

2012美国医师协会结直肠癌筛查指南解读

詹天成, 李明 (北京大学肿瘤医院 结直肠外科, 北京 100142)

1 简介

1.1 背景 结直肠癌在美国已经成为癌症相关死亡的第二大病因。美国医师协会 (American College of Physicians, ACP) 通过对其他组织颁布的结直肠癌筛查指南进行评估, 发表了自己的筛查指南^[1], 以期对临床医生有所帮助。目前, 我们可以看到很多类似主题的指南, 并且各个指南也存在分歧, 有鉴于此, ACP认为与其再颁布新的指南加入战团, 不如将现有的指南好好总结归纳。

1.2 方法 作者查询了国立指南库 (National Guideline Clearinghouse) 来确认由美国各协会颁布的多项结直肠癌筛查指南。4项指南符合入选标准: 1项由美国癌症协会 (American Cancer Society, ACS)、联邦大肠癌协作组 (the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, USMSTF) 和美国放射学会 (American College of Radiology, ACR) 共同制定的联合指南。另外3项则是由临床系统改进协会 (Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI)、联邦预防医学特别委员会 (the U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) 和ACR分别制定的筛查指南。美国胃肠病学会 (American College of Gastroenterology, ACG) 对这4项指南进行评估分析, 然后得出结论。

1.3 指南声明

(1) ACP推荐临床医生对于所有成年人进行结直肠癌风险的个体化评估。

(2) 对于一般人群, ACP推荐临床医生应从

50岁开始对其进行结直肠癌的筛查, 而针对高危人群, 这一年龄应提前至40岁或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测。

(3) 对于一般人群, ACP推荐采用便常规, 可弯曲乙状结肠镜或纤维结肠镜作为筛查主要手段。而对于高危人群, 推荐必须进行纤维结肠镜检查。临床医生应根据检查手段的利弊, 执行的难易程度以及患者的倾向性来选择筛查方式。

(4) 对于年龄大于75岁或者预期寿命小于10年的人群, ACP不再推荐对其进行结直肠癌风险筛查。

2 对于已阅指南的总结和评价

2.1 ACS/USMSTF/ACR (2008)

(1) 对于一般人群, 推荐风险筛查从50岁开始。

(2) 每位成年人都应该有机会在被告知的情况下选择以下风险筛查: 每5年进行弯曲乙状结肠镜检查, 每10年进行纤维结肠镜检查, 每5年行双对比钡灌肠 (double contrast barium enema, DCBE) 检查, 每5年进行CT结肠成像 (CT colonography, CTC) 检查, 高危人群还应接受愈创木脂化学法粪便潜血试验 (guaiac-based fecal occult blood tests, gFOBT) 和便免疫组化检查 (fecal immunochemical testing, FIT), 甚至大便sDNA的检查。

(3) 如果条件允许并且患者同意接受有创检查, 那么推荐采用可以鉴别早期癌和腺瘤的手段。

点评: ACS/USMSTF/ACR筛查指南颁布的初衷即是为了评定当前世界上各种各样针对结直肠癌的筛查指南并且提供针对一般人群何时开始筛查的依据。指南将筛查方法分为两类: ①可以区分腺瘤和癌的检查, 并且可以预防腺瘤癌变(乙状结肠镜, 纤维结肠镜, 钡灌肠, CTC)。②早期发现肿瘤的检查(gFOBT, FIT, sDNA)。如有可能, ACS/USMSTF/ACR推荐采用符合人体生理结构并且可以起到预防作用的检查手段。指南非常清楚地说明了筛查的起始年龄, 并且说明目前没有任何一项筛查手段能够完美地检测出腺瘤和癌。该指南也告诉我们虽然筛查手段有很多种, 但是在特异性和敏感性方面都存在局限性。检测的准确性在很大程度上依赖于撰写指南的专家组。指南列出了每一项检查的优点、成本效率比、局限性和风险。该指南是多人共同付出的结晶, 客观地陈述了多种筛查手段的优缺点和局限性, 并且讨论了如何针对不同患者选择不同筛查手段的问题。

该指南的不足之处在于: ①没有对指南所列证据进行系统性的文献回顾, 说服力不够强, 而且在很多方面只是简单地引用专家的观点作为证据。②指南所采用的证据并没有经过质量评估。

2.2 ICSI (2010)

(1) 对于年龄超过50岁(含50岁)的一般风险人群都要常规进行结直肠癌筛查。而对于非洲裔美国人和美国印第安人, 检查年龄提前至45岁。指南中的所谓的一般风险人群定义如下: 50岁以上, 如果是非洲裔美国人或者美国印第安人, 则为45岁以上, 无个人息肉, 结直肠癌或炎性肠病史。无结直肠癌家族史(1名一级亲属在60岁前诊断为结直肠癌, 或者2名一级亲属在任何年龄诊断结直肠癌)。无家族腺瘤病史(1名一级亲属在60岁前诊断腺瘤性息肉)。

(2) 针对一般风险人群, 指南推荐以下方法进行结直肠癌筛查, 当然选择何种方法需要患者和检查医生共同决定: 每年1次大便检查(gFOBT, FIT), 每5年进行1次乙状结肠镜检查, 每5年进行1次CTC检查或者每10年进行1次结

肠镜检查。

(3) 出现以下情况, 患病风险会提高, 指南推荐采用不同的方式进行筛查监测。

1) 1名一级亲属在60岁前诊断为腺瘤性息肉或结直肠癌。2名以上一级亲属在任何年龄诊断为腺瘤性息肉或结直肠癌。

筛查方法: 40岁开始每隔5年进行1次结肠镜检查或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测。

2) 炎性肠病(慢性溃疡性结肠炎或克隆氏病)。

筛查方法: 在确诊全结肠炎后的8年内, 每1年或2年进行1次结肠镜检查。或在确诊左半结肠炎后的12~15年内, 每1年或2年进行1次结肠镜检查。

3) 基因学确诊家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)或可疑FAP但是尚无基因诊断。

筛查方法: 12~15岁开始, 每年进行1次乙状结肠镜检查直至基因学确诊。

4) 基因学或临床确诊遗传性非腺瘤性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancers, HNPCC)。

筛查方法: 20~25岁开始每隔1~2年进行1次结肠镜检查或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测。

点评: ICSI这篇指南推出的目的是给结直肠癌一般风险人群和高危人群提供合适的筛查检测方法。指南给出了明确的建议, 探讨了不同方式的优缺点, 并且提供了多种筛查策略。但是, 关于指南如何形成的过程谈到的少之又少, 甚至在其官方网站也找不到相关信息, 也就是说该指南的循证医学证据不足。虽然证据级别较高, 但是该打分系统并不适合区分高质量、低质量的随机化以及对照试验。指南并没有说明停止筛查的年龄上限, 但是提到根据患者并发症的情况调整筛查策略。

2.3 USPSTF (2008升级版)

(1) 针对成年人筛查监测结直肠癌, 指南推荐采用便潜血试验, 乙状结肠镜和纤维结肠镜检

查。起止年龄为50~75岁。并且说明了这些监测方法的优劣。

(2) 指南反对在76~85岁年龄段常规进行结肠癌风险筛查。当然这也要根据患者个人情况的不同而适当调整。

(3) 85岁以上人群不推荐筛查。

(4) 指南强调: 没有足够的证据说明便DNA检查和CTC检查适合作为结肠癌筛查手段。

点评: 作为2002 USPSTF指南的升级版, 本指南说明了各种筛查手段的优缺点, 这样可以帮助我们更好地选择针对性强的检查手段以达到我们的目的。该指南的特点包括: 准确筛查方法的应用, 通过系统性的文献回顾评估有关证据, 并且建立二者的联系。特别是在筛查年龄方面, 指南给出了明确而又详细的解答。该指南也是我们复习的文献里惟一个不推荐CTC作为结肠癌筛查手段的指南。该指南的不足之处在于: 没有针对特殊人群进行讨论(高危人群, 人种差异等)。没有针对筛查实施情况进行分析, 例如患者是否应该有知情权和决定权等。

2.4 ACR 2010

(1) 对于一般风险人群(年龄大于50岁)和中危人群(个人肿瘤病史或一级癌或腺瘤家族史), 推荐在CTC检查和钡灌肠检查取得阴性结果后, 每5年进行1次该项目筛查。

(2) 对于便潜血阳性的一般风险人群和未完成结肠镜检查的一般或中高危人群, 指南推荐CTC和钡灌肠检查。

(3) 对于高危人群(溃疡性结肠炎, 克隆氏病或HNPCC), 指南推荐采用纤维结肠镜检查。

点评: ACR指南阐述了应该对什么样的人群如何进行结肠癌筛查。该指南的着重点是影像学检查手段。指南并没有提到高危人群应从何时开始筛查, 也没有说明停止筛查的年龄上限。在与ACS/USMSTF/ACR联合筛查指南的关系方面也没有做任何说明。该指南并不是基于系统性文献回顾基础之上的, 没有说明各检查手段的危害, 也没有说明现有循证医学证据和筛查指南之间的关系。对于一些有争议的问题, 指南也没有解释。

2.5 ACG(2009升级版)

(1) 对于一般风险人群, 推荐50岁开始筛查。

(2) 对于非洲裔美国人, 推荐45岁开始筛查。

(3) 如果家族中1名一级亲属在60岁前或2名一级亲属确诊结肠癌或进展期腺瘤(直径 ≥ 1 cm, 伴有不典型增生或绒毛状腺瘤), 则筛查年龄应该提前至40岁(或在最年轻亲属确诊年龄基础上提前10年)。

(4) 对于一般风险人群, 指南推荐每10年进行1次结肠镜检查, 对于高危人群, 则推荐每5年1次。

(5) 如果没有结肠镜器械或者患者拒绝结肠镜检查, 可以考虑采用以下方法代替: 乙状结肠镜, 每5~10年1次; CTC, 每5年1次; FIT检查。

点评: ACG指南主要针对一般风险人群和高危人群提供适合的筛查方法。针对种类繁多的检查方法, 指南清楚地说明了各项方法的优劣, 但是讨论部分相对较少。另外, 对于指南如何形成及文献回顾方面谈及较少。文章中表格所列证据不足以说明如何将对照组进行合适的随机化。

3 总结

任何一项筛查计划, 特别是结肠癌筛查计划的成功, 主要依靠两点: ①能够给患者提供适合的筛查手段。②随访计划适用于多数患者自身条件, 使之能够按计划顺利进行。结肠癌已经成为一种常见疾病, 具有高发病率、流行范围广且致死率高的特点。尽管已经有确切证据表明风险筛查能够降低死亡率, 但是目前在美国50岁以上的人群中, 仅有60.8%的患者接受了风险筛查。以上评估过的所有筛查指南无一例外地全部推荐: 根据人种的不同, 筛查起始年龄在40~50岁之间。我们也评估了这些指南中多种多样的筛查方法。ACS/USMSTF/ACR和ICSI指南明确指出医生应该和患者共同选择适合的筛查方法。USPSTF和ACR指南则提供了各种筛查手段的循证医学证据, 但是对于如何选择适合的检查方法没有作特别的说明。在筛查周期方面, ACS/USMSTF/ACR指南, ICSI指南和ACR指南都给出了自己认为适

合的时间,而USPSTF指南则没有推荐。

4 指南声明

根据以上的文献回顾,ACP得出如下结论:

(1) ACP推荐临床医师对于所有成年人进行结直肠癌风险的个体化评估。

临床医生应该对每一位成年人进行结直肠癌风险的个体化评估,以决定何时开始进行风险筛查。风险主要包括年龄、种族、家族史(结直肠癌, HNPCC, FAP)。如果家族中有1位一级亲属特别是年龄小于50岁的一级亲属确诊结直肠癌,那么家族中所有成年人的患病风险将会升高。进行一次彻底的家族病史详查(一、二级亲属确诊结直肠癌年龄等),对于评估患病风险很有必要。相对于其他种族,非洲裔美国人的患病风险最高。

(2) ACP推荐,对于一般风险人群,临床医生应从50岁开始对其进行结直肠癌的筛查,而对于高危人群,这一年龄应提前至40岁或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测。

基于对以上各项指南的回顾我们知道,对人群进行结直肠癌的筛查能够帮助我们发现癌前病变,并且使患者能够得到及时的治疗,从而降低死亡率。对于一般风险人群,临床医生应从50岁开始对其进行结直肠癌的筛查,而针对高危人群,这一年龄应提前至40岁或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测,这一做法利大于弊。

(3) 对于一般人群, ACP推荐采用便常规,可弯曲乙状结肠镜或纤维结肠镜作为筛查的主要手段。而对于高危人群,推荐必须进行纤维结肠镜检查。临床医生应根据检查手段的利弊,执行的难易程度以及患者的倾向性来选择筛查方式。

由于当今各种筛查手段的有效性近似,因此选择何种方式进行筛查应该由患者和医生共同完成。临床医生应该熟悉结直肠癌相关的各种检查的优点、缺点、有效性、安全性以及花费等。各项筛查手段的花费、优缺点、特异性、敏感性等在表1列出。当然,检查的质量和操作者的水平关系密切,大便相关的检查,需要患者正确地收集

大便样本才能完成。此外,内镜类的检查可能引起肠穿孔和出血,而影像学检查则可能会出现放射线照射等不良情况。大便相关的检查几乎对患者没有危害。另外,检查的选择也和不同地区的医疗水平有关,例如,美国有些地区就没有结肠镜的相关设备。

对于一般风险人群(大于50岁)推荐每10年进行1次结肠镜检,每5年进行1次乙状结肠镜, DCBE和CTC检查,每年进行gFOBt和FIT检查。

虽然纤维结肠镜一直以来被认为是检查结直肠癌的金标准,但其还存在一些缺陷,如:假阴性率为10%~20%。虽然结肠镜的最佳检查频率尚未确定,但是大部分医生认为每10年检查1次是安全的。如果筛查出现阳性结果,那么以后都要定期进行结肠镜随访。对于存在家族史的高危人群, ACP推荐每5年进行1次结肠镜检查。

对于年龄大于50岁的一般风险人群,可以选择CTC检查,但USPSTF指南也指出以目前的循证医学证据并不能充分证实CTC检查的优劣。

(4) 对于年龄大于75岁或者预期寿命小于10年的人群, ACP不再推荐对其进行结直肠癌风险筛查。

文献表明,对于年龄大于75岁或者预期寿命小于10年的人群,结直肠癌风险筛查弊大于利,因此不再作推荐。

5 ACP指南最佳执行建议

临床指南委员会提出这项“最佳施行建议”的目的的一方面是为了探讨适合的结直肠癌筛查手段,另一方面是指导临床医生给患者提供高质量、高性价比的筛查服务。目前尚没有证据表明将建议检查频率提高可以提升患者预后和降低结直肠癌相关死亡风险。另一方面,检查次数过于频繁会导致高消费,增加患者经济压力。风险筛查的好处是能够降低肿瘤死亡率,并且可能降低发病率,缺点是内镜类的检查可能引起肠穿孔和出血,而影像学检查则可能会出现放射线照射等不良情况。最近的一项研究表明,结肠镜在老年患者中滥用的情况比较普遍,例如:不到10年就进行1次结肠镜检查或是对于80岁以上的患者常规

表1 结直肠癌筛查项目

项目	敏感性	特异性	花费	间隔	患者信息
gFOBT	变化	变化	低	1年	家中连续3次各获得2份大便样本 低风险 阳性结果后需要结肠镜随访
iFOBT	变化	变化	中	1年	大便样本 低风险 阳性结果后需要结肠镜随访
sDNA	变化	高	高	不确定	合适的大便样本（最少30 g） 低风险 阳性结果后需要结肠镜随访
DCBE	低	低	低	5年	完全肠道准备 穿孔，出血风险 阳性结果后需要结肠镜随访
软质乙状结肠镜	中	中	高	5年	完全肠道准备 低风险 阳性结果后需要结肠镜随访
纤维结肠镜	高	高	高	10年	完全肠道准备 穿孔，出血风险
CTC	中	中	高	5年	完全肠道准备 低风险 发现息肉后需要结肠镜随访

注：gFOBT：愈创木脂化学法粪便潜血试验；iFOBT：免疫法粪便潜血试验；DCBE：双对比钡灌肠；CTC：CT结肠成像

表2 ACP 结直肠癌筛查指南

疾病或筛查目的	结直肠癌
目标读者	内科医生，家庭医生，其他临床医生
目标患病人群	所有成年人
筛查方法	大便检查：gFOBT，iFOBT，sDNA 内窥镜及影像学检查：软质乙状结肠镜，纤维结肠镜，DCBE，CTC
干预措施	结直肠癌处理策略
结果	发病率和死亡率
指南推荐	<p>指南声明1</p> <p>ACP推荐临床医生对于所有成年人进行结直肠癌风险的个体化评估。</p> <p>指南声明2</p> <p>ACP推荐，对于一般人群，临床医生应从50岁开始对其进行结直肠癌的筛查，而针对高危人群，这个年龄应提前至40岁或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测。</p> <p>指南声明3</p> <p>对于一般人群，ACP推荐采用便常规，可弯曲乙状结肠镜或纤维结肠镜作为筛查主要手段。而对于高危人群，推荐必须进行纤维结肠镜检查。临床医生应根据检查手段的利弊，执行的难易程度以及患者的倾向性来选择筛查方式。</p> <p>指南声明4</p> <p>对于年龄大于75岁或者预期寿命小于10年的人群，ACP不再推荐对其进行结直肠癌风险筛查。</p>
注意事项	<p>1. 结直肠癌患病风险包括：年龄、种族、家族病史。风险随着年龄的增长而增加。和其他人种相比，非洲裔美国人患病风险最高。家族中一级亲属特别是年龄大于50岁的一级亲属患病，可以明显增加结直肠癌的患病风险。</p> <p>2. 对于一般风险人群（大于50岁）推荐每10年进行1次结肠镜检，每5年进行1次乙状结肠镜，DCBE和CTC检查，每年进行gFOBT和FIT检查。sDNA检查尚未确定间隔时间。</p> <p>3. 对于筛查发现阳性结果的患者，密切随访很重要。</p> <p>4. 由于良好的肠道准备是结肠镜成功的重要基础，因此，医生应该对此向患者详细说明。</p> <p>5. 医生应该根据患者的个人、文化和宗教信仰等信息综合评判，以选择适合的筛查方法。例如：对于那些不能保证每年复查1次的患者，大便检查就不适合纳入筛查计划。又或者一些女性患者会要求由女性内窥镜医生来为她们进行操作，如果操作医生为男性，则应该告知并征得女性患者的同意。</p>

注：gFOBT：愈创木脂化学法粪便潜血试验；iFOBT：免疫法粪便潜血试验；DCBE：双对比钡灌肠；CTC：CT结肠成像；FIT：免疫组化检查；ACP：美国医师协会

进行肠镜检查等。当然，滥用的情况在年轻患者中也不少发生。虽然结肠镜的最佳检查频率尚未确定，但是大部分医生认为每10年检查1次是安全的。并且指南推荐每5年进行1次乙状结肠镜，DCBE和CTC检查，每年进行gFOBT和FIT检查。对于一般风险人群，指南推荐筛查起始年龄为50岁，而对于高危人群，这一年龄则要提前至40岁甚至更年轻（表3）。对于那些年龄大于75岁或者

预期寿命小于10年的人群，ACP不再推荐对其进行结直肠癌风险筛查。

参考文献

[1] Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, et al. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(5):378-386.

收稿日期：2012-05-08

表3 ACP指南最佳执行建议

筛查适应证	<ol style="list-style-type: none"> 1. 针对一般风险人群，医师应从50岁开始对其进行结直肠癌的筛查。 2. 针对高危人群，这个年龄应提前至40岁或者将家属最早的发病年龄提前10年开始进行筛查监测。 3. 非洲裔美国人起始筛查年龄为40岁。 4. 推荐每10年进行1次结肠镜检，每5年进行1次乙状结肠镜、DCBE和CTC检查，每年进行gFOBT和FIT检查。sDNA检查尚未确定间隔时间。
非必要筛查项目的缺点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 内窥镜及影像学检查 <ol style="list-style-type: none"> (1) 纤维结肠镜: <ul style="list-style-type: none"> 花费较高，检查配套设施不易获得（工具，人员） 息肉切除术后出血 穿孔/出血 心肺并发症 憩室炎 腹部严重疼痛 死亡 假阴性结果 (2) 软质乙状结肠镜: <ul style="list-style-type: none"> 穿孔/出血 假阴性结果 (3) DCBE: <ul style="list-style-type: none"> 穿孔/出血（发生率低） 假阳性结果 假阴性结果 (4) CTC: <ul style="list-style-type: none"> 低剂量射线照射 可能出现一些临床上并不重视的附加诊断，浪费资源 假阴性结果 2. 大便检查 <ul style="list-style-type: none"> 除假阳性结果外，尚有一些未知的不良反应 假阴性结果
高质量、高性价比筛查	<ol style="list-style-type: none"> 1. 对于年龄大于75岁或者预期寿命小于10年的人群，结直肠癌风险筛查弊大于利。 2. 10年是一个安全并且适合的结肠镜检查间隔时间。 3. 对于年龄大于75岁或者预期寿命小于10年的人群，ACP不再推荐对其进行结直肠癌风险筛查。

注：gFOBT：愈创木脂化学法粪便潜血试验；DCBE：双对比钡灌肠；CTC：CT结肠成像；FIT：便免疫组化检查；ACP：美国医师协会