

# 早期结直肠癌和癌前病变实验诊断技术 中国专家共识

中华医学会检验医学分会分子诊断学组

通信作者:郑磊,Email: nfyyl@163.com;段勇,Email: duanyong7@139.com

**【摘要】** 近年来我国结直肠癌发病率逐年上升,且出现年轻化趋势。结直肠癌是为数不多的采用适当筛查方法可以发现癌前病变或早期肿瘤,从而通过适宜临床干预降低发病率和病死率的恶性疾病。肠镜为公认的筛查金标准,但我国人口众多,医疗资源分布不均,无法成为大规模筛查手段。本文主要介绍了常用及近年来新的无创实验诊断技术,介绍了各项技术在结直肠癌早诊和癌前病变筛查方面的优缺点,旨在为个人、医疗机构以及政府相关部门选择检查方法和制定筛查策略提供参考。

**【关键词】** 结直肠癌; 实验诊断技术; 早期诊断; 癌前病变; 筛查

## Chinese experts consensus on experimental diagnosis of colorectal cancer in precancerous lesions and early stage

Molecular Diagnostics Group, Laboratory Medicine Branch, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zheng Lei, Email: nfyyl@163.com; Duan Yong, Email: duanyong7@139.com

**【Abstract】** The incidence of colorectal cancer in China has been increasing and is trending younger in recent years. Colorectal cancer is one of the few malignant diseases that can be detected at precancerous lesion or early-stage with appropriate screening methods, thereby reducing morbidity and mortality through appropriate clinical interventions. Colonoscopy is recognized as the gold standard for colorectal cancer screening. However, colonoscopy cannot be used as a large-scale screening method in China due to the large population and uneven distribution of medical resources. This article mainly introduces the commonly used and some newly developed non-invasive experimental diagnostic techniques, including advantages and disadvantages of each technique in the early diagnosis of colorectal cancer and the screening of precancerous lesions, aiming to provide reference for individuals, medical institutions and relevant government departments to choose examination methods and formulate appropriate screening strategies.

**【Key words】** Colorectal cancer; Experimental diagnostic technology; Early diagnosis; Precancerous lesions; Screening

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见的恶性肿瘤之一。根据2019年国家癌症中心发布的《中国恶性肿瘤流行情况分析报告》显示,2015年度中国CRC新发38.8万例,死亡18.7万例,在全部恶性肿瘤中居第3位,发病率高居世界第一。回顾我国近30年CRC的发病和死亡趋势,中国新增CRC患者发病率以年均4%~8%左右的速

度递增<sup>[1]</sup>。2019年天津统计数据显示肠癌发病率达38/10万,已接近发病率最高的肺癌。反观美国统计数据,从1991—2016年美国总体癌症病死率下降29%,其中CRC病死率下降了53%。2020年美国CRC统计报告显示,美国CRC发病率和病死率从1985年开始持续下降,2000年后呈快速下降趋势。从2000至2016年,美国CRC整体发病率平

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20201114-00836

收稿日期 2020-11-14 本文编辑 唐栋

引用本文:中华医学会检验医学分会分子诊断学组.早期结直肠癌和癌前病变实验诊断技术中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2021,44(5):372-380. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20201114-00836.



均每年下降 3.3%, 病死率平均每年下降 3%。

CRC 是个长期的逐渐进展的过程, 病因复杂, 虽然我国 CRC 病例中约 1/3 的患者有遗传背景, 但只有 5%~6% 的患者可确诊为遗传性 CRC, 其余为散发性 CRC。从病理类型看, 我国 CRC 患者中管状腺癌的比例 2010 至 2017 年间从 78.6% 上升至 93.4%<sup>[2]</sup>, 剩余 6.6% 肠癌患者的病理类型较为复杂, 包括黏液腺癌、印戒细胞癌、高级别神经内分泌癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、未分化癌等, 目前尚无权威的实验室检查手段可以筛查。发病率最高的管状腺癌有比较明确的发展过程, 大都经由腺瘤发展而来, 由腺瘤-不典型增生-癌的演变过程大概要经过 10~15 年, 这一时间窗为 CRC 的预防和早期诊断提供了有利的时机, 也使得 CRC 成为为数不多的可以通过筛查降低发病率和病死率的恶性肿瘤。美国 CRC 发病率及病死率的下降, 正是得益于有效早期筛查手段的应用和展开, 尤其是内镜检查。从 2000 年到 2018 年, 美国 50 岁及以上人群的结肠镜普及率从 20% 升高到 61%<sup>[3]</sup>。在我国, 虽然早在 2012 年国家就将城市癌症早诊早治项目正式纳入国家重大公共卫生专项, 针对城市高发的 5 大癌症(肺癌、结直肠癌、上消化道癌、乳腺癌和肝癌)开展了危险因素调查、高危人群评估和癌症筛查, 并在一些地方政府支持下对社区开展了教育动员和筛查。但目前我国 50 岁以上人群接受肠镜的比例仍然较低, 来自 2012—2015 年城市癌症早诊早治项目 CRC 筛查数据显示, 在全国 16 个省份的 182 927 名风险评估为 CRC 高风险的筛查对象中, 也仅有 25 593 名接受了结肠镜筛查, 参与率仅为 14.0%<sup>[4]</sup>。

肠镜检查无疑是 CRC 早筛、早诊的金标准, 通过肠镜可以观察到肠壁黏膜的结构改变, 并可直接镜下钳取组织进行病理确诊。但该方法具有侵入性, 患者依从性差; 而且肠镜检查需要患者提前进行肠道准备, 若受检者肠道准备不充分或病变部位处于肠镜视野死角处, 容易造成漏检。另外, 还有肠道穿孔、感染等风险, 筛查过程中镇静剂的副作用等也不适用于一些有心肺疾患及老年患者。更重要的是, 我国现有的结直肠镜硬件设施及专科医生资源短缺, 无法满足近 2 亿人的大规模筛查需求, 因此在我国结直肠镜和病理检查更适合作为一种确诊工具。近年来非侵入性的 CRC 诊断方法发展迅速, 主要通过检测粪便或血液标本中与 CRC 发生相关的生物标志物, 为 CRC 的无创筛查提供

了可能<sup>[5]</sup>。在本共识中我们对实验室粪便及血液中 CRC 标志物主要检测技术进行了梳理, 以期为临床医师、体检医师、以及患者提供实验室检测技术选择参考。考虑到部分新技术由于面世未久, 尚缺乏高证据等级数据支持, 本共识仅纳入了已取得我国国家药品监督管理局认证的技术项目, 并收集了其临床试验数据。

## 应用于 CRC 筛查的实验室技术

### 一、基于粪便的实验室筛查技术

#### (一) 粪便隐血检测技术

粪便中出现潜血是 CRC 的征兆之一, 在消化道恶性肿瘤患者中, 早期约 20% 患者可出现潜血试验阳性, 晚期患者的潜血阳性率可达到 90% 以上。粪便隐血试验(fecal occult blood tests, FOBT)通过检查粪便中隐匿的红细胞、血红蛋白或转铁蛋白而确定有无消化道出血, 是目前应用最为广泛、评价最多的 CRC 筛查方法, 具有无创、价廉、检测便捷等优点。临床常用的粪便隐血试验按照方法主要有化学法和免疫法。

1. 化学法粪便隐血试验: 化学法粪便隐血试验通过检测粪便中的亚铁血红素来确定消化系统有无出血。亚铁血红素是含铁血红蛋白的主要成分, 具有过氧化物酶活性, 可催化过氧化氢生成新生态氧, 使试剂的色原底物产生有色化合物, 显色者即为粪潜血试验阳性, 根据显色颜色深浅与显色时间可大致判断粪便中血红蛋白含量。根据试剂底物色原的不同, 化学法粪便隐血试验分为还原酚酞法、联苯胺法、邻甲苯胺法、无色孔雀绿法、愈创木酯法、匹拉米洞法等。其中愈创木酯法(guaiac fecal-occult blood test, gFOBT)为比较常用的检测方法, 被很多肠癌筛查指南所推荐。据综述文献报道, gFOBT 对 CRC 的检测敏感度和特异度可分别达到 12.9%~79.4% 和 86.7%~97.7%<sup>[5]</sup>。Hewitson 汇总分析了来自丹麦、瑞典、美国和英国四项大型随机临床研究超过 320 000 名参与者的数据, 结果显示使用 gFOBT 筛查后 CRC 发病率病死率分别下降 20% 和 16%<sup>[6]</sup>, 但 gFOBT 对晚期结直肠肿瘤的敏感度较差。为了解决这一问题, 一些研究者建议筛查时采用高敏感度的 gFOBT。所谓高敏感度 gFOBT 是指降低 gFOBT 阳性阈值限, 提升检测敏感度。但一项纳入约 8 000 名受试者的大型筛选研究的结果显示 gFOBT 对癌症的敏感度为 37%, 降低 gFOBT

阈值后的高敏感 gFOBT 对 CRC 检出敏感度增加至 79%, 但同时阳性检测的数量却增加了 5 倍以上<sup>[7]</sup>, 即高敏 gFOBT 会在增加敏感度的同时降低特异度, 导致阳性预测值下降, 造成后期肠镜检查的资源浪费和筛查成本增加。

化学法检测会受日常饮食中许多因素的影响(如红肉、维生素 C 等), 容易出现假阴性和假阳性结果。患者检测前 3 d 内需禁食动物血、内脏及含叶绿素食物、及维生素 C、铁剂、中药等药品, 且一般需要进行连续 3 次独立的检测以获得更准确的结果, 这也导致了受检者依从性较低。此外, 取样后要求及时送检检测(2 h 内), 如标本久置后可能会因 pH 变化或消化酶作用等影响检测结果。

2. 免疫法粪便隐血试验(fecal immunochemical test, FIT): FIT 利用单克隆或多克隆抗体针对粪便中人血红蛋白抗原等血液成分检测肠道的出血情况, 该技术可检测出粪便中较低浓度的球蛋白, 不受饮食、药物和粪便中其他成分的干扰。一项包括 113 360 名受试者的病例荟萃分析显示, FIT 对于一般风险人群的 CRC 检测敏感度达到 79%(95%CI, 0.69~0.86), 特异度达到 94%(95%CI, 0.92~0.95)<sup>[5]</sup>。多个随机对照试验证明了 FIT 对于 CRC 的检测敏感度和特异度均高于 gFOBT<sup>[8]</sup>。目前免疫法大便隐血检测主要有两类: 一是定性 FIT, 多采用免疫层析技术为基础的胶体金试纸法; 另一种是定量 FIT, 使用以免疫乳胶凝集反应和免疫比浊法检测为基础的自动定量检测仪进行检测。定性 FIT 的优势在于无需特殊仪器, 甚至可作为便携式设备使用; 但需要注意其测定阈值由制造商确定, 致使不同制造商生产的试剂筛查阳性率亦有较大差异。定量 FIT 可提供每单位粪便中血红蛋白的浓度来量化消化道出血的程度, 能够区别正常生理消化道出血和肿瘤相关出血以及出血的严重程度, 所以理论上定量 FIT 检测可以协助医生作出更准确的判断。更重要的是定量 FIT 在操作上可实现自动化, 可进行全程质量控制确保检测结果的准确性。但定量 FIT 阈值限的确立是决定筛查敏感度、特异度、阳性预测值等的关键因素。在一篇纳入 240 万无症状人群参与者的 Meta 分析中, 研究者的统计结果显示, 当 FIT 阳性阈值设定为  $\leq 10$ 、10~20、20~30 和  $> 30 \mu\text{g/g}$  时, FIT 用于 CRC 检测的敏感度分别为 66%、73%、69% 和 80%, 特异度分别为 96%、96%、94% 和 91%; 对晚期腺瘤检测的敏感度分别为 19%、18%、21% 和 31%, 特异度分别为 97%、98%、

96% 和 93%<sup>[9]</sup>。可见随着阳性阈值降低, FIT 对 CRC 和晚期腺瘤的检测敏感度显著增高, 检测特异度降低。所以定量 FIT 阈值限的确定最好由各个实验室根据地区发病率, 后续筛查成本等多种因素调整确定以平衡 FIT 检测的敏感度和特异度<sup>[10]</sup>。

3. 粪便转铁蛋白试验(transferrin, Tf): Tf 主要存在于血浆中, 由嗜酸性粒细胞释放, 负责运载由消化道吸收的铁和红细胞破坏后释放的铁。健康状态下, 消化道几乎不存在转铁蛋白; 但当消化道有出血时, 粪便中出现大量的转铁蛋白。与血红蛋白不同的是, 转铁蛋白受消化酶和细菌的影响较小, 稳定性和敏感度均高于血红蛋白检测。在消化道出血, 包括癌症筛查时, 转铁蛋白较 FIT 更稳定、敏感度更高。临床上常和 FIT 联合实验, 作为诊断消化道出血的诊断指标。研究表明, 粪便隐血试验和 Tf 联合检测大肠癌、癌前病变和大肠息肉阳性率分别为 100%、2.5% 和 90%<sup>[11]</sup>。但需注意的是转铁蛋白为负向急性时相反反应蛋白, 在急性时相反反应中往往降低。因此在炎症、创伤、感染等各种以炎性反应为主的疾病中, 转铁蛋白含量下降可能会导致转铁蛋白试验检测出现假阴性。

上述几种粪便隐血检测均具有无创、易操作和相对成本低廉的特点, 为世界各国大肠癌筛查的首选方法, 尤其是 gFOBT 和 FIT 法。一般而言, 上消化道出血时 gFOBT 阳性率高, 下消化道出血时 FIT 比 gFOBT 敏感度高。这是由于血红蛋白受胃内各种消化酶的作用以及肠道内细菌的分解会出现变性, 可导致其免疫原性减弱或消失而出现假阴性结果。故 FIT 主要检测下消化道出血, 上消化道出血有 40%~50% 不能检出。需要强调的是粪便隐血试验本质上是检测消化道出血, 要求检测时肿瘤必须伴随出血, 对间歇性出血的肿瘤不可避免地会出现漏诊, 对很少出血的结肠息肉敏感度也较低, 而对于其他造成消化道出血的常见良性疾病也容易产生误判。

共识 1: 粪便隐血试验可通过识别癌性病变降低 CRC 病死率, 但在减少 CRC 发病率方面作用有限。如粪便隐血试验持续阳性, 应该高度怀疑结肠肿瘤可能, 并进一步行肠镜检查, 以明确病变性质。粪便隐血试验成本低廉, 适合大规模人群结直肠癌筛查, 尤其对于医疗资源不均衡、人口众多的中国, 该方法仍然是 CRC 大规模筛查最好的选择。

## (二) 粪便核酸检测

粪便核酸检测是目前诊断结直肠肿瘤的最前

沿技术,其生物学基础是细胞脱落现象的持续存在。正常成人每天都有上皮细胞脱落至肠腔,并随粪便排出体外,而 CRC 肿瘤细胞由于快速分裂和对基底膜黏附性降低等因素,会持续不断地脱落到肠腔中,从而可以从粪便中提纯和分析肠道肿瘤脱落细胞的基因成分并以此判断肠道肿瘤的发生情况<sup>[12]</sup>。

1. 粪便 DNA 检测 (Stool DNA Test, sDNA): 粪便 DNA 检测主要测定肠道脱落细胞中某些特定 DNA 位点突变和表观遗传生物标志物的异常改变,具有无创、便捷、精准等优点,目前国内外均已成熟产品上市。Cologuard™ 是全球第一款获美国 FDA 批准的粪便 DNA 检测试剂盒,主要检测粪便中的 KRAS 突变、NDRG4 和 BMP3 基因甲基化。来自美国和加拿大 90 个临床中心、9 989 例有效数据的多中心临床试验数据表明, Cologuard™ 与 FIT 相比,具有更高的灵敏性 (92.3% vs. 73.8%),但其特异度略低 (86.6% vs. 94.9%)。值得一提的是 Cologuard™ 在检测晚期癌前病变方面具有更高的敏感度,可检出 42% 进展期腺瘤和有意义的锯齿状病变<sup>[13]</sup>,这一点在其他的前瞻性研究中也得到了证实<sup>[14]</sup>。在 2016 年美国预防服务工作组更新的 CRC 筛查指南中,首次将其纳入新版 CRC 筛查中<sup>[15]</sup>,之后被国际各大 CRC 筛查指南均引入其作为筛查指标,推荐 1~3 年筛查 1 次,但截至目前 Cologuard™ 尚无针对我国人群的研究数据。

在肿瘤的癌变机制中,抑癌基因启动子的异常甲基化是癌症发生的早期事件,因此特定基因位点的甲基化可作为重要的肿瘤早期筛查分子标志物。对于 CRC,研究者发现有些基因在肠道腺瘤阶段就发生甲基化水平的改变,SDC2 基因就是其中之一。SDC2 基因编码跨膜 (I 型) 硫酸肝素蛋白聚糖,参与细胞增殖、血管形成和细胞迁移等,在结肠间充质细胞中表达。研究人员发现结直肠肿瘤标本 SDC2 基因调控区甲基化水平显著高于配对的相邻非肿瘤组织,阳性率可达 92.9%~100%,且在肿瘤发生的早期阶段甚至腺瘤阶段就可检测出<sup>[16]</sup>。Niu 等<sup>[17]</sup>在分析 497 份粪便标本中甲基化 SDC2 的研究发现,在 CRC 患者中 SDC2 甲基化阳性率为 81.1%,特异度为 93.3%,腺瘤患者中阳性率为 58.2%。Han 等<sup>[18]</sup>的研究显示粪便 SDC2 甲基化检测 CRC (0~IV) 的总体敏感度为 90.2%,特异度为 90.2%;早期 (0~II) 的检测敏感度为 89.1% (114/128),晚期和非晚期腺瘤检测敏感度分别为 66.7% 和 24.4%。国内

一项多中心临床试验显示,人肠癌 SDC2 基因甲基化检测在特异度为 98% 的情况下,对于 I~IV 期 CRC 的检测敏感度为 83.8%,对临床可根治的 I~II 期 CRC 检测敏感度为 87%,对大于 1 公分的腺瘤检出敏感度达到 42.1%,与肠镜检查总符合率为 93.63%<sup>[19]</sup>。此外,该临床试验还进行了多病例类型标本的特异度评价和干扰物质试验,对临床试验中覆盖的各种主要病例类型的多种标本 (包括胃癌、食管癌、神经内分泌癌、前列腺癌、肝癌、肺癌和类风湿性关节炎标本等) 进行检测,结果显示 SDC2 基因甲基化对肠道癌前和肿瘤病变特异度良好;并且检测不受药物食物等干扰。目前国内已有人类肠癌 SDC2 基因甲基化检测试剂通过中国国家药品监督管理局三类体外诊断试剂注册认证,用于 CRC 的检测,在《中国早期结直肠癌筛查流程专家共识 (2019, 上海)》中也特别指出该检测的临床价值<sup>[20]</sup>。

2. 粪便微小 RNA 检测 (Fecal miRNA Test): miRNA 是一种非编码调控小 RNA,通过结合 3'-非翻译区或招募 RNA 诱导沉默复合物来调节 mRNA 的表达。miRNA 在细胞增殖、分化、凋亡等过程中起到重要的调控作用,与人类癌症发生发展也密切相关,多种癌症类型肿瘤的生长和转移均发现 miRNA 的参与。研究发现,多种疾病包括 CRC 都具有独特的 miRNA 谱<sup>[21-23]</sup>。

2012 年 Wu 等<sup>[24]</sup>初步探索了检测粪便 miRNA-92a 应用于诊断 CRC 及息肉的可行性及价值,在一项来自 88 例肠癌、57 例肠息肉和 101 名健康对照人群的单中心研究中发现,粪便 miR-92a 对 CRC 的检出敏感度为 71.6%,对息肉的检测敏感度为 56.1%,特异度为 73.3%,同时发现切除结肠肿瘤或进展期息肉后 miR-92a 水平明显降低。在我国开展的一项多中心临床研究中,纳入了 1 306 份临床标本,其中包括确诊为 CRC 的病例组 340 例,确诊为非 CRC 的 (食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、口腔癌、胃炎、肠炎、阑尾炎及消化性溃疡) 患者、大肠息肉、腺瘤患者以及正常人群的对照组 901 例,以及 CRC 术后患者 65 例。以肠镜检查为金标准,研究结果表明 miRNA-92a 含量检测结果对 CRC 的检测敏感度为 71.76%,特异度为 90.23%,总符合率为 85.17%,曲线下面积 (AUC 值) 0.87;对多种消化道癌症 (食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌和口腔癌) 和良性疾病 (胃炎、肠炎、阑尾炎和消化性溃疡) 的交叉反应评价中,miRNA-92a 检测可达到 92%~100% 的区分度。目前该产品已通过中国

国家药品监督管理局审批,用于临床对大肠癌的诊断。

粪便DNA及miRNAs在不同条件和温度下,在粪便中具有很好的稳定性和可提取性,使它们比不太稳定的生物标记物更理想,为CRC的早期诊断及治疗后监测提供了一种新的检测方法。但粪便中DNA中99.9%以上来自肠道菌群和食物,肿瘤细胞DNA极其痕量,miRNA在检测过程中也存在一定的降解风险,加之要实现定量检测,这些对优化粪便处理方法,改进核酸的提取和靶基因的捕获技术提出了非常高的要求,也对实验室条件和操作人员有较高的场地和技术要求。目前粪便基因检测试验成本还较高,同时尚缺乏足够的循证医学证据,还需要更多的临床验证。还需要指出的是,这些检测并不能够完全替代结肠镜检查,其检测结果为阳性的受试者仍需要结肠镜检查的进一步确认。

共识2:粪便基因检测无侵入性,敏感度高、特异度高,结果不受肿瘤所在位置的影响,对近端肠癌和远端肠癌都能够有效检出,并且腺瘤的检出率远高于粪便隐血试验,是具有前景的CRC癌前病变筛查方法。

## 二、基于血液的实验室筛查技术

血液标本是实验室最常见的生物标本之一,因其方便操作和存储并能相对广泛地反映身体的生理病理状况而被广泛应用。虽然粪便检测具有方便取材的优势,但多数人排斥粪便标本收集过程,而基于血液的CRC筛查技术则能弥补这一缺陷。目前临床实验室已有一些CRC监测和预后评估相关血液生物标志物得到应用,此外也有新的血液标志物逐渐引入临床。

### (一)肿瘤标志物

肿瘤标志物(tumor marker, TM)是肿瘤细胞自身产生或者宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质,是能够反映肿瘤发生、发展,或监测肿瘤对治疗反应的一类物质,它包括了蛋白质、酶(同工酶)和激素等。临床常用关于CRC的肿瘤标志物包括糖类抗原家族(carbohydrate antigens, CAs),主要有CA19-9、CA50、CA72-4、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等。

1. 癌胚抗原:CEA是一种血清糖蛋白,通常是在胎儿发育期间在肠组织中产生,出生前显著下降,健康成人血清CEA水平很低。CEA是一个应用广泛的广谱肿瘤标志物,能反映多种肿瘤的存在,但其敏感度不高,对肿瘤早期诊断作用不明显。

用于筛查早期CRC时(Dukes A and Dukes B),CEA的敏感度为36%,特异度为87%;对进展期CRC敏感度较高,对于Dukes C和Dukes D的敏感度分别是74%和83%;初诊时15%~40%的CRC患者CEA血清水平不升高<sup>[25]</sup>。CEA用于CRC的术后复发监测价值相对较高,但其作用仍有限,许多非肿瘤性疾病中,如:炎症性肠病、胰腺炎、慢性阻塞性肺疾病患者疾病,肝炎,肝硬化,甲状腺功能减退和大量吸烟者也可出现CEA升高<sup>[26]</sup>,CEA在CRC早期诊断的作用一直因其缺乏敏感度和器官特异度而存在争议。美国国家临床生物化学研究院(NACB)检验医学实践指南并未推荐CEA用于CRC的筛查,而是推荐用于术后监测、病情发展和预后的判断<sup>[27]</sup>。

2. CA19-9:CA19-9是一种高分子量抗原糖蛋白,它并非肿瘤特异度抗原,其生理水平也随基因型的不同而存在一定的差异,可用于胃癌、胰腺癌、结直肠癌、肝癌等实验室诊断。在一些良性疾病患者中,如肝炎、胆囊炎、肺炎、胰腺疾病等,当血液中CA19-9明显升高时,往往预示着疾病由良性发展为恶性。恶性肿瘤根治性手术后CA19-9血清水平降低,定期监测观察到血清CA19-9水平成倍升高则考虑疾病复发或进展。CA19-9不是CRC的特异性肿瘤标志物,敏感度低于CEA,用于CRC患者的预后判断价值也有限<sup>[28]</sup>,但同时评估CEA与CA19-9可增加诊断CRC敏感度<sup>[29]</sup>。目前临床上CA19-9主要与CEA联合检测来对CRC患者进行临床诊断、分期、术前判断预后及术后监测复发转移。

3. 人半胱氨酸蛋白酶抑制剂S(human cystatin 4, CST4):半胱氨酸蛋白酶抑制剂S(CST4)属于II型半胱氨酸蛋白酶家族,为可溶性分泌蛋白。正常情况下在唾液、泪液和精浆均有表达,血清中CST4表达含量较低。在胃和肠道肿瘤患者中,肿瘤细胞可大量分泌CST4蛋白,在肿瘤组织和患者血清中均检测到较高浓度CST4蛋白<sup>[30]</sup>。国内一项多中心研究的数据显示,CST4对结肠癌检出率为47.54%~62.5%,远高于CEA(17.65%~25.7%)和CA19-9(2.94%~16.39%),特异度超过80%,尤其对于I~II期的结肠癌标本,其阳性检出率可达45%以上。Dou等<sup>[31]</sup>采用ELISA检测方法,研究显示CST4对结肠癌的检出率为69.0%,特异度为83.6%。虽然数据报道CST4对肠癌检测性能良好,但是由于器官特异度比较差,不同研究数据差异性

比较大,还缺乏多中心的临床对照试验验证其临床诊断功效。

由于 CRC 的高度异质性,单个肿瘤标志物通常敏感度和(或)特异度不足,不太可能成为独立的诊断指标。有研究表明 CEA 与 CA19-9 联合检测可用于指导临床诊断,或与其他新型血浆标志物如 miRNA 等联合应用,灵敏性及特异度均优于单项指标<sup>[32-33]</sup>。

共识 3:大量循证医学证据肯定了肿瘤标志物用于诊断和监测预后的临床价值,但因为有限的特异度和敏感度,不建议将肿瘤标志物作为筛选工具。

## (二)血液 Septin9 基因甲基化检测

Septin9 基因属于抑癌基因,编码 GTP-结合蛋白,与染色体分离、DNA 修复、迁移、凋亡等细胞功能有关。2008 年 Lofton-Day 等证实结肠癌组织 Septin9 启动子存在不同程度甲基化,首次提出外周血甲基化 Septin9 可用于 CRC 早期筛查<sup>[34]</sup>。Church 团队对循环甲基化 Septin9 检测 CRC 诊断的价值进行了评估,在选定人群中 Septin9 的敏感度为 48.2%,特异度为 91.5%。其中 CRC I 期患者中,Septin9 甲基化的敏感度为 35.0%,II 期为 63%,III 期为 46.0%,IV 期为 77.4%;而对于晚期腺瘤,敏感度仅为 11.2%<sup>[35]</sup>。后续一些临床研究得到的数据并不一致,报道敏感度为 48.2%~95.6%,特异度为 80%~98.9%<sup>[5]</sup>。Nian 等<sup>[36]</sup>在 2017 年发表的纳入了 25 项研究的荟萃分析中得出 Septin9 检测 CRC 总敏感度为 72%,特异度为 92%。与 FIT 联合应用,可提高敏感度至 94%,但特异度降低至 68%。需要注意的是各研究数据均显示 Septin9 对 I 期 CRC 敏感度不高,均低于 50%,诊断腺瘤敏感度只有 9%~15%,说明该基因对于大肠癌早期及癌前病变的诊断价值有限。

Septin9 检测的优势在于其使用血液标本,患者接受度高。一项 CRC 筛查研究调查了患者使用结肠镜、无创粪便或血液筛查实验的意愿,在接受调查中有 63% 的受试者拒绝结肠镜检查,在拒绝结肠镜检查的有 97% 受试者接受了无创筛查试验,其中 83% 选择了 Septin9 血液试验,15% 选择粪便 FIT 试验。调查影响受试者选择的原因包括创伤性、取样便捷程度、耗时长短等,提示血液检测是受试者首选<sup>[37]</sup>。2016 年 4 月 Septin9 甲基化检测已被 FDA 批准为第一个 CRC 血液检测试剂,目前我国市场上也已有几家获得国家药品监督管理局认证的商

品化检测试剂盒。

共识 4:血液 Septin9 检测具有无创,取样方便,患者接受度高等优势,但其对早期 CRC 和晚期腺瘤的诊断灵敏性较低,单独使用在筛查癌前病变时价值有限。

## 其他共识性建议

### 一、筛查人群和起始年龄

建议 40~74 岁无特殊风险人群。美国、日本以及我国的 CRC 筛查通常建议对于普通风险人群起始于 50 岁。发达国家 CRC 中位发病年龄比中国迟 10 岁,在美国只有 7% 的患者年龄在 50 岁以下,2017 年统计数据表明美国有 58% 新发病例患者年龄超过 65 岁;而我国 CRC 发病年龄平均为 48.3 岁,且近年呈现出发病年龄前移的趋势。统计数据表明,无论男女 CRC 发病率都在 40 岁后陡然升高<sup>[1]</sup>。另一方面,44 岁以下的年轻患者诊断时进展期比例高于老年患者<sup>[38]</sup>。根据这些变化,2018 年美国癌症协会更新了 CRC 筛查指南建议,将筛查年龄从 50 岁提前至 45 岁<sup>[39]</sup>。在 2018 年发表的《中国结直肠癌肿瘤早诊筛查策略专家共识》中,我国学者也建议将 40~74 岁的一般人群作为结直肠癌的早诊筛查人群<sup>[40]</sup>,并且可以通过基于高风险因素的调查问卷分层出高风险人群,对于有明确遗传史、或其他高风险症状人群可适当降低筛查起始年龄。在筛查阶段发现腺瘤息肉等 CRC 癌前病变并进行干预,将可阻止 75% 以上 CRC 的发生。

### 二、粪便潜血试验选择

推荐定量 FIT 检测方法。前文已详细介绍了粪便潜血试验的原理及优缺点,比较 gFOBT 和 FIT 法,目前各临床研究数据均支持 FIT 更具推荐性。首先,FIT 法的敏感度和特异度均高于 gFOBT,在国家卫生健康委员会颁布的《便潜血 FOB 定性检测试剂注册申报资料指导原则》中规定化学法检测下限为 20  $\mu\text{g/ml}$ ,而免疫法为 0.2  $\mu\text{g/ml}$ 。Meklin 等<sup>[8]</sup>在纳入 31 篇研究的回顾性荟萃分析中使用了随机效应模型计算 gFOBT 和 FIT 筛查 CRC 的敏感度和特异度,研究结果也表明 FIT 的诊断效能明显优于 gFOBT,尤其对进展期腺瘤的检出敏感度是 gFOBT 的 2~3 倍,因此提倡在所有新实施的 CRC 筛查项目中仅使用 FIT。其次,由于 gFOBT 可能受多种因素影响,通常会要求重复采样;而 FIT 一次或二次采样对敏感度和特异度的影响不大,采样前也无需控

制饮食,因此人群依从性更高。在我国目前大便隐血胶体金试纸(定性FIT)已广泛应用于临床和CRC人群防治,自动定量大便隐血检测仪也逐渐应用于临床。由于定量FIT在诊断效能上明显优于定性FIT,在有条件的情况下,推荐筛查时使用定量FIT检测。

此外,各大CRC指南中虽然对Tf建议较少,但其优势是稳定性和敏感度均高于血红蛋白检测,可与FIT联合使用增加其诊断效能。例如一项日本学者提出的CRC筛查策略中,将定量FIT设置两个临界值,分别为10 μg Hb/g和20 μg Hb/g。>20 μg Hb/g的被检者直接进行结肠镜检查;10~20 μg Hb/g的受试者进行Tf测试,其中阳性者再进行结肠镜检查。这样的分层筛查增加了检测的敏感度和特异度,又减少了不必要的资源浪费,是个值得借鉴的大规模筛查策略,当然各国或各地区有必要根据地区人群发病率和成本效益比等来确认适宜的临界值。

### 三、筛查方案

结合前文介绍,各种CRC筛查方法各有其优势及局限性。本共识目的是让临床医师和患者知晓现有的有可靠证据支持的CRC筛查方法(表1),强调主要用于早期检出CRC及癌前病变的技术方法,强调预防和早诊。

人群筛查方案的制定应以早诊率,病死率为最终评价指标进行筛查效果评价,同时考虑当地经济

社会发展水平、可获得的医疗资源等因素进行卫生经济学等因素综合制定。2018年美国癌症协会CRC筛查指南也不再做筛查项目的优先级推荐。而我国人口众多,医疗资源配置不均衡,地区经济差异大,应充分考虑筛查手段的敏感度和特异度、筛查对象的依从性、医疗成本等因素,选择其中一种或几种筛查方法。而个人筛查者则更为灵活,受检者对测试的接受度是个重要的衡量因素,建议结合方法学的检测性能(敏感性和特异度)、筛查获益、受检者依从性、个人经济条件等考虑进行选择,使更多人愿意接受早诊筛查并从中获益。

执笔人:蔡贞(南方医科大学南方医院检验科),傅新晖(中山大学附属第六医院胃肠病学研究所),刘子杰(昆明医科大学第一附属医院医学检验科),李青原(南方医科大学南方医院消化科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

蔡贞(南方医科大学南方医院检验科),曹永彤(中日友好医院检验科),崔巍(中国医学科学院肿瘤医院检验科),陈鸣(西南医院检验科),陈葳(西安交通大学第一附属医院检验科),陈鑫苹(海南省人民医院检验科),丁海涛(内蒙古自治区人民医院检验科),杜鲁涛(山东大学第二医院检验医学中心),段勇(昆明医科大学第一附属医院检验科),段朝辉(中山大学孙逸仙纪念医院检验科),高春芳(第二军医大学附属东方肝胆外科医院检验科),关明(复旦大学附属华山医院检验科),郝晓柯(空军军医大学西京医院检验科),胡成进(解放军第九六〇医院实验诊断科),黄山(贵州省临床检验中心),姜艳芳(吉林大学第一医院基因诊断中心),刘子杰(昆明医科大学第一附属医院检验科),刘思德(南方

表1 结直肠癌无创实验室检测方法

结直肠癌无创实验室检测方法	标本类型	检测性能			检测成本	患者依从性	实验室操作	注意事项及备注
		敏感度	特异度	腺瘤检出敏感度				
粪便潜血实验								
化学法(FOBT)	粪便	++	+	+	+	++	+	检测前需根据要求控制摄入饮食种类和服用药物等,多次(2~3次)取样有助于增加检测准确性。
免疫法(FIT)	粪便	+++	++~+++	++~+++	+	++	+	建议使用定量FIT
粪便核酸检测								
SDC2甲基化	粪便	+++	+++	+++	+++	++	+++	检测前应避免服用大剂量黄连素;对息肉,腺瘤等早期病变检出率较高
miRNA-92a	粪便	++~+++	+++	++	+++	++	+++	
肿瘤标志物								
CEA检测	血液	+	+	—	++	+++	++	适用于病程监测
CA19-9检测	血液	+	+	—	++	+++	++	
血液								
CST4	血液	++	++	—	++	+++	++	对标本运输储存要求较高,要求采样后4h内处理
Septin9甲基化	血液	++~+++	++~+++	+	+++	+++	+++	

注:++~+++依次为,检测性能(低~高)、检测成本(便宜~较贵)、患者依从性(低~高)、实验室操作(简单~复杂);—为缺乏数据或暂不推荐

医科大学南方医院消化内科),李萍(湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心),李卓(西安医学院第一附属医院检验科),林锦骝(福建医科大学附属第一医院检验科),欧阳平(南方医科大学南方医院健康体检中心),任建平(山西省中医院检验科),邵建永(中山大学肿瘤医院病理科),沈佐君(中国科学技术大学附属第一医院科研处),史清海(新疆军区总医院),苏建荣(首都医科大学附属北京友谊医院检验科),孙自镛(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科),童永清(武汉大学人民医院检验医学中心),王成彬(解放军总医院医学检验中心),王方(西安交通大学第一附属医院检验科),王剑(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心),汪俊军(东部战区总医院检验科),魏超君(甘肃省人民医院临床研究与转化医学研究所),伍均(上海市第一人民医院检验医学中心),伍勇(中南大学湘雅三医院检验科),许斌(江苏省肿瘤医院省临检中心),徐国宾(北京大学肿瘤医院检验科),尹卫国(清远市人民医院检验医学部分子诊断中心);于农(上海交通大学附属新华医院苏州分院检验科),张义(山东大学齐鲁医院检验科),张新(新疆生产建设兵团医院检验科),张樱(解放军总医院医学检验中心),赵晓涛(北京大学人民医院),赵亮(南方医科大学南方医院病理科),周海舟(哈尔滨医科大学附属第一医院),郑磊(南方医科大学南方医院检验科),郑培杰(福建医科大学附属协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 刘晓雪, 宇传华, 周薇, 等. 中国近 30 年间结肠直肠癌死亡趋势分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3):177-183.
- [2] Fu X, Huang Y, Fan X, et al. Demographic trends and KRAS/BRAFV600E mutations in colorectal cancer patients of South China: A single-site report[J]. Int J Cancer, 2019, 144(9):2109-2117. DOI: 10.1002/ijc.31973.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [4] Chen H, Li N, Ren J, et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China[J]. Gut, 2019, 68(8): 1450-1457. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317124.
- [5] Song LL, Li YM. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests[J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(11):793-800. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i11.793.
- [6] Shapiro JA, Bobo JK, Church TR, et al. A Comparison of Fecal Immunochemical and High-Sensitivity Guaiac Tests for Colorectal Cancer Screening[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(11):1728-1735. DOI: 10.1038/ajg.2017.285.
- [7] Borges LV, Mattar R, Silva J, et al. Fecal occult blood: a comparison of chemical and immunochemical tests[J]. Arq Gastroenterol, 2018, 55(2): 128-132. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-22.
- [8] Meklin J, SyrjÄnen K, Eskelinen M. Fecal Occult Blood Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis of Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests[J]. Anticancer Res, 2020, 40(7):3591-3604. DOI: 10.21873/anticancer.14349.
- [9] Selby K, Levine EH, Doan C, et al. Effect of Sex, Age, and Positivity Threshold on Fecal Immunochemical Test Accuracy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2019, 157(6): 1494-1505. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.023.
- [10] Young GP, Symonds EL, Allison JE, et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(3):609-622. DOI: 10.1007/s10620-014-3445-3.
- [11] 范公忍, 周海峰, 刘军, 等. 3 种粪便隐血检测试剂在结肠癌筛查中的性能评价与比较[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(14): 1938-1940. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-4130. 2014.14.054.
- [12] Ratto C, Flamini G, Sofo L, et al. Detection of oncogene mutation from neoplastic colonic cells exfoliated in feces [J]. Dis Colon Rectum, 1996, 39(11): 1238-1244. DOI: 10.1007/BF02055116.
- [13] Bosch L, Melotte V, Mongera S, et al. Multitarget Stool DNA Test Performance in an Average-Risk Colorectal Cancer Screening Population[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(12): 1909-1918. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000445.
- [14] Bosch L, Melotte V, Mongera S, et al. Multitarget Stool DNA Test Performance in an Average-Risk Colorectal Cancer Screening Population[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(12): 1909-1918. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000445.
- [15] Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Depression in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. JAMA, 2016, 315(4): 380-387. DOI: 10.1001/jama.2015.18392.
- [16] Oh T, Kim N, Moon Y, et al. Genome-wide identification and validation of a novel methylation biomarker, SDC2, for blood-based detection of colorectal cancer[J]. J Mol Diagn, 2013, 15(4): 498-507. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.004.
- [17] Niu F, Wen J, Fu X, et al. Stool DNA Test of Methylated Syndecan-2 for the Early Detection of Colorectal Neoplasia[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(9):1411-1419. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0153.
- [18] Han YD, Oh TJ, Chung TH, et al. Early detection of colorectal cancer based on presence of methylated syndecan-2 (SDC2) in stool DNA[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1):51. DOI: 10.1186/s13148-019-0642-0.
- [19] Wang J, Liu S, Wang H, et al. Robust performance of a novel stool DNA test of methylated SDC2 for colorectal cancer detection: a multicenter clinical study[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 162. DOI: 10.1186/s13148-020-00954-x.
- [20] 国家消化系统疾病临床医学研究中心[上海, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 中国早期结肠直肠癌筛查流程专家共识意见(2019, 上海)[J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(5): 376-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2019.05.002.
- [21] Ren A, Dong Y, Tsoi H, et al. Detection of miRNA as non-invasive biomarkers of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(2):2810-2823. DOI: 10.3390/ijms16022810.
- [22] Xuan Y, Yang H, Zhao L, et al. MicroRNAs in colorectal

- cancer: small molecules with big functions[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2):89-105. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.051.
- [23] Larrea E, Sole C, Manterola L, et al. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5). DOI: 10.3390/ijms17050627.
- [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. DOI: 10.1136/gut.2011.239236.
- [25] Kahi CJ, Anderson JC, Rex DK. Screening and surveillance for colorectal cancer: state of the art[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(3): 335-350. DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.002.
- [26] McKeown E, Nelson DW, Johnson EK, et al. Current approaches and challenges for monitoring treatment response in colon and rectal cancer[J]. *J Cancer*, 2014, 5(1):31-43. DOI: 10.7150/jca.7987.
- [27] Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(12): e11-79. DOI: 10.1373/clinchem.2008.105601.
- [28] Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review[J]. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35 (Pt 3): 364-370. DOI: 10.1177/000456329803500304.
- [29] Attallah AM, El-Far M, Ibrahim AR, et al. Clinical value of a diagnostic score for colon cancer based on serum CEA, CA19-9, cytokeratin-1 and mucin-1[J]. *Br J Biomed Sci*, 2018, 75(3): 122-127. DOI: 10.1080/09674845.2018.1456309.
- [30] Kos J, Krasovec M, Cimerman N, et al. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(2):505-511.
- [31] Dou Y, Lv Y, Zhou X, et al. Antibody-sandwich ELISA analysis of a novel blood biomarker of CST4 in gastrointestinal cancers[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1743-1756. DOI: 10.2147/OTTS149204.
- [32] Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(3):494-501. DOI: 10.7150/jca.21562.
- [33] Pesta M, Kucera R, Topolcan O, et al. Plasma microRNA Levels Combined with CEA and CA19-9 in the Follow-Up of Colorectal Cancer Patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6). DOI: 10.3390/cancers11060864.
- [34] Lofton-Day C, Model F, Devos T, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(2): 414-423. DOI: 10.1373/clinchem.2007.095992.
- [35] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304149.
- [36] Nian J, Sun X, Ming S, et al. Diagnostic Accuracy of Methylated SEPT9 for Blood-based Colorectal Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(1): e216. DOI: 10.1038/ctg.2016.66.
- [37] Adler A, Geiger S, Keil A, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 183. DOI: 10.1186/1471-230X-14-183.
- [38] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.
- [39] Wolf A, Fontham E, 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. DOI: 10.3322/caac.21457.
- [40] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制订专家组. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(10):1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.