

# 结直肠癌筛查技术的研究进展

张 芬 石振旺 王志红

**摘要:**结直肠癌(CRC)是常见恶性肿瘤之一,近年来随着人们生活方式及饮食结构的改变,中国 CRC 的发病率逐年升高。CRC 的转归和预后与肿瘤分期密切相关,大部分早期 CRC 患者可获得良好预后,而发生远处转移的晚期 CRC 患者的 5 年生存率仅为 12%。因此开展 CRC 筛查,以期及早发现并治疗早期 CRC 和癌前病变,对提高患者的生存率及生活质量具有重要的临床价值。该文就 CRC 的早期筛查技术的研究进展作一综述,主要包括基于粪便的检查和内镜及影像学检查。

**关键词:**结直肠肿瘤;诊断;筛查

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.06.006

结直肠癌(CRC)的发病率在全球范围的男性肿瘤中居第三位,女性肿瘤中居第二位<sup>[1]</sup>。近年来中国 CRC 的发病率和死亡率逐渐升高,据全国肿瘤登记中心发布的 2015 年报显示,中国每年新增病例约 331 300 例,发病率为 24.47/10 万,并且呈年轻化趋势;其发病率在男性患者中次于肺癌、胃癌、肝癌和食管癌,居第五位,而在女性患者中次于乳腺癌和肺癌,居第三位。每年因 CRC 死亡约 159 300 例,死亡率为 11.77/10 万<sup>[2]</sup>。中国人饮食结构和生活方式的西化可能是 CRC 发病率迅速上升的主要原因之一。而在美国,CRC 的发生率及死亡率已逐渐下降,主要归因于开展大规模人群普查,对癌前病变进行干预治疗以达到 CRC 一级预防及早期检测的结果<sup>[3]</sup>。本文主要就 CRC 筛查技术的研究进展作一综述。

## 1 粪便检查

### 1.1 愈创木脂粪便隐血实验

愈创木脂粪便隐血实验(gFOBT)的检测费用较低,是 CRC 无创筛查的传统方法,缺点是其对血红蛋白为非特异性检测,干扰因素较多,并且不能区分出血的来源部位,食用动物性食品、富含叶绿素的蔬菜、铁剂或抗凝药等可致假阳性,而服用维生素 C 等抗氧化剂可出现假阴性<sup>[4]</sup>。此外,由于其要求提交 3 份不同的粪便样本,收集过程繁琐,患者依从性下降,故导致其作为一项筛选实验的有效性下降,现很多医院已淘汰此项检查。

### 1.2 免疫化学法粪便潜血试验(FIT)

通过免疫组织化学法定量检测粪便中的珠蛋

白,使检测结果标准化,且不同于 gFOBT 定性检测血红蛋白,珠蛋白通过上消化道时可被分解,因此 FIT 可提高下消化道出血检测的特异性,且只要求 1~2 份标本,检测前不受饮食和药物因素的干扰。在检测进展期腺瘤及 CRC 时,FIT 的敏感度比 gFOBT 高<sup>[5]</sup>。一项 Meta 分析表明,FIT 检测 CRC 的准确率为 95%,灵敏度和特异度分别为 79%和 94%<sup>[6]</sup>。FIT 的缺点在于虽然粪便易于收集,但如样本推迟送检及在高温环境下会导致敏感度下降<sup>[7]</sup>。有国外研究发现 FIT 对于左半结肠及右半结肠病变检测的敏感度分别为 33%和 20%<sup>[8]</sup>,而另一项研究则认为 FIT 对于两者检测的敏感度差异无统计学意义<sup>[9]</sup>。总而言之,FIT 的费用效益比比 gFOBT 更佳,更易被患者接受。

### 1.3 粪便 DNA 检测

粪便 DNA 检测是一项新的无创性检查方法,只需检测一份粪便样本,并且避免了非特异性干扰因素和病变间断出血对检测结果的影响。粪便 DNA 检测可检测粪便中脱落细胞是否存在 CRC 发生发展过程中的 DNA 突变<sup>[10]</sup>。Cologuard 试剂盒采用定量分子分析 KRAS 突变、畸变 NDRG4、BMP3 甲基化、ACTB,同时联合免疫法检测血红蛋白,使粪便 DNA 检测有了巨大进步,其已于 2014 年 8 月被美国食品与药物监督管理局(FDA)批准作为 CRC 的一项筛选实验。一项以结肠镜检查作为金标准的临床试验显示,粪便 DNA 检测与 FIT 相比,在检测 CRC、进展期腺瘤和>1 cm 的无蒂锯齿状息肉方面敏感度更高,分别为 92%比 74%、69%比 46%和 42%比 5%;但粪便 DNA 检测的特异度低于 FIT,为 87%~90%比 95%~96%<sup>[11]</sup>。在一项病例对照研究中采用自动化的粪便 DNA 检

测 CRC,在不考虑病灶位置及分期时,总体的敏感度高达 98%。而检测癌前病变时,对于直径 $>1$  cm 的病灶敏感度为 57%,对于直径 $>3$  cm 的病灶敏感度提高到 83%<sup>[12]</sup>。粪便 DNA 检测的缺点在于费用高,技术要求高,当结果阳性时仍需行内镜检查。此外,其检测 CRC 的能力比检测腺瘤和无蒂锯齿状息肉要好,故更适用于检测肿瘤,而不是预防肿瘤。

## 2 内镜检查

### 2.1 结肠镜

电子结肠镜可直观地观察从末端回肠至直角的黏膜,结肠镜下的活组织病理学检查是 CRC 诊断的金标准。有研究表明,结肠镜检查可降低 30%~75% 的 CRC 发病率<sup>[13]</sup>,内镜下息肉切除可减少 53% 的 CRC 病死率<sup>[14]</sup>。因此,结肠镜检查对 CRC 的一级预防至关重要。然而,结肠镜仍存在缺点:为侵入性检查、操作过程复杂、存在出血、穿孔、发生心肺并发症的风险,结肠镜检查的质量主要取决于肠道准备情况和操作医生的技术水平。一项北美多中心研究发现,约有 0.6% 的患者在结肠镜检查后的平均 4 年时间内发展为 CRC,其中 52% 的 CRC 患者被认为是当时未发现病灶,19% 被认为是病灶未完全切除,24% 被认为是新发病灶<sup>[15]</sup>。腺瘤检出率(ADR)被认为是评价结肠镜检查质量的重要指标之一,因内镜医生操作水平不同,使得 ADR 为 7%~44%<sup>[16]</sup>。ADR 每增加 1%,相应的间期癌发病率降低 3%,ADR $>33.5\%$  的内镜医生组的患者间期癌发生的风险最低<sup>[17]</sup>。结肠镜检查时内镜医生对于小的、平坦型病变不容易识别,一项前瞻性研究显示有 29% 的锯齿状息肉及 32% 的平坦型病变被漏诊,带蒂息肉病变的漏诊率仅 5%<sup>[18]</sup>,而平坦型病变也很有可能为癌性病灶<sup>[19]</sup>。右侧结肠中这些非息肉样的结肠肿瘤更多见,此外不充分的肠道准备主要影响了右侧结肠的观察等多种因素,导致结肠镜在近端结肠癌的检出率要低于远端 CRC<sup>[19]</sup>。近年来,放大内镜、色素内镜及电子染色内镜等新技术已逐步开展应用,有研究表明应用这些新技术筛查并不能提高腺瘤性息肉的检出率,但对早期 CRC 及癌前病变的鉴别诊断和治疗方案的选择提供了依据<sup>[20]</sup>。而超声内镜对于明确 CRC 浸润深度和是否有淋巴结转移,以及术前肿瘤临床分期具有重要的意义<sup>[21]</sup>。

### 2.2 乙状结肠镜

乙状结肠镜检查是一项传统的 CRC 筛查方法,目前使用的多为 60 cm 长的可曲式乙状结肠镜,一

般可进镜至结肠脾曲,可直接观察到约 60% 的 CRC。在一项大规模随机对照研究中,对 34 272 名 55~64 岁的受试者随访 11 年,发现一次乙状结肠镜筛查可降低 CRC 31% 的发病率及 38% 的病死率<sup>[22]</sup>。与结肠镜相比,乙状结肠镜具有操作更简单、安全快速,仅需在检查前 0.5 h 灌肠,不需服用泻剂,患者易于耐受等优点。但乙状结肠镜不能发现近端结肠病变。有学者认为,先行乙状结肠镜检查,如发现异常再行全结肠镜检查,可提高 CRC 普查的阳性率。但另有研究显示,有大约 50% 甚至更多的近端 CRC 并不存在远端结肠病变<sup>[23]</sup>。因此,乙状结肠镜初筛异常后才行全结肠镜检查,将导致漏诊率升高,故对需要行下消化道内镜检查者,建议直接行全结肠镜检查。

### 2.3 结肠胶囊内镜

结肠胶囊内镜(CCE)是近年来兴起的一项无创 CRC 筛查方法。通过患者吞服一粒带有双摄像头、约 3×1 cm 胶囊,每秒摄片 4~35 幅,在体内维持约 10 h 后排出体外,然后由医生对照片进行整理分析。CCE 检查的适应证尚不明确,目前多用于存在结肠镜检查禁忌证、结肠镜检查失败或不愿意接受结肠镜检查的患者<sup>[24-25]</sup>。欧洲消化内镜学会建议 CCE 可用于对平均风险人群的 CRC 筛查,美国 FDA 推荐 CCE 用于未完成全结肠镜检查者<sup>[26]</sup>。一项多中心研究显示,CCE 诊断 $\geq 6$  mm 结直肠息肉的敏感度和特异度分别为 64% 和 84%,诊断进展期腺瘤的敏感度和特异度分别为 73% 和 79%,诊断 CRC 的敏感度为 74%<sup>[27]</sup>。此外,CCE 对结肠病变的诊断具有较高的阴性预测值(NPV)。Gay 等<sup>[28]</sup>的一项前瞻性 CRC 筛查研究显示,CCE 对结肠病变的敏感度为 87.5%,特异度为 75.8%,阳性预测值(PPV)为 78.9%,NPV 为 85.4%。CCE 与其他无创性检查相比,具有无辐射暴露的优点,缺点在于需要比结肠镜更好的肠道准备,而一旦出现胶囊滞留需外科手术取出,对可疑病变不能活检确诊,也不推荐用于孕妇或装有起搏器等电子设备的患者。此外,CCE 为一次性耗材,检查费用昂贵,在中国用于 CRC 结肠癌筛查尚有一定难度。

## 3 影像学检查

### 3.1 结肠气钡双重造影

结肠气钡双重造影(DCBE)是一项无创性、有辐射性的检查,可对结肠进行全面性评估。基本方法是将空气和钡剂注入结肠内形成双对比图像,并肌注抗胆碱能药物使肠管张力降低,消除痉挛,可

显示无名沟等一些细微结构,与单纯钡剂灌肠造影相比,大大提高了诊断的敏感度,但由于抗胆碱能药物的应用,冠心病、青光眼、前列腺增生为其禁忌证。一项比较 DCBE 及结肠 CT 成像和结肠镜的研究表明,对于直径 $>6$  mm 的病灶,三者的敏感度分别为 41%、55% 和 98.7%,特异度分别为 82%、89% 和 99.6%;对于直径 $\geq 10$  mm 的病灶,三者的敏感度分别 48%、59% 和 98.4%,特异度分别为 90%、96% 和 99.6%<sup>[29]</sup>。尽管 DCBE 是一个常规且简单的 CRC 检查方法,但对于一些扁平腺瘤和早期 CRC 仍有可能难以发现,且钡剂灌肠发现异常时仍需行结肠镜检查。

### 3.2 结肠 CT 成像

结肠 CT 成像(CTVC)又称虚拟结肠镜,是利用多层螺旋 CT 容积扫描,经计算机软件进行后处理获得结直肠相关信息的成像技术。CTVC 与电子结肠镜检查结果相似,具有安全、痛苦小、不受肠腔狭窄限制等优点,可用于无法完成或拒绝结肠镜检查及有肠镜检查危险因素时。检查前首先需要无渣饮食及口服泻剂进行充分的肠道准备,口服增强对比剂可标记出粪便和液体残留,避免与肠内息肉等病变混淆;其次是需要肠道注气,通过直肠导管逐渐注入一定量气体,使肠管充分扩张且不发生肠穿孔;然后是仰卧位及俯卧位 2 次扫描获取影像图片;最后阅片,当发现一枚息肉样病变时,需要测量其密度,每个病灶按照 C-RAD 分型明确其位置、形状以及息肉顶端的最大直径。当病灶 $>10$  mm 或有超过 3 个 $>5$  mm 的病灶时需要行结肠镜检查。一项纳入 845 例患者的多中心研究发现,CTVC 对检出直径 $>6$  mm 息肉的敏感度为 69%,特异度为 91%<sup>[30]</sup>。多项研究均表明 CTVC 对于直径 $\geq 10$  mm 的新生肿物的诊断准确率与肠镜相当,但对于黏膜充血水肿、浅表性隆起及凹陷性病变的检查不如肠镜敏感,且不能行活组织病理学检查以明确诊断。此外,由于辐射暴露,欧洲国家仍禁止 CTVC 用于无症状人群的筛查。在中国,昂贵的检查费用也进一步制约了 CTVC 的广泛开展。

### 4 小结

CRC 筛查与 CRC 的发生率及死亡率降低密切相关。CRC 筛查方法包括基于粪便的检查和内镜及影像学检查。筛查项目的选择主要取决于国家医疗保健机构内镜资源情况,提供 CRC 筛查时,应向患者说明各项检查的优缺点,选择最适合患者的检查。

### 参 考 文 献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cacer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- 2 Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28: 1-11.
- 3 Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21: 411-416.
- 4 Clarke P, Jack F, Carey FA, et al. Medications with anticoagulant properties increase the likelihood of a negative colonoscopy in faecal occult blood test population screening[J]. Colorectal Dis, 2006, 8: 389-392.
- 5 Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population [J]. Gastroenterology, 2008, 135: 82-90.
- 6 Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2014, 160: 171.
- 7 Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10: 130-142.
- 8 Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia[J]. Br J Cancer, 2011, 104: 1779-1785.
- 9 de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107: 1570-1578.
- 10 张观坡, 柏愚, 李兆申. CRC 早期诊断的分子生物学研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2015: 247-250.
- 11 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2014, 371: 187-188.
- 12 Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, et al. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11: 1313-1318.
- 13 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 687-696.
- 14 Lin OS, Kozarek RA, Cha JM. Impact of sigmoidoscopy and colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an evidence-based review of published prospective and retrospective

studies[J]. Int Res, 2014, 12: 268-274.

15 Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis [J]. Gut, 2014, 63: 949-956.

16 Ko BM. Colon cancer screening with image-enhanced endoscopy [J]. Clin Endosc, 2014, 47: 504-508.

17 Barret M, Chaussade S, Coriat R, et al. Adenom adetection rate and risk of colorectal cancer and death[J]. N Engl J Med, 2014, 370: 2540-2541.

18 Heresbach D, Barrioz TM, Coumaros D, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies [J]. Endoscopy, 2008, 40: 284-290.

19 Lakoff J, Paszat LF, Saskin R, et al. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6: 1117-1121.

20 Pasha SF, Leighton JA, Das A, et al. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107: 363-370.

21 Seo S, Hamaguchi Y, Okuda Y, et al. Usefulness of endoscope guided transabdominal ultrasonography in T staging of colorectal cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60: 1627-1632.

22 Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial–SCORE[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103: 1310-1322.

23 Betés Ibáñez M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, et al. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2004, 59: 634-641.

24 Pioche M, de Leusse A, Filoche B, et al. Prospective multicenter evaluation of colon capsule examination indicated by colonoscopy failure or anesthesia contraindication [ J ]. Endoscopy, 2012, 44: 911-916.

25 Negreanu L, Babiuc R, Bengus A, et al. PillCam Colon 2 capsule in patients unable or unwilling to undergo colonoscopy [J]. World J Gastrointest Endosc, 2013, 5: 559-567.

26 Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. Endoscopy, 2012, 44: 527-536.

27 Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 264-270.

28 Gay G, Delvaux M, Frederic M, et al. Could the colonic capsule PillCam colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy: results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 105: 1076-1086.

29 Rockey DC, Paulson EK, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison [J]. Lancet, 2005, 365: 305-311.

30 Heresbach D, Djabbari M, Riou F, et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise[J]. Gut, 2011, 60: 658-665.

(收稿日期:2016-06-20)  
(本文编辑:林磊)