机对照研究显示：乙状结肠镜筛查

可显著降低人群结直肠癌的发病率和死亡率，其中发病率下降 35%，死亡率下降 41%。然而，由于其天然缺陷，乙状结肠镜无法检测到乙状结肠近侧的结肠，可能导致近侧结直肠癌出现漏诊。



图 6 纤维结肠镜



图 7 乙状结肠镜

1.4.3 CT 虚拟肠镜

CT 模拟全结肠镜，是指在肠道清洁后，通过腹部高精度 CT 检查模拟成像，获得结肠的三维图像从而诊断肠道肿瘤的方法。该方法需肠道准备、操作相对复杂、检查费用昂贵，同时存在假阳性、放射线危害、人群接受度低等诸多问题，目前暂不建议应用于大规模人群筛查。主要适用于部分无法完成全结肠镜检查的病例。



图 8 CT 虚拟肠镜

1.4.4 胶囊内镜

胶囊内镜检查具有痛苦少、方便快捷等优点。目前有少数研究尝试将结肠胶囊内镜用于结直肠癌筛查。一项早期研究表明，胶囊内镜对大于 1 cm 结肠息肉的诊断敏感性为 60%，对结直肠癌的诊断敏感性为 74%，约 2% 的结肠胶囊内镜操作失败，8% 的受检者出现不良事件。虽然近期的研究提示其新一代产品诊断效能有所改善，但由于发现病变后无法取活检的局限性，仍需结肠镜确证，综合成本效益考虑，目前国内暂不推荐常规用于结直肠癌人群筛查。

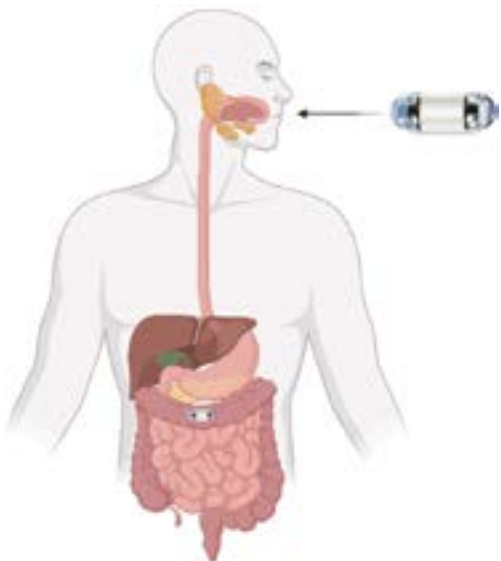


图 9 胶囊内镜

◆ 2 筛查策略

2.1 人群筛查策略

2.1.1 人群危险分层

现阶段，人群筛查需要首先进行人群的风险评估，浓缩出高危人群，制定对应的筛查。国内外关于低危和高危人群界定有一定的差异，根据国内现行指南及共识，我们推荐人群筛查可以采用高危因素量化问卷或亚太风险评分联合 FIT/FIT- 粪便 DNA 明确人群危险分层，即：

低危人群：① 无高危因素量化问卷中的任何一项或者亚太风险评分 0~1 分；② FIT/FIT- 粪便 DNA 阴性。

高危人群：有高危因素量化问卷中的任何一项或亚太风险评分 >1 分或者 FIT/FIT- 粪便 DNA 阳性。

2.1.2 筛查策略

我们建议低危人群 45~75 岁接受 CRC 筛查；76~85 岁，体健者、预期寿命在 10 年以上者，可以根据自身情况决定是否继续维持筛查；85 岁以上，不推荐继续筛查。高危人群具有结直肠癌家族史的筛查年龄应提前至 40 岁或者更早。

对于低风险人群的筛查方案可选：① 每 5~10 年高质量全结肠镜检查；② 每年 FIT 或每 1~3 年粪便 / 血液 DNA 筛查，筛查阳性者行结肠镜检查。

对于高危人群的筛查方案包括以下几种情况：① 立即接受全结肠镜检查，检查结果为阴性者每年复查 FIT 或者 1~3 年复查粪便 / 血液 DNA；② Lynch 综合征家系中携带致病突变者，

自20~30岁开始,每2年1次结肠镜检查,40岁以后每年接受1次结肠镜检查;③腺瘤性息肉综合征患者或致病突变携带者,建议应每年进行1次结肠镜检查;④1位一级亲属患有结直肠癌或进展期腺瘤(发病年龄小于60岁)、2位及以上一级亲属患有结直肠癌或进展期腺瘤(任意发病年龄)者,40岁开始(或比家族最小发病者发病年龄提前5~10年)筛查,每年1次FIT,每5年1次结肠镜检查。1位或多位二级和三级亲属患有结直肠癌,45岁开始,每10年1次结肠镜检查。

2.2 遗传性结直肠癌筛查策略

2.2.1 Lynch综合征结直肠癌的筛查策略

筛查对象为符合Lynch综合征诊断标准的患者和家属。参照家族中致病性突变基因情况进行筛查。

Lynch综合征的患者应当行错配修复蛋白免疫组织化学染色和微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)检测。①若以上2项均阴性,根据个体情况和家族风险评估筛查;②若至少一项阳性,即免疫组化染色相关蛋白表达缺失和(或)高度微卫星不稳定,则行*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*胚系基因突变分析。如胚系基因检测阳性,对致病性突变基因携带者根据不同的基因突变状态制定相应的筛查策略,*MLH1*、*MSH2*突变携带者从20~25岁开始接受结肠镜随访(每1~2年1次)或比家族中最年轻患者发病年龄提前2~5年;对*MSH6*、*PMS2*突变携带者从25~30岁开始接受结肠镜随访(每1~2年1次)或比家族中最年轻患者发病年龄提前2~5年。家族性结直肠

癌X型Lynch样综合征的高危人群接受结肠镜筛查的起始年龄比家族中最年轻患者发病年龄前5~10年。对非突变基因携带者,可以参照结直肠癌一般人群进行筛查。

2.2.2 结肠腺瘤性息肉病基因相关性综合征(包括经典的FAP、轻表型FAP、*MUTYH*基因相关息肉病)的筛查策略

(1)确诊先证者:①如果患者符合FAP诊断标准或怀疑为*APC*基因相关性息肉病,应行*APC*基因测序分析确定*APC*致病性基因突变;②如未发现*APC*基因突变,可行*MUTYH*基因突变检测。

(2)家族成员:应尽早确认是否携带家族性突变基因,如果未发现可遗传的致病性*APC*基因突变,可以参照结直肠癌一般人群进行筛查。

(3)*APC*基因相关性息肉病患者、无症状致病性*APC*突变基因携带者、未行分子遗传学检测的家族成员监测方法:①从10~11岁开始,每1~2年行1次全结肠镜检查;一旦发现息肉,则每年1次行全结肠镜检查,直至行结肠切除术;②25岁以后或结肠切除术前行上消化道内镜检查,每1~3年检查1次;③发现十二指肠腺瘤或行结肠切除术前,每1~3年行1次小肠检查(内镜或影像学检查);④轻表型FAP患者开始接受肠镜检查的时间可以从18~20岁开始。

(4)*MUTYH*相关息肉病:推荐接受结肠镜筛查的起始年龄为40岁或比一级亲属患结直肠癌的诊断年龄提前10岁,每1~2年1次结肠镜检查。

2.2.3 Peutz-Jeghers 综合征的筛查

(1) 确诊先证者：建议所有 Peutz-Jeghers 综合征合并息肉或典型口腔黏膜色素沉着者都行分子遗传学检测。

(2) 家族成员：建议行分子遗传学检测。从 18 岁开始接受全结肠镜检查，每 2~3 年 1 次。此外，胃和小肠的检测需要开始得更早，建议从 8 岁开始，每 2~3 年 1 次胃及小肠的内镜检查。

2.2.4 幼年性息肉病综合征的筛查

建议从 15 岁开始接受肠镜和胃镜检查，如发现息肉，每年 1 次内镜检查；如未发现息肉，则每 2~3 年 1 次内镜检查。

2.3 溃疡性结肠炎和原发性硬化性胆管炎患者

溃疡性结肠炎患者最迟应在症状出现 8 年后接受初次结肠镜筛查，初次筛查后，每 1~3 年接受结肠镜检查。原发性硬化性胆管炎患者建议在确诊后即开始每年 1 次结肠镜检查。

2.4 国内外一般人群筛查策略对比

2.4.1 2021 年美国预防服务工作组 (USPSTF) 筛查指南，将无结直肠癌、腺瘤性息肉、炎症性肠病病史，无家族史的 45~75 岁无症状人群定义为平均风险人群，并建议应当参加结直肠癌筛查；不建议 86 岁及以上的人群参与筛查；对于 76~85 岁人群，应当根据其健康状况、此前是否参加过筛查及个人意愿综合考虑。该指南未明确提出首选的筛查方式，而是列出来多种可选的筛查方式以达到增加筛查顺应性的目的，其中包括：① 每年行 1 次高敏 gFOBT；② 每年行 1 次 FIT；③ 每 1~3 年行 1 次多靶点粪便 FIT-DNA 检测；④ 每 10 年

行 1 次全结肠镜；⑤ 每 5 年行 1 次 CT 结肠成像；⑥ 每 5 年行 1 次软式乙状结肠镜检查；⑦ 每 10 年行 1 次软式乙状结肠镜检查 + 1 年 1 次 FIT。在 2022 年美国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 结直肠癌筛查指南中，除了以上筛查方法，还推荐血液 DNA SEPT9 甲基化检测或 CTC 检测作为筛查的方法之一。

2.4.2 2021 年日本消化内镜学会结直肠镜筛查与监测指南，肯定了 APCS 评分在人群风险分层中的重要意义，对于所有 40 岁以上的平均风险人群，不设年龄上限，均推荐接受 CRC 筛查，建议每年 1 次 FIT 检查，一旦出现阳性需要立即接受肠镜检查。

2.4.3 2017 年澳大利亚国立健康与医学研究理事会 (NHMRC) 筛查指南，建议 50~74 岁无症状平均风险人群每 2 年进行 1 次 FIT，如有 FIT 出现阳性结果则建议立即接受全结肠镜检查。该指南还提出了一些其他提高筛查效果的策略，如在 50~74 岁每年进行 FIT；在 50 岁进行 1 次结肠镜检查，随后每 2 年进行 1 次 FIT 检查；在 55、65、75 岁分别进行 1 次结肠镜检查；在 50~74 岁每 2 年进行 1 次 FIT 并对结果为阴性者在 50 岁或 54、64、74 岁进行软式乙状结肠镜检查等。此外，该指南特别指出了需要对家族史这项因素进行风险分层，需要综合考虑家族史中患病成员的亲属等级、数量、发病年龄。

2.4.4 2016 年加拿大卫生预防保健工作组 (CTFPHC) 筛查指南，将无结直肠癌或息肉、炎症性肠病，无结直肠癌的体征或症状，无家族史、结直肠癌相关遗传综合征的无症状

人群定义为平均风险人群。该指南对于 50~59 岁人群仅弱推荐接受结直肠癌筛查，而强推荐 60~74 岁人群进行 CRC 筛查。具体筛查方式建议为每 2 年进行 1 次高敏 gFOBT 或 FIT，或每 10 年进行 1 次软式乙状结肠镜检查。考虑到结肠镜检查消耗的额外医疗资源与带来的并发症风险，不推荐直接将其作为筛查方式。

2.4.5 历经近 50 年的发展，结直肠癌筛查在中国逐渐形成更加规范、符合中国国情的一套筛查策略。2020 年，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制定了《中国结直肠癌筛查与早诊早治指南（2020，北京）》，这是中国首部基于循证医学证据而非专家共识意见的结直肠癌筛查指南，其证据检索纳入了本地的研究结果，更适合中国国情，更利于在中国的临床实践中对结直肠癌筛查方案与早诊早治技术进行规范。该指南将不具有下列危险因素者定义为一般风险人群：① 一级亲属有结直肠癌病史；② 患有结直肠癌 / 肠道腺瘤 / 8~10 年长期不愈的炎症性肠病病史；③ FOBT 阳性。考虑到中国人群结直肠癌发病率自 40 岁开始上升，指南建议一般风险人群 40 岁起接受结直肠癌风险评估。评估为中低风险者在 50~75 岁接受结直肠癌筛查，评估为高风险者接受结直肠癌的筛查年龄应提前至 40 岁。遗憾的是，由于高级别循证医学证据的缺乏，该指南仅列举了散发性结直肠癌的危险因素，但未对高风险人群的评估标准做出明确的推荐，并且在具体筛查手段的筛查间隔方面未做明确推荐。

现阶段，结直肠癌的筛查更多的仍是以

地区为中心的结直肠癌筛查策略的实施。以上海为例，上海市抗癌协会发布的《居民常见恶性肿瘤筛查和预防推荐（2023 版）》推荐一般人群结直肠癌筛查的起止年龄定为 45~75 岁，采用调查问卷联合 FOBT 作为主要的筛查手段，对于一般人群，推荐每年进行 1 次 FOBT 检查或者每 10 年 1 次肠镜，有条件者可以联合粪便或血液的基因检测进行筛查。

表 8 国内外筛查指南对比

	筛查 起始 年龄	筛查 截止 年龄	筛查方式及频率
美国	45	75	多种方式
日本	40	不限	每年 1 次 FIT
澳大利亚	50	74	两年 1 次 FIT
加拿大	50	74	两年 1 次 FIT 或高敏 gFOBT
中国	40	75	每年 1 次 FIT 或 5~10 年 1 次肠镜
上海	45	75	每年 1 次 FIT

本节小结：

1. 基于问卷风险分层联合 FIT 仍是目前适用范围最广的筛查策略，在大规模人群筛查中具有较高的可行性和经济学效益；

2. 粪便多靶点 DNA 以及基于血液的筛查手段包括 CTCs 和 ctDNA 在结直肠癌尤其是癌前病变的筛查中具有更大的优势，但由于较高的费用限制了它们在大规模人群筛查中的广泛应用，推荐应用于结直肠癌高危人群或者经济条件较好的普通危险人群的筛查，以及作为 FIT 初筛阳性人群的次级筛查方法；

3. 低危人群筛查策略：选择每 5~10 年高

质量全结肠镜检查或者每年 FIT 或每 1~3 年粪便 / 血液 DNA 筛查, 筛查阳性者立即行结肠镜检查。

4. 高危人群筛查策略:

(1) 一般人群中的高危者需立即接受全结肠镜检查, 检查结果为阴性者每年复查 FIT 或者 1~3 年复查粪便 / 血液 DNA;

(2) Lynch 综合征家系中携带致病突变者, 自 20~30 岁开始, 每 2 年 1 次结肠镜检查, 40 岁以后每年接受 1 次结肠镜检查;

(3) 腺瘤性息肉综合征患者或致病突变携带者, 建议应每年进行 1 次结肠镜检查;

(4) 1 位一级亲属患有结直肠癌或进展期腺瘤 (发病年龄小于 60 岁)、2 位及以上一级亲属患有结直肠癌或进展期腺瘤 (任意发病年龄) 者, 40 岁开始 (或比家族最小发病者发病年龄提前 5~10 年) 筛查, 每年 1 次 FIT, 每 5 年 1 次结肠镜检查。1 位或多位二级和三级亲属患有结直肠癌, 45 岁开始, 每 10 年 1 次结肠镜检查。

