

中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020,北京)



扫一扫下载指南原文

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

摘要:结直肠癌是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一,造成了严重的社会负担。大量研究和实践表明,结直肠癌筛查与早诊早治是降低人群结直肠癌死亡率的有效措施。参考国际指南制定标准制定符合我国国情的结直肠癌筛查与早诊早治指南势在必行。本指南由国家癌症中心发起,联合多学科专家,采用世界卫生组织推荐的指南制定原则和方法,针对结直肠癌筛查与早诊早治相关专业人员所关注的13个临床问题,给出了详细的循证推荐,旨在规范结直肠癌筛查与早诊早治实践,提升我国结直肠癌防控效果。

关键词:结直肠癌;筛查;早诊早治;指南;中国

中图分类号:R735.3;R730.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)01-0001-28
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A001

China Guideline for the Screening, Early Detection and Early Treatment of Colorectal Cancer (2020, Beijing)

National Cancer Center, China, Expert Group of the Development of China Guideline for the Screening, Early Detection and Early Treatment of Colorectal Cancer

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a major malignancy threatening the health of people in China, which also leads to heavy social burden. A large number of researches and practices have demonstrated that screening and early detection are effective in reducing the mortality of CRC. It is therefore imperative to design guidelines for the screening, early detection and early treatment of CRC that are in line with national conditions of China based on international guideline development standard. In 2020, under the leadership of the National Cancer Center of China, a multidisciplinary guideline development group was established. The development of the guideline follows the principles and methods recommended by the World Health Organization. The guideline provides detailed recommendations for thirteen key clinical questions to which the professionals who are involved in screening, early detection and early treatment of colorectal cancer paid close attention. The guideline is intended to serve as a tool for professionals providing best decision-making on screening, early detection and early treatment of CRC and to enhance the effectiveness of CRC prevention and control in China.

Key words: colorectal cancer; screening; early diagnosis and early treatment; guideline; China

一、引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一,造成了严重的社会负担。根据国家癌症中心公布的最新数据^[1],2015年中国结直肠癌新发病例38.76万例,占全部恶性肿瘤发病的9.87%;由结直肠癌导致的死亡病例

18.71万例,占全部恶性肿瘤死亡的8.01%。如何有效地降低我国结直肠癌疾病负担是亟待解决的重大公共卫生问题。

结直肠癌的发生发展大多遵循“腺瘤—癌”序列,从癌前病变进展到癌一般需要5~10年的时间,为疾病的早期诊断和临床干预提供了重要时间窗口^[2]。此外,结直肠癌的预后与诊断分期紧密相关。I期结直肠癌的5年相对生存率为90%,而发生远处转移的IV期结直肠癌5年相对生存率仅为14%^[3]。大量的

收稿日期:2020-12-30

通信作者:赫捷, E-mail: hejie@cicams.ac.cn

研究和实践已经表明结直肠癌筛查和早诊早治可以有效降低结直肠癌的死亡率^[4-5]。我国的结直肠癌筛查起步于 20 世纪 70 年代结直肠癌高发发现场（如浙江省嘉善县和海宁市）的防治工作。近 10 年来,随着我国结直肠癌负担不断增加,国家和地方开始逐步推进公共卫生服务项目,在更多的地区逐步开展了人群结直肠癌筛查项目,取得了较好的社会效益。

随着人群结直肠癌筛查项目的广泛开展,规范结直肠癌筛查与早诊早治技术和实施方案对保证结直肠癌防控效果至关重要。若干学术团体已经发布了一系列专家共识意见^[6-7],但目前我国仍缺乏基于循证医学证据的结直肠癌筛查与早诊早治指南。因此,国家癌症中心成立了中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组,联合肿瘤学、消化内科学、内镜学、外科学、病理学、临床检验学、流行病学、循证医学、卫生经济学和卫生管理学等多学科专家,基于世界卫生组织推荐的指南制定原则和方法,制定了本指南,以期为我国结直肠癌筛查与早诊早治的规范开展提供参考,提升我国结直肠癌防控效果。

二、指南形成方法

1.指南发起机构与专家组成员:本指南制定由国家癌症中心发起。指南制定启动时间为 2020 年 4 月 9 日,定稿时间为 2020 年 12 月 28 日。

2.指南工作组:本指南成立了多学科工作组,主要涵盖了肿瘤学、消化内科学、内镜学、外科学、病理学、临床检验学、流行病学、循证医学、卫生经济学和卫生管理学等学科专家。证据的检索和评价由国家癌症中心、北京大学医学部、广东省第二人民医院、浙江省肿瘤医院和中山大学附属第六医院合作完成。所有工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南直接的经济利益冲突。

3.指南使用者与应用的目标人群:本指南供肿瘤科医师、消化内科医师以及从事癌症筛查与早诊早治工作的专业技术人员使用。指南的推荐意见应用目标人群为有意愿或适宜接受结直肠癌筛查的

受检者。

4.临床问题的遴选和确定:通过系统检索结直肠癌筛查领域已发表的指南和系统综述,以及对结直肠癌筛查领域部分专家的访谈,工作组初步拟定了 8 大类的关键问题框架,涵盖 21 个临床问题,以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行调研和评分。收集汇总两轮共计 143 人次(第一轮 83 人次、第二轮 60 人次)的专家函评反馈,最终遴选出本指南拟解决的 13 个关键问题。

5.证据的检索:指南制定工作组成立了证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键临床问题,按照人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)原则对其进行多源中文和英文数据库检索,具体检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、Google Scholar、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献服务系统。此外,也对结直肠癌筛查与早诊早治相关综述的参考文献进行滚雪球检索。证据检索截止日期为 2020 年 7 月 6 日。

6.证据的评价与分级:证据检索与评价小组对于纳入的随机对照试验研究采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1 标准进行评价^[8];对于纳入的队列研究采用纽卡斯尔—渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale)进行评价^[9];对于诊断准确性研究采用 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)进行评价^[10];对于病例系列研究采用英国国立临床优化研究所(National Institute for Clinical Excellence)的评价工具进行评价^[11]。评价过程由两人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

项目	内 容
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有较大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

见进行分级^[12],见表1。

7.推荐意见的形成:专家组基于证据评价小组提供的国内外证据,同时考虑我国筛查目标人群的偏好和价值观、干预措施的成本和利弊后,初步拟定了结直肠癌筛查与早诊早治关键问题的推荐意见,于2020年11月进行了一轮面对面评议和一轮德尔菲推荐意见调查,共收集到75人次的专家意见反馈,于2020年11月至2020年12月对推荐意见进行了进一步修改,达成共识。

8.指南的更新:计划在3年内按照国际指南更新要求的方法对本指南的推荐意见进行更新。

三、关键问题及推荐意见

(一)流行病学

临床问题1:我国结直肠癌发病率、死亡率和生存率情况

- ◆ 我国结直肠癌负担较重,是导致因癌症死亡的主要原因之一
- ◆ 我国结直肠癌发病率呈上升趋势,并呈现出地区、性别和年龄差异
- ◆ 我国结直肠癌死亡率呈上升趋势,并呈现出地区、性别和年龄差异
- ◆ 我国结直肠癌5年相对生存率近年来有所升高

2015年中国结直肠癌新发病例38.8万例,其中男性22.5万例,女性16.3万例,占全部恶性肿瘤发病的9.9%。全国结直肠癌发病率(粗率)为28.2/10万,其中男性发病率(32.0/10万)高于女性(24.3/10万)^[1]。分地域来看,城市结直肠癌发病率(33.5/10万)高于农村地区(21.4/10万)。从东、中、西三大经济地区来看,结直肠癌的发病率也存在着较大差异,其中东部地区的结直肠癌发病率最高(33.9/10万),中部结直肠癌发病率(24.8/10万)和西部(24.8/10万)相当^[13]。结直肠癌发病率在25岁之前处于较低水平,25岁之后快速上升,80~84岁组达到高峰。男性和女性年龄别发病率变化趋势基本相同,均在80~84岁组达到高峰,发病率峰值分别为212.7/10万和153.8/10万。

2015年中国结直肠癌死亡病例18.7万例,其中男性11.0万例,女性7.8万例,占全部恶性肿瘤死亡

的8.0%。全国结直肠癌死亡率(粗率)为13.6/10万,其中男性死亡率(15.6/10万)高于女性(11.6/10万)^[1]。分地域来看,城市结直肠癌死亡率(16.1/10万)高于农村地区(10.5/10万)。从东、中、西三大经济地区来看,结直肠癌的死亡率也存在着较大差异,其中东部地区的死亡率最高(15.7/10万),中部和西部的死亡率差异不大,分别为12.5/10万和12.2/10万^[13]。结直肠癌死亡率在30岁之前处于较低水平,30岁之后快速增长,85岁后达到高峰。男性和女性年龄别死亡率变化趋势基本相同,死亡率峰值分别为211.9/10万和139.4/10万^[14]。

2000—2014年我国的结直肠发病率和死亡率均呈现上升趋势^[15-16]。在结直肠癌发病率方面,2000—2014年间城市地区男性和女性的年增长率分别为1.9%和0.7%,而农村地区相应年增长率分别为5.3%和4.5%;在结直肠癌死亡率方面,2000—2014年间整体的年增长率为0.9%,其中男性年增长率(1.3%)高于女性(0.2%),农村地区年增长率(2.6%)高于城市地区(0.5%)^[17]。

2003—2015年全国17个肿瘤登记地区的数据显示,结直肠癌5年合计相对生存率从47.2%(95%CI:46.1%~48.3%)升高至56.9%(95%CI:56.2%~57.5%)。男性和女性2012—2015年结直肠癌5年相对生存率分别为56.3%和57.7%。城市地区和农村地区2012—2015年结直肠癌5年相对生存率分别为59.3%和52.6%^[18]。上海市和浙江省嘉善县等长江中下游地区是我国结直肠癌高发地区,其结直肠癌生存率也呈逐渐升高趋势。上海市结直肠癌患者5年相对生存率为70.9%,接近发达国家水平^[19]。浙江省嘉善县结直肠癌5年相对生存率也由1993年的31.82%上升至2012年的56.61%^[20]。结直肠癌生存率的改善可能与我国初级医疗卫生服务可及性的改善、筛查与早期诊断技术的发展以及治疗技术的提高有关。然而,我国的结直肠癌生存率与美国等发达国家仍存在着一定的差距^[21]。2009—2015年美国结直肠癌5年生存率为64.0%,其中早期患者的5年生存率达到90.0%^[3]。

临床问题2:结直肠癌相关危险因素和保护因素
危险因素

- ◆ 结直肠癌家族史是结直肠癌的危险因素

- ◆ 炎症性肠病是结直肠癌的危险因素
- ◆ 红肉和加工肉类摄入是结直肠癌的危险因素
- ◆ 糖尿病是结直肠癌的危险因素
- ◆ 肥胖是结直肠癌的危险因素
- ◆ 吸烟是结直肠癌的危险因素
- ◆ 大量饮酒是结直肠癌的危险因素

保护因素

- ◆ 服用阿司匹林是结直肠癌的保护因素
- ◆ 膳食纤维、全谷物、乳制品的摄入是结直肠癌的保护因素
- ◆ 合理的体育锻炼是结直肠癌的保护因素

结直肠癌的病因尚不明确,但大量的研究证据表明结直肠癌的发生发展是由遗传、环境和生活方式等多方面因素共同作用的结果。目前研究已确立的危险因素如下:

(1)结直肠癌家族史:结直肠癌家族史与结直肠癌发病风险增高有关^[22-27]。对63项研究共928万人的荟萃分析(Meta analysis, 以下简称为“Meta分析”)^[25]发现,一级亲属患结直肠癌的人群,其发病风险是普通人群的1.76倍。此外,Roos等^[26]对42项病例对照研究和20项队列研究进行Meta分析,发现家族史对结直肠癌发病风险的效应亦会受到患病亲属数目的影响。我国的一项队列研究共纳入73 358名女性,平均随访时间达7年,结果表明一级亲属患结直肠癌的女性发病风险是普通人群风险的2.07倍^[28]。

(2)炎症性肠病:炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,与结直肠癌发病风险增高有关^[29-33]。Lutgens等^[33]开展的一项Meta分析纳入9项研究,结果表明炎症性肠病患者的结直肠癌发病风险是一般人群的1.7倍(95%CI:1.2~2.2)。Jess等^[31]开展的一项Meta分析纳入了8项研究,结果表明溃疡性结肠炎患者的结直肠癌发病风险是普通人群的2.4倍(95%CI:2.1~2.7)。

(3)红肉和加工肉类摄入:红肉和加工肉类摄入与结直肠癌发病风险增高有关^[34-36]。世界癌症研究基金会(World Cancer Research Fund, WCRF)和美国癌症研究所(American Institute for Cancer Research, AICR)于2018年发布了第三版《饮食、营养、身体活动与癌症预防全球报告》(以下简称“2018年

WCRF/AICR报告”)^[35],指出了红肉和加工肉类摄入与结直肠癌发病存在剂量反应关系,其中,加工肉类每日摄入量每增加50g,红肉每日摄入量每增加100g,结直肠癌发病风险分别增加16%[RR(relative risk)=1.16,95%CI:1.08~1.26]和12%(RR=1.12,95%CI:1.00~1.25)。Han等^[37]对加工肉类和红肉摄入与结直肠癌的发病风险进行Meta分析发现,加工肉类摄入量每周减少3份(每份50g)可以降低7%的结直肠癌发病风险(RR=0.93,95%CI:0.89~0.95),但红肉摄入量每周减少3份(每份120g)并未降低结直肠癌发病风险。这提示了日常生活中限制红肉摄入对结直肠癌的预防效果可能有限。此外,Carr等^[38]对不同类型的红肉摄入与结直肠癌发病风险进行Meta分析发现,摄入较多的牛肉(RR=1.11,95%CI:1.01~1.22)和羊肉(RR=1.24,95%CI:1.08~1.44)会增加结直肠癌发病风险,但未发现猪肉摄入与结直肠癌发病风险的相关性有统计学意义。来自东亚人群的证据亦支持红肉和加工肉类摄入是结直肠癌的危险因素。一项Meta分析^[39]纳入了日本的6项队列研究和13项病例对照研究,研究结果表明,与摄入量最低组相比,加工肉类摄入量最高组的RR为1.17(95%CI:1.02~1.35),红肉摄入量最高组的RR为1.16(95%CI:1.00~1.34)。

(4)糖尿病:糖尿病患者的结直肠癌发病风险增高^[40-50]。Yuhara等^[40]的Meta分析发现,糖尿病患者的结肠癌和直肠癌发病风险分别是健康人群的1.38倍(RR=1.38,95%CI:1.26~1.51)和1.20倍(RR=1.20,95%CI:1.09~1.31)。此外,对16项队列研究的Meta分析发现^[47],糖尿病前期亦会增加结直肠癌发病风险(RR=1.15,95%CI:1.06~1.23)。Chen等^[49]综合分析了来自东亚和南亚地区的19个队列的个体数据,发现糖尿病患者结直肠癌发病风险增加41%[HR(hazard ratio)=1.41,95%CI:1.26~1.57]。中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank,CKB)纳入50万人群进行随访^[50],虽未发现自报糖尿病史与结直肠癌发病的相关性,但发现经现场体检查出的糖尿病人群结直肠癌发病风险较一般人群增加了44%(HR=1.44,95%CI:1.18~1.77)。

(5)肥胖:肥胖者的结直肠癌发病风险增高^[51-55]。根据2018年WCRF/AICR报告,体质指数(body mass index,BMI)每增加5kg/m²,结直肠癌发病风险

增加 5%(RR=1.05,95%CI:1.03~1.07),并且结肠癌(RR=1.07,95%CI:1.05~1.09)较直肠癌(RR=1.02,95%CI:1.01~1.04)的发病风险升高更多^[35,56];腰围每增加 10cm,结直肠癌发病风险增加 2%(RR=1.02,95%CI:1.01~1.03)^[35,56]。来自中国慢性病前瞻性研究的 50 万中国人群数据表明腰围每增加 1 个标准差,结直肠癌发病风险增加 16%(HR=1.16,95%CI:1.11~1.22)^[57]。

(6)吸烟:吸烟者的结直肠癌发病风险增高^[58-62]。Botteri 等^[58]对 26 项研究进行 Meta 分析发现,与不吸烟者相比,吸烟者的结直肠癌发病风险 RR 为 1.18(95%CI:1.11~1.25)。此外,吸烟对结直肠癌发病风险的影响呈现剂量反应关系,吸烟量每增加 10 支/d,结直肠癌发病风险升高 7.8%(RR=1.08,95%CI:5.7%~10.0%)。我国的一项前瞻性队列研究^[63]共纳入 59 503 名男性,发现与吸烟者相比,不吸烟或戒烟不少于 10 年者对结直肠癌发病风险的 HR 为 0.83(95%CI:0.70~0.98)。目前的研究对于吸烟与不同部位结直肠癌发病风险的关联强度结果不尽相同。有研究^[58,60,62]提示吸烟对直肠癌发病风险的影响可能强于对结肠癌的影响。Botteri 等的 Meta 分析^[58]发现直肠癌与吸烟的相关性(RR=1.25,95%CI:1.14~1.38)强于结肠癌(RR=1.12,95%CI:1.04~1.21)。

(7)大量饮酒:大量饮酒可能是结直肠癌的危险因素。McNabb 等^[64]综合分析了来自 5 项病例对照研究和 11 项巢式病例对照研究的数据,发现与偶尔饮酒或不饮酒相比,少量饮酒(每天少于 28g)不会增加结直肠癌风险,大量饮酒(每天大于 36g)者的结直肠癌发病风险比值比(odds ratio,OR)为 1.25(95%CI:1.11~1.40)。另有一篇纳入了 16 项队列研究的 Meta 分析^[65]得到了类似的结论。此外,2018 年 WCRF/AICR 报告^[35]纳入了 10 项研究,报告了乙醇摄入量与结直肠癌发病风险的剂量反应关系,即每日饮酒量每增加 10g,结直肠癌发病风险增加 7%(RR=1.07,95%CI:1.05~1.08),进一步证实了上述观点。然而在中国人群中,饮酒与结直肠癌发病风险的相关性尚存争议。我国的一项队列研究^[63]共纳入 59 503 名男性,中位随访时间为 9 年,发现与每周饮酒大于 14 杯的人群相比,每周饮酒量不高于 14 杯的人群的结直肠癌发病风险降低 25%(HR=

0.75,95%CI:0.60~0.93)。另有一项在我国开展的病例对照研究(纳入了 310 例结直肠癌患者和 620 名健康对照)^[66],发现与从不饮酒者相比,每周饮酒量不低于 21 杯人群的结直肠癌发病风险增加 1.18 倍(OR=2.18,95%CI:1.16~3.66)。然而,Chen 等^[67]开展的队列研究对 64 100 人进行了 10 年随访,未发现每日饮酒者与从不饮酒者的结直肠癌发病风险有明显差异。一项 Meta 分析^[68]纳入了我国 10 项病例对照研究,亦未发现饮酒对结直肠癌发病风险的影响。

此外,研究也证实保持良好的生活方式可以降低结直肠癌发病风险。一些可能会降低结直肠癌发病风险的因素如下:

(1)阿司匹林:现有的研究支持阿司匹林可降低结直肠癌的发病风险^[69-73]。一项以结直肠癌为主要结局的随机对照试验^[74]报告了服用阿司匹林可降低 26%结直肠癌发病风险(HR=0.74,95%CI:0.56~0.97),但该预防效果在 10 年后才开始显现。Bosetti 等^[70]对 45 项观察性研究进行 Meta 分析,发现规律服用阿司匹林可以降低 27%的结直肠癌发病风险(RR=0.73,95%CI:0.69~0.78)。此外,该预防效果随阿司匹林服用剂量的增加而增强,每天服用 100mg、325mg 和 500mg 阿司匹林,分别可以降低 13%(RR=0.87,95%CI:0.80~0.94)、36%(RR=0.64,95%CI:0.94~0.82)和 50%(RR=0.50,95%CI:0.34~0.74)的风险。另有一项网状 Meta 分析^[72]表明服用阿司匹林对结直肠癌的预防效果不亚于软式乙状结肠镜检查以及粪便潜血试验。来自中国人群的证据同样证实了服用阿司匹林是结直肠癌的保护性因素。我国的一项前瞻性研究^[75],对 204 170 名阿司匹林服用者和 408 339 名非使用者进行了 10 年的随访,发现与非使用者相比,阿司匹林服用者的结直肠癌发病风险降低(RR=0.71,95%CI:0.67~0.75)。但考虑阿司匹林服用会导致胃肠道出血等并发症的风险,对于阿司匹林在结直肠癌一级预防中的应用仍需要在专业医师指导下进行。

(2)膳食纤维、全谷物、乳制品的摄入:现有研究证据表明膳食纤维、全谷物、乳制品的摄入可降低结直肠癌发病风险^[76-79]。WCRF/AICR 2018 年报告指出^[35],每日膳食纤维摄入量每增加 10g,结直肠癌发病风险降低 9%(RR=0.91,95%CI:0.88~0.94)^[35,80]。我国的一项病例对照研究^[81]纳入了 1944 例结直肠

癌患者和 2027 例对照,亦发现膳食纤维对结直肠癌具有保护作用 (OR=0.47,95%CI:0.39~0.58)。2018 年 WCRF/AICR 报告^[35]对 6 项研究进行剂量反应关系的 Meta 分析发现,全谷物每日摄入量每增加 90g,结直肠癌发病风险降低 17%(RR=0.83,95%CI:0.78~0.89)。另有对 10 项研究进行剂量反应关系 Meta 分析发现^[34],全谷物每日摄入量每增加 30g,结直肠癌发病风险降低 5%(RR=0.95,95%CI:0.93~0.97)。2018 年 WCRF/AICR 报告中^[35]对 10 项研究进行剂量反应关系的 Meta 分析发现,乳制品每日摄入量每增加 400g,结直肠癌发病风险降低 13%(RR=0.87,95%CI:0.83~0.90)。另一篇剂量反应关系的 Meta 分析^[34]亦得到了类似的结论。2019 年的一篇 Meta 分析^[82]纳入 19 项研究,分析了发酵乳制品摄入对结直肠癌风险的影响,发现与低摄入组相比,高摄入组的结直肠癌发病风险比值比降低 12%(OR=0.88,95%CI:0.84~0.93)。来自中国人群的证据亦支持乳制品摄入是结直肠癌发病的保护性因素。我国的一项病例对照研究^[83]纳入 2380 例结直肠癌患者和 2389 名对照,发现乳制品摄入与结直肠癌发病风险呈负相关(OR=0.32,95%CI:0.27~0.39)。

(3)合理的体育锻炼:合理的体育锻炼可降低结直肠癌的发病风险。Moore 等^[84]综合分析了 12 个欧美人群队列的数据,共纳入 144 万人,发现与休闲时间体力活动水平处在后 10%的人群相比,前 10%人群的结肠癌发病风险降低了 16%(HR=0.84,95%CI:0.77~0.91),直肠癌发病 HR 为 0.87 (95%CI:0.80~0.95)。之后发表的 Meta 分析^[85-86]亦报道了体力活动是结直肠癌的保护性因素。2018 年 WCRF/AICR 报告^[35]分别纳入 6、12、9 项研究对体力活动与结直肠癌、结肠癌、直肠癌的关系进行 Meta 分析,同样发现与总体体力活动水平较低组相比,较高组的结直肠癌 (RR=0.81,95%CI:0.69~0.95) 与结肠癌 (RR=0.80,95%CI:0.72~0.88) 发病风险降低,却未发现直肠癌发病风险有差异。我国一项前瞻性队列研究^[63]纳入了 59 503 名男性,发现与其他人群相比,每周进行中高强度体力活动不低于 150min 的人群的结直肠癌发病风险有所降低但无统计学差异。一项纳入 61 321 名新加坡华人的队列研究^[87]发现,与不进行高强度体力活动人群相比,每周进行不小于半小时高强度体力活动可降低 15%结直肠癌发病

风险(HR=0.85,95%CI:0.74~0.99),而每周进行不小于半小时中等强度体力活动的人群未见获益。

(二)结局和定义

临床问题 3: 筛查相关结直肠癌病变病理分型和病理分期

- ◆ 结直肠癌的组织学分型包括:1)腺癌,非特殊型;2)特殊类型,锯齿状腺癌、腺瘤样腺癌、微乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、髓样癌、腺鳞癌、未分化癌;非特殊型,癌伴有肉瘤样成分。
- ◆ 根据 AJCC TNM 分期系统(第八版),结直肠癌病理分期分为 0 期、I 期、II 期、III 期和 IV 期。

结直肠癌的组织学分型主要参考世界卫生组织(World Health Organization,WHO) 消化系统肿瘤分类(2019 年版)^[88]。

结直肠癌病理分期系统推荐应用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)第 8 版^[89]。细化定义如下:

(1)原发肿瘤(T):T_x,原发肿瘤无法评价;T₀,无原发肿瘤证据;T_{is},原位癌,黏膜内癌(侵犯黏膜固有层,未穿透黏膜肌层);T₁,肿瘤侵犯黏膜下层,未侵犯固有肌层;T₂,肿瘤侵犯固有肌层;T₃,肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层,或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织;T_{4a},肿瘤穿透腹膜脏层;T_{4b},肿瘤直接侵犯或粘连于其他器官或结构。

(2)区域淋巴结(N):N_x,区域淋巴结无法评价;N₀,无区域淋巴结转移;N₁,有 1~3 枚区域淋巴结转移;N_{1a},有 1 枚区域淋巴结转移;N_{1b},有 2~3 枚区域淋巴结转移;N_{1c},浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠/直肠周围组织内有肿瘤种植(tumor deposit,TD),无区域淋巴结转移;N₂,有 4 枚以上区域淋巴结转移;N_{2a},4~6 枚区域淋巴结转移;N_{2b},7 枚及更多区域淋巴结转移。

(3)远处转移(M):M₀,无远处转移;M₁,有远处转移;M_{1a},转移至一个部位或器官,无腹膜转移;M_{1b},转移至两个或更多部位或器官,无腹膜转移;M_{1c} 仅转移至腹膜表面或伴其他部位或器官的转移。

具体 AJCC TNM 分期(第 8 版)定义规则见表 2。

临床问题 4: 结直肠癌早期癌和癌前病变定义

- ◆ 结直肠早期癌指癌细胞局限于黏膜固有层以内

表 2 AJCC TNM 分期对应表(第 8 版)

TNM 分期	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
II A	T ₃	N ₀	M ₀
II B	T _{4a}	N ₀	M ₀
II C	T _{4b}	N ₀	M ₀
III A	T ₁₋₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₁	N _{2a}	M ₀
III B	T _{3-4a}	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₂₋₃	N _{2a}	M ₀
	T ₁₋₂	N _{2b}	M ₀
III C	T _{4a}	N _{2a}	M ₀
	T _{3-4a}	N _{2b}	M ₀
	T _{4b}	N ₁₋₂	M ₀
IV A	任何 T	任何 N	M _{1a}
IV B	任何 T	任何 N	M _{1b}
IV C	任何 T	任何 N	M _{1c}

或穿透结直肠黏膜肌层浸润至黏膜下层,但未累及固有肌层

- ◆ 结直肠癌前病变包括腺瘤性息肉、锯齿状息肉及息肉病(腺瘤性息肉病以及非腺瘤性息肉病)

结直肠癌早期癌和癌前病变定义主要参考来源包括《WHO 消化系统肿瘤分类(2019 年版)》《中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识》《中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)》等多部国内外指南及专家共识^[88,90-93]。

临床问题 5: 结直肠癌筛查不良结局事件

- ◆ 筛查的危害是指与未筛查相比,个人或群体在参与筛查过程中产生的任何负面效应
- ◆ 过度诊断癌症是指个体通过参加筛查被诊断为癌症,但如果个体未进行筛查,则癌症就终生不会被发现的情况
- ◆ 间期癌指在常规筛查间隔之间被诊断出的癌症

结直肠癌筛查不良结局事件主要参考国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的结直肠癌筛查手册^[94],具体包括:

(1) 筛查的危害: 筛查的危害是指与未筛查相比,个人或群体在参与筛查过程中产生的任何负面效应。对筛查危害的评估不仅要量化危害的发生频

率,还要量化其严重程度。筛查的危害在随机对照试验和筛查项目中可能存在差异。筛查的危害可根据危害的类型(如生理影响、心理影响、经济压力以及时间/机会成本)和危害产生的环节(如筛查过程、筛查技术本身、监测以及阳性筛查结果的管理)进行分类。筛查过程的危害包括:因被邀请参加筛查或等待筛查结果而产生的焦虑,以及对自身不良生活方式或寻求健康行为的焦虑。筛查技术本身的危害包括:从阴性筛查结果(无论是真阴性还是假阴性)得到的保证可能会导致患者忽视自身出现的症状,从而延迟就医,导致间期癌的延迟诊断和可能的死亡;粪便潜血试验不会对身体造成伤害,内窥镜检查的危害包括疼痛、对肠道的物理损伤、住院治疗和手术修复等。监测及阳性筛查结果管理相关的危害包括检查和治疗造成的身体伤害和心理伤害。

(2) 过度诊断: 筛查的过度诊断是指个体通过参加筛查被诊断为癌症,但如果个体未进行筛查,则癌症在个体死亡前不会被发现的情况。病理级别越低,患者在诊断癌症时的预期寿命越短,就越有可能是过度诊断的癌症。过度诊断带来的危害主要包括将个体诊断为癌症患者所带来的心理负担以及因癌症治疗的所引发的不良反应,通常定义的过度诊断有三种危害:①将个体诊断为癌症患者(引起焦虑等心理问题);②治疗所导致的直接副作用;③因癌症诊断所带来的长期后果,如密切复查等。

(3) 间期癌: 间期癌指在常规筛查间隔之间被诊断出的癌症。对于大多数筛查来说,间期癌的发生率取决于筛查间隔。间隔越短,发生间期癌的概率越小。尽管间期癌被认为是筛查的一种危害,但目前专家学者更倾向于认为间期癌是由于筛查技术灵敏度不够(不可避免)所造成筛查获益的损失。

(三) 人群风险分类

临床问题 6: 一般风险人群定义

- ◆ 推荐意见:不具有以下风险因素者,可被定义为“一般风险人群”:
 - (1) 一级亲属具有结直肠癌病史(包括非遗传性结直肠癌家族史和遗传性结直肠癌家族史);
 - (2) 本人具有结直肠癌病史;
 - (3) 本人具有肠道腺瘤病史;
 - (4) 本人患有 8~10 年长期不愈的炎症性肠病;

(5)本人粪便潜血试验阳性。
(强推荐, GRADE 证据分级: 中)

一般风险人群 (average-risk population) 指患癌风险处于平均或者较低水平的人群。目前关于一般风险人群的定义在全球各国家所制定的结直肠癌筛查指南或共识中的标准具有一定的差异。国外指南中对一般风险人群定义汇总详见表 3。大多数指南均把有无结直肠癌家族史作为判定风险程度的一个重要指标。例如, 美国胃肠病学院^[95] (American College of Gastroenterology) 和美国结直肠癌多学会工作组^[96] (U.S. Multi-Society Task Force, USMSTF) 均将无结直肠肿瘤家族史者划分为一般风险人群, 但欧

洲结直肠癌筛查指南工作组^[97] (European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group) 认为有结直肠癌家族史但未表现为遗传综合征的个体也应看作一般风险人群。本人具有结直肠癌史、肠道腺瘤史、或患有长期不愈的炎症性肠病的患者其结直肠癌发病风险增高, 世界胃肠病学组织^[98] (World Gastroenterology Organization)、美国医师学会^[99] (American College of Physicians)、美国预防服务工作组^[100] (US Preventive Services Task Force, USPSTF) 和美国国立综合癌症网络^[101] (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 也将这一指标纳入人群风险判定过程。此外, 为对个体结直肠癌发病风险进行更精确及个性化估计, 亚太工作组^[102] (Asia Pa-

表 3 国外指南中对一般风险人群定义汇总

提出组织/机构	时间	适用人群	一般风险人群定义
世界胃肠病学组织 ^[98]	2007	全球	不具以下风险因素的人群: • 结直肠癌家族性风险 (包括非遗传性结直肠癌家族史和遗传性结直肠癌家族史) • 个人炎症性肠病史 • 个人腺瘤或息肉史 • 个人结直肠癌患病史
美国胃肠病学会 ^[95]	2009	美国	无结直肠肿瘤家族史者
欧洲结直肠癌筛查指南工作组 ^[97]	2012	欧洲	有结直肠癌家族史但未表现为遗传综合征的个体
韩国结直肠癌多学会工作组 ^[104]	2012	韩国	符合以下条件的人群: • 无个人结直肠癌病史 • 无结直肠癌可疑的临床体征和症状 • 无结肠癌高危家族史 • 成年人
亚太工作组 ^[102]	2014	亚洲	亚太风险评分为 0 或 1 的个体
西班牙肿瘤医学协会 ^[105]	2014	西班牙	50 岁及以上, 且无额外风险因素的人群
美国医师学会 ^[99]	2015	美国	不具以下风险因素的人群: • 具结直肠癌家族史 • 长期患有炎症性肠病 • 具遗传性综合征, 如家族性腺瘤性息肉病 • 结直肠癌史 • 腺瘤性息肉史
加拿大卫生预防保健工作组 ^[106]	2016	加拿大	50 岁及以上的非结直肠癌高危人群
美国预防服务工作组 ^[100]	2016	美国	不具以下风险因素的人群: • 家族遗传病 (如林奇综合征或家族性腺瘤性息肉病) • 炎症性肠病史 • 个人腺瘤性息肉史 • 个人结直肠癌疾病史
美国结直肠癌多学会工作组 ^[96]	2017	美国	无结直肠癌家族史者
美国国立综合癌症网络 ^[101]	2018	美国	符合以下条件的人群: • 年龄为 50 岁及以上 • 无腺瘤、无柄锯齿状息肉史 • 无结直肠癌病史 • 无炎症性肠病史 • 无结直肠癌家族史

cific Working Group)开发了一套亚太区结直肠癌风险评分,综合了年龄、性别、家族史及吸烟情况并对每个因素赋予一定的权重,将得分为1分及以下的个体定义为一般风险。较于国外指南给出的定义,国内现有结直肠癌筛查专家共识中对于结直肠癌风险人群的判定更为复杂,增加了个体疾病史和结直肠癌可疑临床症状或体征的限定,并将粪便潜血试验与基于高危因素的问卷调查结果相结合来确定一般风险人群^[103]。

临床问题 7: 散发性结直肠癌高危人群定义

- ◆ 推荐意见 7.1: 散发性结直肠癌高危人群的定义,应综合个体年龄、性别、体质指数等基本信息,结直肠癌家族史、肠息肉等疾病史以及吸烟、饮酒等多种危险因素来进行综合判定(强推荐, GRADE 证据分级: 中)
- ◆ 推荐意见 7.2: 为提高风险预测效能,可结合粪便潜血试验和其他实验室检查结果,并结合适用人群实际情况,考虑纳入风险等级较高的其他因素,以最终确定结直肠癌高危人群的判定标准(强推荐, GRADE 证据分级: 低)

基于结直肠癌相关危险因素构建风险评估模

型,有效识别结直肠癌高危人群,对提高人群筛查效果和效率具有重要意义。目前国内外学者开发了大量结直肠癌风险评估模型,其中最常被纳入模型的风险因素主要包括年龄、性别、一级亲属结直肠癌家族史、BMI 和吸烟史等,然而大多数模型对于结直肠肿瘤的预测能力较为有限,表现为受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristics curve) 为 0.61~0.70。本证据检索与评价小组初步选择性地汇总了既往已发表的结直肠癌风险评估模型,详见表 4。

既往国内结直肠癌筛查专家共识提出并推荐亚太结直肠癌风险评分、结直肠癌筛查高危因素量化问卷以及伺机筛查风险问卷等用于结直肠癌风险评估,提高筛查参与率,浓缩高危风险人群,指导筛查方法选择。Chen 等^[107]通过开展人群随机对照试验研究,结果提示基于亚太结直肠癌风险评分所形成的个体化筛查方案可以保证较高的筛查参与率,且检出率优于传统的免疫法粪便潜血试验 (fecal immunochemical test, FIT) 筛查。从人群转化应用角度来看,目前仍缺乏对结直肠癌风险评估模型的大样本前瞻性研究证据。因此,本指南对散发性结直肠癌高危人群判定标准不做具体推荐,但相关定义可以纳入本指南推荐的相关危险因素指标。

表 4 国内外主要结直肠癌风险评估模型汇总

参考文献	时间	国家	结局	评分条目/计分原则	AUC	验证方式
> 北美地区						
Imperiale et al. (2003) ^[108]	1995—2001	美国	PCN	(1) 年龄(岁)(<55:0; 55~59:1; 60~64:2; ≥65:3) (2) 性别(男:1; 女:0) (3) 远端结直肠肿瘤诊断结果(无息肉:0; 炎性息肉:1; 管状腺瘤<1 cm:2; 进展期腺瘤或结直肠癌:3)	未报告	2b
Lin et al. (2006) ^[109]	2001—2004	美国	ACN	(1) 年龄(岁)(<55:0; 55~59:1; 60~64:2; ≥64:3) (2) 性别(男:1; 女:0) (3) 家族史(无:0; 仅二级亲属患 CRC:1; 一级亲属患 CRC:2)	未报告	2a
Driver et al. (2007) ^[110]	1982—2002	美国	CRC	(1) 年龄(岁)(50~59:2; 60~69:4; ≥70:6) (2) 吸烟史(是:1; 否:0), (3) 饮酒史(是:1; 否:0) (4) BMI(kg/m ²)(<25:0; 25~29.9:1; ≥30:2)	模型开发: AUC=0.70 模型验证: AUC=0.69	1b
Imperiale et al. (2015) ^[111]	2004—2011	美国	ACN	(1) 年龄(岁)(<55:0; 55~59:1; 60~64:2; 65~69:3; ≥70:4) (2) 性别(男:1; 女:0) (3) 家族史(一级亲属患 CRC:1; 其他:0) (4) 吸烟史(包年)(0:0; >0 至<30:2; ≥30:4) (5) 腰围(小:0; 中等:1; 大:2)	模型开发: AUC=0.72 模型验证: AUC=0.71	2a
Schroy III et al. (2015) ^[112]	2005—2012	美国	ACN	(1) 年龄(岁)(50~59:1; 60~69:2; 70~79:3) (2) 人种及性别(其他:0; 黑人男性:1; 白人男性:2) (3) 吸烟史(年)(从不或<20:0; ≥20:3) (4) 酒精摄入(次/d)(从不或<2:0; ≥2:2) (5) 身高(m)(男:≤1.78:0; >1.78:1; 女:≤1.70:0; >1.70:1)	模型验证: AUC=0.69 (0.66~0.72)	1b

(续)表4 国内外主要结直肠癌风险评估模型汇总

参考文献	时间	国家	结局	评分条目/计分原则	AUC	验证方式
> 欧洲地区						
Betes et al. (2003) ^[113]	1988—1998	西班牙	CRC	(1)年龄(岁)(≤50:0;51~60:1;61~70:2;71~80:3;>80:4) (2)性别(男:2;女:0) (3)BMI(kg/m ²)(≤25:0;25~35:1;>35:2)	AUC=0.65	1a
Tao et al. (2014) ^[114]	模型开发: 2005—2009 模型验证: 2005—2011	德国	ACN	(1)年龄(乘以6) (2)性别(男:104;女:0) (3)患CRC的一级亲属数量(乘以35) (4)吸烟史(包年)(乘以1) (5)饮酒史(g/d)(乘以1) (6)红肉消耗(>1次/d)(是:乘以47;否:0) (7)经常使用非甾体类抗炎药(每星期至少2次,每次至少1年)(是:减去31;否:0) (8)结肠镜检查史(是:减去147;否:0) (9)息肉史(是:187;否:0)	模型开发: AUC=0.67 模型验证: AUC=0.66	3
Tao et al. (2014) ^[114]	模型开发: 2005—2009 模型验证: 2005—2011	德国	CRC	同上	模型开发: AUC=0.71 模型验证: AUC=0.68	3
Kaminski et al. (2014) ^[115]	2007—2007	波兰	ACN	(1)年龄(岁)(40~49:0;50~54:1;55~59:2;60~66:3) (2)性别(男:1;女:0) (3)CRC家族史(一级亲属≥60岁:1;一级亲属<60岁:2;二级亲属:2) (4)吸烟史(包年)(从不或<10:0;≥10:1) (5)BMI(kg/m ²)(<30:0;≥30:1)	模型开发: AUC=0.64 模型验证: AUC=0.62	2a
> 亚洲地区(除中国)						
Yeoh et al. (2011) ^[116]	模型开发: 2004 模型验证: 2006—2007	亚洲地区	ACN	(1)年龄(岁)(<50:0;50~69:2;≥70:3) (2)性别(男:1;女:0) (3)一级亲属CRC家族史(有:2;无:0) (4)吸烟史(现在或过去吸烟:1;从不:0)	模型开发: AUC=0.66 (0.58~0.74) 模型验证: AUC=0.64 (0.57~0.71)	3
Sung et al. (2015) ^[102]	未报告	亚洲地区	ACN	(1)年龄(岁)(40~49:0;50~59:1;≥60:2) (2)性别(男:1;女:0) (3)一级亲属CRC家族史(有:1;无:0) (4)吸烟史(现在或过去吸烟:1;否:0) (5)BMI(kg/m ²)(<23:0;≥23:1)	未报告	2a
Wong et al. (2020) ^[117]	未报告	亚洲地区	PCN	(1)年龄(岁)(≤60:0;61~70:3;≥70:4), (2)吸烟(不吸烟:0;现在或过去吸烟:2) (3)一级亲属患CRC家族史(有:2;无:0) (4)直肠远端肿瘤(正常/增生性息肉/非进展期腺瘤<4mm:0;非进展期腺瘤5~9mm:2;进展期肿瘤:7)	AUC=0.74 (0.68~0.79)	2a
Yang et al. (2017) ^[118]	2003—2012	韩国	ACN	(1)年龄(岁)(<50:0;50~59:5;60~69:8;≥70:11) (2)性别(男:2;女:0) (3)吸烟(现在吸烟:1;不吸烟:0) (4)CRC家族史(有:1;无:0) (5)BMI(kg/m ²)(≥25:1;<25:0) (6)空腹血糖(mg/dl)(≥100或糖尿病:1;<100:0) (7)低密度脂蛋白(mg/dl)(≥100:1;<100:0) (8)癌胚抗原(ng/ml)(<5:0;≥5~<10:4;≥10:10)	模型验证: AUC=0.73 (0.71~0.75)	2a
Park et al. (2019) ^[119]	2013—2017	韩国	ACN	(1)年龄(岁)(50岁起每增加一岁计1分) (2)吸烟史(既往吸烟:10;现在吸烟:20) (3)粪便血红蛋白浓度fHb(ng Hb/ml)(fHb的平方根乘2) (4)性别(男性:5;女性:0) (5)糖尿病史(有:2;无:0)	模型验证: AUC=0.75 (0.73~0.78)	1a

(续)表 4 国内外主要结直肠癌风险评估模型汇总

参考文献	时间	国家	结局	评分条目/计分原则	AUC	验证方式
Park et al. (2019) ^[119]	2013—2017	韩国	CRC	(1)年龄(50岁起每增加一岁计1分) (2)粪血红蛋白浓度 fHb(ng Hb/ml)(fHb 的平方根乘 4)	AUC =0.90 (0.86~0.93)	1a
Sekiguchi et al. (2018) ^[120]	2004—2013	日本	ACN	(1)年龄(岁)(40~49:0;50~59:2;60~69:3;>69:3.5) (2)性别(男:1;女:0) (3)一级亲属患 CRC 家族史(无:0;仅 1 个:1;2 个及以上:2) (4)BMI(kg/m ²)(≤22.5:0;>22.5:0.5) (5)吸烟(包年)(≤18.5:0;>18.5:1)	模型开发及验证: AUC=0.70 (0.67~0.73)	1b
> 中国地区						
Meng et al. (2009) ^[121]	2006—2008	中国	CRC	年龄为 40~74 岁且至少符合以下一项的个体: (1)粪便潜血试验结果阳性 (2)一级亲属患 CRC (3)个人有癌症或肠道息肉病史 (4)符合 2 个及以上下述条目:(a)慢性腹泻;(b)慢性便秘;(c)黏液和带血的粪便;(d)阑尾炎或阑尾切除手术史;(e)慢性胆囊炎或胆囊切除手术史;(f)精神创伤史	未报告	1a
Cai et al. (2012) ^[122]	2006—2008	中国	ACN	(1)年龄(岁)(40~49:0;50~59:1;60~69:2;>69:3) (2)性别(男:2;女:0) (3)吸烟(包年)(0~20:0;>20:2) (4)糖尿病(无:0;有:1) (5)绿色蔬菜(偶尔:1;经常:0) (6)腌制食物(偶尔:0;经常:2) (7)油炸食物(偶尔:0;经常:1) (8)白肉(偶尔:2;经常:0)	模型开发: AUC=0.74 (0.70~0.78) 模型验证: AUC=0.74 (0.70~0.78)	2a & 3
Wong et al. (2014) ^[123]	2008—2012	中国香港	CRC	(1)年龄(岁)(50~55:0;56~70:1) (2)性别(男:1;女:0) (3)一级亲属 CRC 家族史(无:0;有:1) (4)吸烟史(不吸烟:0;现在或过去吸烟:1) (5)BMI(kg/m ²)(<25:0;≥25:1) (6)糖尿病史(无:0;有:1)	模型开发: AUC=0.62 模型验证: AUC=0.62	2a
Sung et al. (2017) ^[124]	2008—2012	中国香港	ACN	(1)年龄(岁)(50~54:0;55~64:1;65~70:2) (2)性别(男:1;女:0) (3)一级亲属 CRC 家族史(无:0;有:1) (4)吸烟史(不吸烟:0;现在或过去吸烟:1) (5)BMI(kg/m ²)(<23:0;≥23:1)	模型验证: AUC=0.65 (0.61~0.69)	2a

注:结局:近端结直肠肿瘤:proximal colorectal neoplasia,PCN;进展期结直肠肿瘤:advanced colorectal neoplasm,ACN;结直肠癌:colorectal cancer,CRC
验证方式:1a,仅模型开发;1b,模型开发与模型验证(重抽样);2a,模型开发与模型验证(随机分裂样本);2b,模型开发与模型验证(非随机分裂样本);3,模型开发与模型验证(独立样本)

临床问题 8:遗传性结直肠癌高危人群定义

- ◆ 推荐意见 8.1:遗传性结直肠癌包括非息肉病性结直肠癌和息肉病性结直肠癌综合征(强推荐,GRADE 证据分级:高)
- ◆ 推荐意见 8.2:非息肉病性结直肠癌包括林奇综合征(Lynch Syndrome)和家族性结直肠癌 X 型林奇样综合征(强推荐,GRADE 证据分级:高)
- ◆ 推荐意见 8.3:息肉病性结直肠癌综合征包括家族性腺瘤性息肉病、*MUTYH* 基因相关息肉

病、遗传性色素沉着消化道息肉病综合征(Peutz-Jeghers综合征)、幼年性息肉综合征、锯齿状息肉病综合征等(强推荐,GRADE 证据分级:高)

遗传性结直肠癌主要分为两类,第一类为非息肉病性结直肠癌,包括林奇综合征(Lynch Syndrome)和家族性结直肠癌 X 型林奇样综合征;第二类是息肉病性结直肠癌综合征,包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis,FAP)、*MU-*

TYH 基因相关息肉病 (*MUTYH*-associated polyposis)、遗传性色素沉着消化道息肉病综合征 (Peutz-Jeghers Syndrome, PJS)、幼年性息肉综合征 (Juvenile Polyposis Syndrome, JPS) 和锯齿状息肉病综合征 (Serrated Polyposis Syndrome, SPS) 等^[94,125-130]。详细定义如下:

林奇综合征是一种常染色体显性遗传肿瘤综合征,可引起结直肠及其他部位发生肿瘤,其风险高于正常人群。林奇综合征约占所有结直肠癌患者的 2%~4%,是最常见的遗传性结直肠癌综合征。目前已证实的相关致病基因为错配修复基因 (mismatch repair, MMR) 家族中的 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 和 *EPCAM* 基因。

家族性结直肠癌 X 型林奇样综合征指符合阿姆斯特丹 (Amsterdam) 标准,但是肿瘤组织呈微卫星稳定 (microsatellite stable) 或未检测到 *MMR* 基因胚系突变的患者。

家族性腺瘤性息肉病是 *APC* 基因胚系突变引起的常染色体显性遗传病,约占所有结直肠癌的 1%,包括经典型家族性腺瘤性息肉病 (classical FAP) 和衰减型家族性腺瘤性息肉病 (attenuated FAP)。

MUTYH 基因相关息肉病是由 *MUTYH* 双等位基因突变引起,同时 *APC* 基因突变检测阴性,肠道表型有典型的多发性腺瘤样息肉 (其息肉类型也可以是增生性或无蒂锯齿状息肉) 或无伴发肠道息肉的结直肠癌。

遗传性色素沉着消化道息肉病综合征是一种由 *LKB1* (即 *STK11*) 基因胚系突变引起的、以特定部位皮肤黏膜色素斑和胃肠道多发错构瘤息肉为特征的常染色体显性遗传病。

幼年性息肉综合征是一种由 *BMPRI1A* 或 *SMAD4* 基因突变引起的、以胃肠道 (主要是结直肠) 多发幼

年性息肉为特征的常染色体显性遗传的疾病。

锯齿状息肉病综合征是一种以结肠内多发和 (或) 较大的锯齿状息肉为临床特征的遗传病,锯齿状病变中存在 *KRAS* 和 (或) *BRAF* 基因体细胞突变,但核心突变基因尚不明确。

具体的遗传性结直肠癌分类信息见表 5。

(四) 筛查起止年龄

临床问题 9: 一般人群筛查起止年龄推荐

- ◆ 推荐意见 9.1: 推荐一般人群 40 岁起接受结直肠癌风险评估 (弱推荐, GRADE 证据分级: 低), 推荐评估为中低风险的人群在 50~75 岁接受结直肠癌筛查 (强推荐, GRADE 证据分级: 中), 推荐评估结果为高风险的人群在 40~75 岁起接受结直肠癌筛查 (强推荐, GRADE 证据分级: 中)
- ◆ 推荐意见 9.2: 如 1 个及以上一级亲属罹患结直肠癌, 推荐接受结直肠癌筛查的起始年龄为 40 岁或比一级亲属中最年轻患者提前 10 岁 (弱推荐, GRADE 证据分级: 中)

本证据检索与评价小组于 2020 年开展了系统评价,共纳入了 94 项评价结直肠癌筛查有效性的研究,包括 38 个随机对照研究和 56 个队列研究,其中研究人群的年龄分布情况如下: 年龄下限区间为 <40 岁、40~50 岁、≥50 岁分别占 3.3%、19.7% 和 77.0%; 年龄上限区间为 <70 岁和 70~75 岁分别占 39.3% 和 60.7%。目前 USPSTF (美国预防服务工作组)、USMSTF (美国结直肠癌多学科工作组) 以及加拿大卫生保健预防工作组 (Canadian Task Force on Preventive Health Care) 等团体公布的结直肠癌筛查指南均将 50~74 岁作为一般风险人群的筛查年龄^[96,100,131]。基

表 5 遗传性结直肠癌分类

类别	名称	突变基因
非息肉病综合征	林奇综合征	<i>MMR</i> 基因家族 (<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> 和 <i>PMS2</i>), <i>EPCAM</i> 基因
	家族性结直肠癌 X 型	尚不清楚
腺瘤性息肉病综合征	家族性腺瘤性息肉病	<i>APC</i>
	<i>MUTYH</i> 相关息肉病	<i>MUTYH</i>
非腺瘤性息肉病综合征	PJS	<i>STK11</i>
	JPS	<i>BMPRI1A</i> 和 <i>SMAD4</i>
	SPS	尚不清楚

注: PJS: 遗传性色素沉着消化道息肉病综合征; JPS: 幼年性息肉综合征; SPS: 锯齿状息肉病综合征

于更新的微观模拟模型研究证据,2018年美国癌症协会将一般风险人群的筛查起始年龄降低到45岁^[132]。2010年欧盟结直肠癌筛查指南推荐的最佳年龄范围应在55岁至64岁之间,且应在74岁之后停止^[97]。2015年亚太结直肠癌筛查共识推荐一般风险人群应在50~75岁时接受结直肠癌筛查^[102]。中国人群结直肠癌发病率自40岁开始上升,并在50岁起呈现显著上升趋势^[14]。考虑到我国实际国情,建议40岁起接受结直肠癌风险评估,对于评估结果为高风险人群建议在40岁起接受结直肠癌筛查;对于评估为中低风险人群建议在50岁起接受结直肠癌筛查。考虑到筛查获益以及预期寿命,对75岁以上人群是否继续进行筛查尚存争议。因此,暂不推荐对75岁以上人群进行筛查。

临床问题 10:遗传性结直肠癌高危人群的筛查起止年龄推荐

- ◆ 推荐意见 10.1: *MLH1/MSH2* 突变引起的林奇综合征的高危人群接受结肠镜筛查的起始年龄为20~25岁或比家族中最年轻患者发病年龄提前2~5年(强推荐, GRADE 证据分级:低)
- ◆ 推荐意见 10.2: *MSH6/PMS2* 突变引起的林奇综合征的高危人群接受结肠镜筛查的起始年龄为30~35岁或比家族中最年轻患者发病年龄提前2~5年(强推荐, GRADE 证据分级:低)
- ◆ 推荐意见 10.3: 家族性结直肠癌 X 型林奇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(强推荐, GRADE 证据分级:低)
- ◆ 推荐意见 10.4: 典型 FAP 家系中的高危人群从10~11岁开始接受结肠镜筛查,每1~2年做1次结肠镜,并且持续终生(强推荐, GRADE 证据分级:低)
- ◆ 推荐意见 10.5: 轻型 FAP 家系的高危人群应从18~20岁开始,每2年做1次结肠镜,并且持续终生(强推荐, GRADE 证据分级:低)
- ◆ 推荐意见 10.6: *MUTYH* 基因相关息肉病的高危人群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(强推荐, GRADE 证据分级:低)

- ◆ 推荐意见 10.7: 遗传性色素沉着消化道息肉病综合征(Peutz-Jeghers 综合征)的高危人群从18~20岁开始接受结肠镜筛查(强推荐, GRADE 证据分级:低)

- ◆ 推荐意见 10.8: 幼年性息肉综合征的高危人群从15岁开始接受结肠镜筛查(强推荐, GRADE 证据分级:低)

- ◆ 推荐意见 10.9: 锯齿状息肉病综合征的高危人群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(强推荐, GRADE 证据分级:低)

林奇综合征是遗传性结直肠癌最常见的综合征, 占所有结直肠癌的2%~3%^[133]。林奇综合征患者患结直肠癌的风险为8.7%~61.0%, 其中 *MLH1*、*MSH2* 突变携带者的患癌风险(33%~61%)相比 *MSH6*、*PMS2* 突变携带者更高(8.7%~44.0%)^[133-135]。因此多项指南推荐 *MLH1*、*MSH2* 突变携带者从20~25岁开始接受结肠镜随访或比家族中最年轻患者发病年龄提前2~5年; 而推荐 *MSH6*、*PMS2* 突变携带者从25~30岁开始接受结肠镜随访或比家族中最年轻患者发病年龄提前2~5年^[136-138]。家族性结直肠癌 X 型患者患结直肠癌的风险低于林奇综合征, 其标化发病率比分别为2.3 (95%CI: 1.7~3.0) 和6.1 (95%CI: 5.2~7.2), 且发病年龄晚10岁左右^[139]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)推荐家族性结直肠癌 X 型患者起始筛查年龄为40岁或比家族中最年轻患者发病年龄提前10年^[136]; 美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)推荐起始筛查年龄比家族中最年轻患者发病年龄提前10年^[127]。

腺瘤息肉综合征包括典型家族性腺瘤性息肉病、轻表型 FAP 和 *MUTYH* 基因相关息肉病。FAP 是以位于5q21位点的 *APC* 基因胚系突变为特征的常染色体显性遗传病, 发生率占所有结直肠癌病例的1%^[140]。典型 FAP 患者多从青少年到青年时期开始发病, 到50岁时患结直肠癌风险近乎100%; 轻表型 FAP 患者是典型 FAP 的一种变种, 患结直肠癌的年龄晚于 FAP^[139,141]。因此 NCCN、ASCO、ESMO 均推荐典型 FAP 患者从10~11岁、轻表型 FAP 患者

从 18~20 岁开始接受结肠镜检查^[136-137]。*MUTYH* 相关息肉病是常染色体隐性遗传病, 平均发病年龄为 50 岁左右, 因此多数指南推荐 *MUTYH* 相关息肉病患者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^[136-137]。另外, NCCN、ESMO 对其他息肉性综合征患者推荐了起始筛查年龄: 遗传性色素沉着消化道息肉病综合征 (Peutz-Jeghers 综合征) 为 18~20 岁, 幼年性息肉综合征患者为 15 岁, 锯齿状息肉病综合征患者为 40 或 45 岁^[136-137]。目前我国关于遗传性结直肠癌高危人群相关的研究证据较少。

(五) 筛查和早期诊断方法

临床问题 11: 结直肠癌筛查和早期诊断工具选择及其准确性、有效性和安全性

- ◆ 推荐意见 11.1: 结肠镜是结直肠癌筛查的金标准 (强推荐, GRADE 证据分级: 高)
- ◆ 推荐意见 11.2: FIT 适用于结直肠癌筛查, 其对结直肠癌诊断灵敏度较高, 但对癌前病变灵敏度有限 (强推荐, GRADE 证据分级: 中)
- ◆ 推荐意见 11.3: 乙状结肠镜可用于结直肠癌筛查, 其对远端结直肠癌的灵敏度、特异度均较高 (弱推荐, GRADE 证据分级: 中)
- ◆ 推荐意见 11.4: 结肠 CT 成像技术在特定条件下可用于结直肠癌筛查, 对结直肠癌和癌前病变具有一定的筛检能力 (弱推荐, GRADE 证据分级: 低)
- ◆ 推荐意见 11.5: 多靶点粪便 FIT-DNA 检测在特定条件下可用于结直肠癌筛查, 其对结直肠癌和癌前病变具有一定的筛检能力 (弱推荐, GRADE 证据分级: 低)

结肠镜: 在当前的研究和临床实践中, 结肠镜是结直肠癌筛查普遍应用的金标准。内镜医师在可视镜头下可以完整地检视整个结直肠的情况, 对于发现的可疑病变可以取组织活检进一步明确病理诊断。本证据检索与评价小组于 2020 年开展了系统评价, 对结肠镜筛查在降低人群结直肠癌发病率和死亡率中的效果进行评价, 共纳入 5 篇队列研究。分析结果表明, 与未筛查相比, 结肠镜筛查可以降低

56% 的发病风险 (RR=0.44, 95%CI: 0.22~0.88) 以及 57% 的死亡风险 (RR=0.43, 95%CI: 0.35~0.53)。在安全性上, 本证据检索与评价小组于 2020 年开展了系统评价, 共纳入 52 个报告了出血发生率病例系列研究, Meta 分析结果表明, 结肠镜筛查导致出血的发生率 (每 10 000) 为 22.44 (95%CI: 19.30~26.34); 共纳入了 60 个报告了穿孔发生率病例系列研究, 因结肠镜筛查导致穿孔的发生率 (每 10 000) 为 6.43 (95%CI: 5.30~7.79); 共纳入了 28 个因筛查并发症死亡发生率病例系列研究, Meta 分析结果表明, 因结肠镜筛查并发症导致死亡的发生率 (每 10 000) 为 0.83 (95%CI: 0.45~1.56)。尽管结肠镜筛查是结直肠癌筛查的金标准, 但由于检查具有侵入性且需要充分的肠道准备, 在人群组织性筛查中, 我国人群结肠镜筛查的参与率依然欠佳^[142-143], 如何进一步提升居民的结肠镜筛查参与率是未来需要解决的关键问题。

高质量的结肠镜检查是保证筛查效果的关键。目前较为公认的高质量结肠镜检查标准包括: ①良好的肠道准备率应 >85%。目前已有多种肠道准备评分量表, 例如波士顿量表和 Ottawa 量表等^[144-145]。很多研究表明, 受试者肠道准备一般和较好时, 结肠镜检查的腺瘤检出率显著高于肠道准备不充分者^[146-147]。在结肠镜检查报告中, 必须描述肠道准备状况。②盲肠插镜率 >95%。完整完成全结肠镜检查对保证结肠镜检查质量具有重要意义。有研究表明盲肠插镜率高于 95% 的内镜医师, 其受检者的间期癌发病率显著低于盲肠插镜率低于 80% 的内镜医师所治疗的患者^[148]; ③退镜时间应至少保证 6min。既往研究表明, 与平均退镜时间 <6min 的内镜医师相比, 退镜时间 >6min 者的腺瘤检出率显著提高, 而中位退镜时间为 9min 的内镜医师的腺瘤检出率最高^[149]。鉴于我国国情, 筛查时结肠镜检查退镜时间应该保证在 6min 以上; ④腺瘤检出率应该 >20%, 其中男性 >25%, 女性 >15%。腺瘤检出率是评价结肠镜检查质量的重要指标。国外研究表明, 腺瘤检出率每增加 1%, 相应的间期癌发病率将降低 3%^[150]。以上标准来源于美国多学会结肠镜质量控制推荐意见^[151]。但由于目前我国 40 岁以上一般风险人群中筛查性结肠镜检查的腺瘤检出率研究报道较少, 且我国结肠肿瘤的发病率和患病率均低于美国, 对于是否需

要调低推荐界值仍需要进一步的研究证据。

免疫法粪便隐血试验 (FIT): FIT 的主要技术原理是通过特异性的抗体检测粪便标本中的人体血红蛋白,进而提示可能的肠道病变。FIT 阳性者需要进行结肠镜检查以明确诊断。尽管随机对照研究证据已表明传统的愈创木脂粪便潜血试验 (guaiac-based fecal occult blood test, gFOBT) 可以降低 9%~22% 结直肠癌死亡率,但由于其对结直肠癌和癌前病变的灵敏度低且受饮食和药物影响,目前 FIT 已经取代 gFOBT 作为主要的粪便潜血检测技术^[4,152]。本证据检索与评价小组系统评估了 FIT 对比金标准 (病变诊断结果以结肠镜和病理检查为金标准或来自癌症登记系统) 结直肠癌和癌前病变的诊断准确性,共纳入 40 篇符合纳入排除标准的已发表文献,经 Meta 分析合并后, FIT 筛检结直肠癌的灵敏度为 0.83 (95%CI:0.76~0.88), 特异性为 0.90 (95%CI:0.87~0.92), ROC 曲线下面积为 0.93 (95%CI:0.91~0.95); FIT 筛检癌前病变的灵敏度为 0.36 (95%CI:0.28~0.45); 特异性为 0.92 (95%CI:0.89~0.94); ROC 曲线下面积为 0.76 (95%CI:0.72~0.79); 阳性似然比为 4.2 (95%CI:3.5~5.8); 阴性似然比为 0.70 (95%CI:0.62~0.78)。目前关于 FIT 对降低结直肠癌死亡率效果的研究尚未随机对照试验证据发表,本证据检索与评价小组汇总了 5 项队列研究结果,表明 FIT 筛查可以降低 52% 结直肠癌死亡率 (RR=0.48, 95%CI:0.20~1.12)。由于 FIT 检测成本低且属于非侵入性筛查手段,在我国的一些人群组织性筛查项目中,单轮次 FIT 筛查的参与率较高^[143,153],但在长期重复筛查的参与率证据仍显缺乏。

乙状结肠镜: 内镜医师通过乙状结肠镜可检查降结肠、乙状结肠以及直肠,对肠道准备要求较低。在人群筛查项目中,欧美国家对乙状结肠镜的研究较多,但在我国应用较少。一项纳入了 4 项随机对照试验的 Meta 分析表明乙状结肠镜检查可降低 31% 的远端结直肠癌发病率以及 46% 的远端结直肠癌死亡率^[5]。在安全性上,本证据检索与评价小组进行系统评价,发现乙状结肠镜筛查导致的出血发生率 (每 10 000) 在 0.18 (95%CI:0.05~0.73)。目前中国乙状结肠镜筛查相关应用较少,但借鉴国外已发表的成熟经验,在有条件的地区可以开展基于乙状结肠

镜的筛查工作。

结肠 CT 成像技术: 又称作 CT 仿真结肠镜,是指受检者在经过肠道准备后,用气体充盈扩张清洁的结肠,然后进行全结肠的仰卧位及俯卧位薄层 CT 扫描,对获得二维图像进行三维重建,观察整个结肠的情况。本证据检索与评价小组以结肠镜和病理检查作为诊断金标准,系统评估了 CT 结肠镜筛查的结直肠癌和相应癌前病变的诊断准确性,共纳入 21 篇符合纳入排除标准的已发表文献。经 Meta 分析后,CT 结肠镜筛检结直肠癌的灵敏度为 0.95 (95%CI:0.90~0.98), 特异性为 0.98 (95%CI:0.95~0.99), ROC 曲线下面积为 0.99 (95%CI:0.97~0.99); CT 结肠镜筛检癌前病变的灵敏度为 0.88 (95%CI:0.79~0.94), 特异性为 0.95 (95%CI:0.90~0.98); ROC 曲线下面积为 0.95 (95%CI:0.90~0.98)。在安全性上,本证据检索与评价小组进行系统评价,发现结肠 CT 成像技术筛查导致的出血发生率 (每 10 000) 在 8.29 (95%CI:1.67~41.07)、穿孔发生率 (每 10 000) 为 2.92 (95%CI:1.32~6.48)、筛查并发症导致死亡发生率 (每 10 000) 为 0.12 (95%CI:0.02~0.60)。尽管该技术有着无创的优点且对结直肠癌和癌前病变的筛检灵敏度较高,但在人群筛查中仍有一些局限性,包括需要严格的肠道准备、检查设备和专业技术人员有限、放射线辐射风险等。因此,暂不推荐适用于大规模的人群筛查,仅推荐用于无法完成结肠镜检查的病例,或作为临床辅助诊断的手段。

多靶点粪便 FIT-DNA 检测: 多靶点粪便 FIT-DNA 是通过实验室技术检测粪便脱落细胞中的 DNA 突变并联合 FIT 形成个体综合风险评分,对于综合评分超过预设阈值的受检者定义为高风险人群,需要进行结肠镜检查。2014 年一项多靶点粪便 FIT-DNA 检测 (联合 FIT、粪便 KRAS、BMP3 甲基化、NDRG4 甲基化和 β -actin) 通过了美国食品和药物管理局审批,并被美国的结直肠癌筛查指南推荐用于结直肠癌筛查。一项在美国和加拿大开展的纳入 9989 例受试者的前瞻性验证研究报告此多靶点粪便 FIT-DNA 检测对于结直肠癌和进展期腺瘤的诊断灵敏度分别为 92.3% (95%CI:83.0%~97.5%) 和 42.4% (95%CI:38.9%~46.0%)^[154]。目前,中国也有多靶点 FIT-DNA 检测产品获得国家药品监督管理局

批准^[155-156]。但相关多靶点 FIT-DNA 产品在我国人群结直肠癌筛查中的适用范围以及长期筛查效果仍有待进一步大样本人群研究证实。此外,多靶点 FIT-DNA 检测的成本较高,且需要中心实验室检测,在大规模人群结直肠癌筛查中应用尚不成熟,目前仅推荐用于倾向于非侵入性筛检技术且有检测条件的受检者使用。

临床问题 12:结直肠癌筛查工具的筛查周期

- ◆ 推荐意见 12.1: 推荐每 5~10 年进行一次高质量结肠镜检查(强推荐, GRADE 证据分级:高)
- ◆ 推荐意见 12.2: 推荐每年进行一次 FIT 检查(强推荐, GRADE 证据分级:中)
- ◆ 推荐意见 12.3: 推荐每 3~5 年进行一次乙状结肠镜检查(弱推荐, GRADE 证据分级:中)
- ◆ 推荐意见 12.4: 推荐每 5 年进行一次结肠 CT 成像技术检查(弱推荐, GRADE 证据分级:低)
- ◆ 推荐意见 12.5: 推荐每 3 年进行一次多靶点粪便 FIT-DNA 检测推荐(弱推荐, GRADE 证据分级:低)

结肠镜: 目前国内外学术团体所制定的结直肠癌筛查指南或专家共识多推荐每 10 年进行一次结肠镜检查^[6-7,100,132]。例如美国预防服务工作组基于利用 SimCRC、MISCAN、CRC-SPIN 三种微观模拟模型在 40 岁人群比较了 14 种不同筛查起止年龄和筛查间隔的结肠镜筛查策略效果,结果显示,50~75 岁人群中开展每 10 年一次的结肠镜筛查为最有效的筛查策略^[100]。2019 年发表的一项 Meta 分析共纳入了 22 项队列研究、5 项横断面研究和 1 项病例对照研究,结果表明当初次结肠镜筛查为阴性,此后 1~5 年、5~10 年以及 10 年以上新发结直肠肿瘤的检出率分别为 20.7% (95% CI:15.8%~25.5%),23.0% (95% CI:18.0%~28.0%) 和 21.9% (95% CI:14.9%~29.0%); 新发进展期结直肠肿瘤的检出率分别为 2.8% (95% CI:2.0%~3.7%),3.2% (95% CI:2.2%~4.1%) 和 7.0% (95% CI:5.3%~8.7%)^[157]。此研究结果支持现在 10 年一次的结肠镜筛查周期。目前在中国人群中评价不同结肠镜筛查间隔的研究尚未见公开发表数据。考虑到我国国情,为了提升结肠镜筛查效

果,降低间期癌发生率,推荐每 5~10 年进行一次高质量的结肠镜检查。

FIT: 为了优化 FIT 的筛查效果,目前国内外指南大多推荐每年开展一次 FIT 筛查。在癌症干预和监测模型网络 (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) 报告中,利用 SimCRC、MISCAN、CRC-SPIN 三种微观模拟模型在 40 岁人群比较了 10 种不同年龄和筛查频率的 FIT 检测方案的筛查效果,其中 SimCRC 模型结果显示,相比筛查年龄 50~75 岁、两年一次和三年一次方案,筛查年龄 50~75 岁、每年一次方案的筛查效果更佳^[158]。目前在中国人群中评价不同 FIT 筛查间隔的研究尚未有公开发表数据。考虑到 FIT 的成本、检查顺应性和筛检准确度,推荐在中国人群中进行每年 1 次的 FIT 筛查, FIT 阳性者需要进行结肠镜检查以明确诊断。

乙状结肠镜: 乙状结肠镜在欧美国家的结直肠癌筛查项目中有着较为广泛的应用,目前在中国的应用实践较少。2012 年发表的一项在美国开展的随机对照试验比较了 2 轮间隔 3~5 年的软式乙状结肠镜筛查(干预组, N=77445)与常规护理(对照组, N=77445)对结直肠癌发病率和死亡率的影响,结果表明软式乙状结肠镜筛查可降低 14% 近端结直肠癌发病率 (RR=0.86, 95% CI:0.76~0.97)、29% 远端结直肠癌发病率 (RR=0.71, 95% CI:0.64~0.80) 以及 50% 的结直肠癌死亡率 (RR=0.50, 95% CI:0.38~0.64)^[159]。尽管目前中国乙状结肠镜筛查尚未广泛开展,综合现有的研究证据和国内外指南和共识建议,对于有条件的地区,推荐每 3~5 年进行一次乙状结肠镜的检查。

结肠 CT 成像技术: 本证据检索与评价小组于 2020 年系统检索了国内外其他指南相关证据。目前结肠 CT 成像技术在中国人群筛查应用的证据较少。美国癌症协会基于利用 MISCAN 微观模拟模型在 40 岁人群比较了 45~75 岁、每 5 年一次和每 10 年 CT 结肠成像方案与 10 年一次结肠镜方案的筛查效果,结果显示每 5 年一次方案的筛查效果优于每 10 年一次方案 (获得寿命年:390 LYG/1000 vs 322 LYG/1000; 减少结直肠癌相关死亡:34/1000 vs 29/1000),但略低于每 10 年一次结肠镜方案 (获得寿命年:429 LYG/1000; 减少结直肠癌相关死亡:37/

1000)^[132]。综合现有的研究证据和国内外指南/共识建议,本指南推荐在有条件的地区,可每3~5年进行一次结肠CT成像技术的检查。

多靶点粪便 FIT-DNA:本证据检索与评价小组于2020年系统检索了国内外关于多靶点粪便 FIT-DNA 筛查间隔的相关证据。美国预防服务工作组基于微观模拟模型分析表明每3年进行一次多靶点 FIT-DNA 检测的寿命年获益分别为结肠镜筛查策略的84%,与每5年一次软式乙状结肠镜筛查策略获益相同^[100]。美国癌症协会基于 MISCAN 模型的研究结果表明45~75岁人群每3年进行一次 FIT-DNA 检测可达到每10年一次结肠镜筛查寿命年获益的88%,每年一次 FIT 筛查寿命年获益的93%^[132]。综合现有的研究证据和国内外指南/共识建议,本指南推荐对于有条件的地区和特定筛检目标人群,可每3年进行一次多靶点粪便 FIT-DNA 检查。

(六)结直肠癌及癌前病变早期治疗

临床问题 13:结直肠癌及癌前病变早期治疗手段

- ◆ 推荐意见 13.1:对直径5mm以下的微小病变,推荐使用圈套器切除术;尚可考虑使用活检钳切除术(弱推荐,GRADE 证据分级:中)
- ◆ 推荐意见 13.2:对直径6~9mm的小型病变,推荐使用圈套器切除术尤其是冷圈套器切除术;此外尚可考虑内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)对难以切除的病变进行处理(强推荐,GRADE 证据分级:中)
- ◆ 推荐意见 13.3:对直径大于10mm隆起型病变(Ip型、Isp型、Is型),推荐根据其蒂部特征选用合适的圈套器切除术进行处理(强推荐,GRADE 证据分级:中)
- ◆ 推荐意见 13.4:对可一次性完全切除的平坦型(IIa型、IIb型、IIc型)以及一部分Is型病变,推荐使用EMR治疗。原则上EMR可一次性整块切除的病变最大直径不超过20mm(强推荐,GRADE 证据分级:中)
- ◆ 推荐意见 13.5:对于最大直径超过20mm的难以使用EMR行一次性完全切除的病变、抬举征阴性的病变以及大于10mm的EMR残留或治疗后复发再次行EMR治疗困难的病变,推

荐使用内镜下黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)进行处理。当ESD确实因技术难度大难以开展时,对最大直径超过20mm的病变可以考虑使用分块EMR技术(endoscopic piecemeal mucosal resection,EPMR)(弱推荐,GRADE 证据分级:中)

对直径<5mm的病变,既往指南推荐采用活检钳切除术进行处理^[160]。然而,与之相比,圈套器切除术具有更高的整块切除率及完整切除率的优势^[161-163]。因此,对直径<5mm的微小病变,现优先推荐选择圈套器切除术进行处理。对直径<2mm的病变,圈套器切除术可能面临操作困难的问题。对该大小范围的病变,有研究显示使用活检钳切除可以取得较好的效果^[164]。一项Meta分析提出,特大型活检钳相对于普通活检钳可以降低60%的病变不完全切除率^[165],其效果同圈套器切除术完整切除率相当(达90%以上)^[166]。故对<2mm的病变,若圈套器切除术操作困难,可考虑活检钳切除术,尤其是采用特大型活检钳的切除术进行处理。

尽管冷圈套器切除术和热圈套器切除术均可用于处理6~9mm的小型病变,但更推荐具有独特优势的冷圈套器切除术。就完整切除率而言,两种方法并无明显差异,但与热圈套术相比,冷圈套术所需的处理时间更短,术后患者出现腹部不适也更少^[167-169]。虽然冷圈套术比热圈套术有更高的术中出血率,但这种出血通常可以自行停止或通过术中常规止血进行解决^[170-171]。值得关注的是,由于热圈套术对黏膜下血管的破坏更大,热圈套术治疗后延迟出血发生率更高(0.2%~0.5% vs 0)^[172-173]。延迟出血往往需要额外的内镜处理,这种额外的处理会增加临床工作的负担。因此,冷圈套器切除术相较于热圈套器切除术,是一种同样有效且更加安全的治疗方式,应当作为采用圈套器切除术时的首选。不可避免的是,部分病变可能因其大体形态难以通过圈套器切除。此时,EMR技术可作为替代圈套器的首选,因其同样有效及安全。

对于直径>10mm的有蒂病变(Ip型、Isp型),由于蒂内往往含有较大的滋养血管^[174],其切除后出血较常见,因此推荐采用可以在术中通过电凝收缩

血管进行止血的热圈套器切除术对该类病变进行处理。此外,既往研究表明,通过切除前蒂根部注射 1:10 000 肾上腺素^[175-176]或尼龙绳结扎、使用可拆卸套环^[177-178]等机械方法均对减少该类病变切除后出血有获益,在临床实践中应予考虑。对于直径>10mm 的无蒂病变(Is 型),由于其出血风险较有蒂病变小,冷、热圈套器切除术均可予以考虑。多项回顾性研究发现冷圈套器切除术对大的无蒂病变可能具有更高的安全性^[179-180],但这一观点尚需要更多的前瞻性研究及随机对照研究进一步证实。应当重视的是,无论选择哪种方式,随着病变直径的增大,病变的完整切除率明显降低。国外一项包含 1427 例患者的前瞻性研究表明,大的病变相较小的病变依据其病变病理特征,其不完全切除风险提升 1.0 至 2.7 倍不等^[181]。因此,内镜医师在进行较大病变切除操作时应当更加谨慎细致。

EMR 技术的有效性和安全性在临床实践中已得到充分验证^[182-183]。通过切除前在黏膜下注射生理盐水的方式,黏膜病变与黏膜肌层分离,使得 EMR 更易于切除平坦的病变^[184]。对于直径>20mm 的病变,尽管可采用 EPMR 对其进行处理,但有研究表明分块切除是病变切除后复发的唯一独立危险因素(20%分块切除复发风险 vs 3%整块切除复发风险)^[185]。因此,原则上推荐 EMR 用于直径<20mm 的病变以实现一次性整块切除。由于传统热圈套 EMR 与电灼后不良反应相关,当前有研究提出冷圈套 EMR 是一种可行的选择^[186-188],但目前仍需要更多研究用于进一步证实冷圈套 EMR 的有效性和安全性。在现有证据下,冷圈套 EMR 虽不被首要推荐,但内镜医师在临床实践中可酌情予以考虑。

ESD 作为一种较新的技术,其与传统 EMR 相比具有其独特的优势及不足。与 EMR 相比,ESD 往往需要更长的操作时间,且可能与更多的治疗后不良事件发生率相关。但不可否认的是,ESD 较 EMR 可以获得更高的完整切除率以及更低的切除后复发率^[189-192]。考虑到 ESD 技术可以对病变行整块切除从而明显降低复发率的优势,且与 ESD 相关的不良事件是可以通过术者更精密细致的操作加以规避的,因此推荐使用 ESD 对难以进行 EMR 的病变进行处理。值得注意的是,ESD 技术需要术者具备一

定的操作经验和操作技术,掌握该技术需要较高的学习成本^[193-194],故在基层医疗机构开展 ESD 可能存在一定困难。对于因经验不足难以实现 ESD 技术的医疗机构,依据国外指南的推荐^[195],可以考虑采用 EPMR 替代 ESD 以处理直径超过 20mm 的病变或将患者转诊至具备相应资质的机构就诊。

指南制定顾问组:赫捷(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);李兆申(上海长海医院);沈洪兵(南京医科大学);郑树(浙江大学医学院附属第二医院)。

指南制定专家组(以姓氏拼音排序):柏愚(上海长海医院);陈坤(浙江大学);陈鸣声(南京医科大学);陈万青(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);杜灵彬(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院);顾晋(北京大学肿瘤医院);赫捷(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);胡英斌(湖南省肿瘤医院);江宇(中国医学科学院北京协和医学院);兰平(中山大学附属第六医院);黎国威(广东省第二人民医院);李德川(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);李霓(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);梁智勇(北京协和医院);刘明(哈尔滨医科大学附属第二医院);刘再毅(广东省人民医院);吕宁(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);盛剑秋(中国人民解放军总医院第七医学中心);孙凤(北京大学);王实(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);王锡山(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);王新(空军军医大学唐都医院);吴齐(北京大学肿瘤医院);杨卓煜(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);于君(香港中文大学);曾强(中国人民解放军总医院);詹思延(北京大学);张苏展(浙江大学医学院附属第二医院);钟芸诗(复旦大学附属中山医院)。

指南制定专家组组长:陈万青(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);**副组长:**李霓(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);兰平(中山大学附属第六医院)。

指南制定方法学专家:孙凤(北京大学);黎国威(广东省第二人民医院)。

指南制定工作组(以姓氏拼音排序):曹毛毛(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);陈宏达(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);陈洪生(哈尔滨医科大学附属第四医院);陈华溶(香港中文大学);陈紫暄(上海交通大学医学院附属仁济医院);崔钊(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);高兆亚(北京大学首钢医院);郭兰伟(河南省肿瘤医院);何思怡(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);何晓生(中山大学附属第六医院);胡丹(南京医科大学);黄彦钦(浙江大学医学院附属第二医院);姜争(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);金明娟(浙江大学);金鹏(中国人民解放军总医院第七医学中心);李贺(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);李伟峰(北京大学肿瘤医院);李子一(广东省第二人民医院);陆斌(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);卢明(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);卢媛媛(空军军医大学西京医院);马德宁(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);欧蕾(中国人民解放军总医院);潘曙光(湖南省肿瘤医院);时强(复旦大学附属中山医院);宋词(南京医科大学);孙殿钦(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);孙凤(北京大学);王乐(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);王树玲(上海长海医院);于欣阳(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);张娟(中国医学科学院北京协和医学院);张愉涵(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和

医学院肿瘤医院);赵香田(广东省人民医院);周炜洵(北京协和医院);朱陈(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);邹霜梅(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)。

主要执笔团队:陈万青(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);李霓(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);陈宏达(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);杜灵彬(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);孙凤(北京大学);黎国威(广东省第二人民医院);何晓生(中山大学附属第六医院);王乐(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);李子一(广东省第二人民医院);朱陈(浙江省肿瘤医院/浙江省癌症中心);卢明(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);曹毛毛(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);孙殿钦(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);何思怡(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);李贺(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院);杨卓煜(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)。

本指南制定受国家卫生健康委员会疾病预防控制中心委托与指导

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

志谢:感谢以下专家在本指南制定过程中提出的宝贵建议(以姓氏拼音排序):曹雪源;陈光勇;陈泓磊;陈睿妍;陈寅波;方军;冯海洋;付志璇;高琴琰;龚继勇;郭嫦娥;何玉琦;贺东黎;胡旭化;姜晶;姜文珍;雷福明;李博;李国东;李纪鹏;李琳;李瑞君;李士杰;李晓锋;刘勇;刘震雄;宁晓燕;秦朝;任重;宋杰;苏丹;孙锁柱;王慇杰;王秋实;魏九峰;吴嘉钊;吴培德;许丽霞;闫炎;杨帆;应荣彪;游燕;于滨;于双妮;张宁;张胜威;张绪慧;赵贵君;赵天成;曾育杰;郑朝旭;钟芸诗;周宝森;朱靖;朱玉萍。

英文缩略语中英文对照表

缩写	中文全称	英文全称
ACN	进展期结直肠肿瘤	Advanced Colorectal Neoplasm
AICR	美国癌症研究所	American Institute for Cancer Research
AJCC	美国癌症联合会	American Joint Committee on Cancer
ASCO	美国临床肿瘤学会	American Society of Clinical Oncology
BMI	体质指数	Body Mass Index
CRC	结直肠癌	Colorectal Cancer
EMR	内镜下黏膜切除术	Endoscopic Mucosal Resection
EPMR	内镜下分块黏膜切除术	Endoscopic Piecemeal Mucosal Resection
ESD	内镜下黏膜下层剥离术	Endoscopic Submucosal Dissection
ESMO	欧洲肿瘤内科学会	European Society for Medical Oncology
FAP	家族性腺瘤性息肉病	Familial Adenomatous Polyposis
FIT	免疫法粪便隐血检测	Fecal Immunochemical Test
gFOBT	愈创木脂粪便潜血试验	Guaiaac-based Fecal Occult Blood Test
HR	风险比	Hazard Ratio
IARC	国际癌症研究署	International Agency for Research on Cancer
GRADE	推荐意见分级的评估、制订及评价	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
JPS	幼年性息肉综合征	Juvenile Polyposis Syndrome
LS	林奇综合征	Lynch Syndrome
MMR	错配修复基因	Mismatch Repair
NCCN	美国国立综合癌症网络	National Comprehensive Cancer Network
OR	比值比	Odds Ratio
PCN	近端结直肠肿瘤	Proximal Colorectal Neoplasia
PICO	人群、干预、对照和结局	Population, Intervention, Comparison and Outcome
PJS	遗传性色素沉着消化道息肉病综合征	Peutz-Jeghers Syndrome
RR	相对风险度	Relative Risk
SPS	锯齿状息肉病综合征	Serrated Polyposis Syndrome
USMSTF	结直肠癌多学科工作组	U.S. Multi-Society Task Force
USPSTF	美国预防服务工作组	U.S. Preventive Services Task Force
WCRF	世界癌症研究基金会	World Cancer Research Fund
WHO	世界卫生组织	World Health Organization

参考文献:

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
Zheng RS,Sun KX,Zhang SW,et al. Report of cancer epidemiology in China,2015 [J]. Chinese Journal of Oncology,2019,41(1):19-28.
- [2] Dekker E,Tanis PJ,Vleugels JLA,et al. Colorectal cancer [J]. Lancet,2019,394(10207):1467-1480.
- [3] Siegel RL,Miller KD,Goding Sauer A,et al. Colorectal cancer statistics,2020 [J]. CA Cancer J Clin,2020,70(3):145-164.
- [4] Lin JS,Piper MA,Perdue LA,et al. Screening for colorectal cancer:updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [J]. JAMA,2016,315(23):2576-2594.
- [5] Brenner H,Stock C,Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality:systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies[J]. BMJ,2014,348:g2467.
- [6] 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.中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J].中华消化内镜杂志,2019,58(10):709-719.
National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai),National Early Gastrointestinal-Cancer Prevention & Treatment Center Alliance (GECA),Chinese Society of Digestive Endoscopy,et al. Chinese consensus of early colorectal cancer screening (2019,Shanghai) [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy,2019,58 (10):709-719.
- [7] 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.
China Cancer Association Colorectal Cancer Professional

- Committee Expert Group on Early Diagnosis and Screening Strategies for Colorectal Cancer in China. Expert consensus on early diagnosis and screening strategies for colorectal tumors in China [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2018, 21(10): 1081–1086.
- [8] Higgins JP, Altman DG, G'ztsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343; d5928.
 - [9] Wells G, Shea BJ, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[EB/OL]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp, 2020–12–24.
 - [10] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529–536.
 - [11] NICE. Appendix 4 Quality of case series form 2015[EB/OL]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, 2020–12–24.
 - [12] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383–394.
 - [13] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1–11.
Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1–11.
 - [14] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 241–245.
Wu CX, Gu K, Gong YM, et al. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2015 [J]. China Oncology, 2020, 30(4): 241–245.
 - [15] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
 - [16] 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 等. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 598–603.
Dai Z, Zheng RS, Zou XN, et al. Analysis and prediction of colorectal cancer incidence trend in China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 46(7): 598–603.
 - [17] Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. The epidemiology of colorectal cancer in China[J]. Glob Health J, 2018, 2(3): 8–20.
 - [18] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555–e567.
 - [19] 龚杨明, 吴春晓, 张敏璐, 等. 上海人群结直肠癌生存率分析[J]. 中国癌症杂志, 2015, 7: 497–504.
Gong YM, Wu CX, Zhang ML, et al. Colorectal cancer survival analysis in major areas in Shanghai China [J]. China Oncology, 2015, 7: 497–504.
 - [20] 孙晶, 李其龙. 1993–2012 年浙江省嘉善县结直肠癌发病及生存情况[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(7): 486–489.
Sun J, Li QL. Trends of incidence and survival of colorectal cancer in Jiashan county from 1993 to 2012 [J]. China Cancer, 2020, 29(7): 486–489.
 - [21] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023–1075.
 - [22] Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: Meta-analysis for colorectal cancer [J]. J Clin Epidemiol, 2006, 59(2): 114–124.
 - [23] Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a Meta-analysis [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(2): 216–227.
 - [24] Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors [J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(6): 1207–1222.
 - [25] Wong MCS, Chan CH, Lin J, et al. Lower relative contribution of positive family history to colorectal cancer risk with increasing age: a systematic review and Meta-analysis of 9.28 million individuals [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(12): 1819–1827.
 - [26] Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Gironde M, et al. Effects of family history on relative and absolute risks for colorectal cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(13): 2657–2667.e9.
 - [27] Mehraban Far P, Alshahrani A, Yaghooi M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: a Meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(30): 4278–4291.
 - [28] Murphy G, Shu XO, Gao YT, et al. Family cancer history affecting risk of colorectal cancer in a prospective cohort of Chinese women[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(8): 1517–1521.
 - [29] Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with Meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(7): 645–659.
 - [30] Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5): 475–484.
 - [31] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a Meta-analysis

- of population-based cohort studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6):639–645.
- [32] Bopanna S, Ananthakrishnan AN, Kedia S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(4):269–276.
- [33] Lutgens MW, Van Oijen MG, Van Der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated Meta-analysis of population-based cohort studies [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4):789–799.
- [34] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(9):1748–1758.
- [35] WCRF/AIRC. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective; a summary of the Third Expert Report [M]. London: World Cancer Research Fund International, 2018.
- [36] Händel MN, Rohde JF, Jacobsen R, et al. Processed meat intake and incidence of colorectal cancer: a systematic review and Meta-analysis of prospective observational studies [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(8):1132–1148.
- [37] Han MA, Zeraatkar D, Guyatt GH, et al. Reduction of red and processed meat intake and cancer mortality and incidence: a systematic review and Meta-analysis of cohort studies [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(10):711–720.
- [38] Carr PR, Walter V, Brenner H, et al. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2):293–302.
- [39] Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(7):641–650.
- [40] Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(11):1911–1921.
- [41] Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(6):1576–1585.
- [42] Krämer HU, Schöttker B, Raum E, et al. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: Meta-analysis on sex-specific differences [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(9):1269–1282.
- [43] Luo W, Cao Y, Liao C, et al. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a Meta-analysis of 24 cohort studies [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(11):1307–1312.
- [44] Sun L, Yu S. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(6):1586–1597.
- [45] De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and Meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(11):1421–1429.
- [46] Wu L, Yu C, Jiang H, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated Meta-analysis of cohort studies [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(5):419–427.
- [47] Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a Meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(11):2261–2269.
- [48] Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: a Meta-analysis and systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19):6026–6031.
- [49] Chen Y, Wu F, Saito E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771 000 individuals in the Asia Cohort Consortium [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6):1022–1032.
- [50] Pan XF, He M, Yu C, et al. Type 2 diabetes and risk of incident cancer in China: a prospective study among 0.5 million Chinese adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(7):1380–1391.
- [51] Fang X, Wei J, He X, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: a global Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(7):1595–1603.
- [52] Xue K, Li FF, Chen YW, et al. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(1):94–105.
- [53] Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature [J]. *BMJ*, 2017, 356:j477.
- [54] Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I, et al. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: Meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(11):1486–1497.
- [55] Wang J, Yang DL, Chen ZZ, et al. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 42:1–8.
- [56] Abar L, Vieira AR, Aune D, et al. Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(5):1701–1720.
- [57] Wang L, Jin G, Yu C, et al. Cancer incidence in relation to body fatness among 0.5 million men and women: findings from the China Kadoorie Biobank [J]. *Int J Cancer*,

2020,146(4):987–998.

- [58] Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(23): 2765–2778.
- [59] Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(10): 2406–2415.
- [60] Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(6): 682–688, e1–5.
- [61] Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(1): 171–180.
- [62] Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2015, 24(1): 6–15.
- [63] Zhang QL, Zhao LG, Li HL, et al. The joint effects of major lifestyle factors on colorectal cancer risk among Chinese men: a prospective cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6): 1093–1101.
- [64] McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(3): 861–873.
- [65] Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of Cancer: a Meta-analysis of cohort studies [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 474–487.
- [66] Wang Y, Yang H, Shen CJ, et al. Association between alcohol consumption and colorectal cancer risk: a case-control study in the Han Chinese population [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2018, 27(5): 433–437.
- [67] Chen K, Jiang Q, Ma X, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer: a population-based prospective cohort study in China [J]. *Eur J Epidemiol*, 2005, 20(2): 149–154.
- [68] Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18776.
- [69] Veettil SK, Jinatongthai P, Nathisuwan S, et al. Efficacy and safety of chemopreventive agents on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and network Meta-analysis [J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 10: 1433–1445.
- [70] Bosetti C, Santucci C, Gallus S, et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated Meta-analysis through 2019 [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 558–568.
- [71] Qiao Y, Yang T, Gan Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a Meta-analysis of observational studies [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 288.
- [72] Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, et al. Systematic review with Meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(2): 193–204.
- [73] Ye X, Fu J, Yang Y, et al. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a Meta-analysis of published cohort studies [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57578.
- [74] Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies [J]. *Lancet*, 2007, 369(9573): 1603–1613.
- [75] Tsoi KKF, Ho JMW, Chan FCH, et al. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: a 10-year population cohort study in Hong Kong [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 267–273.
- [76] Gianfredi V, Nucci D, Salvatori T, et al. Rectal cancer: 20% risk reduction thanks to dietary fibre intake. Systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2018, 69(8): 904–915.
- [77] Gianfredi V, Salvatori T, Villarini M, et al. Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2018, 69(8): 904–915.
- [78] Ma Y, Hu M, Zhou L, et al. Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36): e11678.
- [79] Oh H, Kim H, Lee DH, et al. Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose-response Meta-analysis of prospective studies [J]. *Br J Nutr*, 2019, 122(6): 605–615.
- [80] Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and Meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1788–1802.
- [81] Huang J, Fang YJ, Xu M, et al. Carbohydrate, dietary glycaemic index and glycaemic load, and colorectal cancer risk: a case-control study in China [J]. *Br J Nutr*, 2018, 119(8): 937–948.
- [82] Zhang K, Dai H, Liang W, et al. Fermented dairy foods intake and risk of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9): 2099–2108.
- [83] Zhang XF, Wang XK, Tang YJ, et al. Association of whole grains intake and the risk of digestive tract cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutr J*, 2020, 19(1): 52.

- [84] Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(6):816–825.
- [85] Shaw E, Farris MS, Stone CR, et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):71.
- [86] Hidayat K, Zhou HJ, Shi BM. Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: systematic review and Meta-analysis of observational studies [J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(1):1–18.
- [87] Eaglehouse YL, Koh WP, Wang R, et al. Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(6):469–475.
- [88] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):182–188.
- [89] Mahul BA, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual eighth edition*[M]. New York:Springer, 2017.
- [90] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组, 中华医学会消化内镜学分会肠道学组, 中华医学会消化病学分会消化病理学组. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识(2014年, 重庆)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015(2):69–85.
- Endoscopic Diagnosis and Treatment Group of Early Digestive Cancer of Chinese Society of Digestive Endoscopy, Intestinal Study Group of Chinese Society of Gastroenterology, Gastrointestinal Pathology Group of Chinese Society of Gastroenterology. Chinese consensus: screening, diagnosis and treatment of early colorectal cancer and precancerous lesions (2014, Chongqing)[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2015, 32(2):69–85.
- [91] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(6):563–588.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer(2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2020, 19(6):563–588.
- [92] 内镜黏膜下剥离术专家协作组. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(10):1083–1086.
- Endoscopic submucosal dissection experts cooperation group. Consensus: endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal mucous membrane [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 15(10):1083–1086.
- [93] 中华医学会消化内镜学分会肠道学组. 中国早期大肠癌内镜诊治共识意见(天津, 2008年8月30日)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008, 25(12):617–620.
- Intestinal Study Group of Chinese Society of Gastroenterology. Consensus on the endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer in China (Tianjing, 2008–08–30)[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2008, 25(12):617–620.
- [94] IARC. IARC handbooks of cancer prevention volume 17: colorectal cancer screening [M]. Lyon, France: WHO Press, 2019.
- [95] Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected][J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3):739–750.
- [96] Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on colorectal cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(7):1016–1030.
- [97] Malila N, Senore C, Armaroli P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition—organization [J]. *Endoscopy*, 2012, 44 Suppl 3:Se31–48.
- [98] WGO. Colorectal cancer screening [M]. Milwaukee: World Gastroenterology Organisation, 2007.
- [99] Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(10):718–725.
- [100] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2016, 315(23):2564–2575.
- [101] Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al. NCCN guidelines insights: colorectal cancer screening, version 1.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(8):939–949.
- [102] Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening[J]. *Gut*, 2015, 64(1):121–132.
- [103] 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 等. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(3):211–227.
- Li P, Wang YJ, Chen GY, et al. Chinese consensus: screening, diagnosis and treatment of early colorectal cancer and precancerous lesions [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2015, 35(3):211–227.
- [104] Lee BI, Hong SP, Kim SE, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection [J]. *Clin Endosc*, 2012, 45(1):25–43.
- [105] Segura PP, Fombella JP, Lorenzo BP, et al. SEOM guide to

- primary and secondary prevention of cancer;2014[J]. Clin Transl Oncol,2014,16(12):1072–1078.
- [106] Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care[J]. CMAJ,2016,188(5):340–348.
- [107] Chen H,Lu M,Liu C,et al. Comparative evaluation of participation and diagnostic yield of colonoscopy vs fecal immunochemical test vs risk-adapted screening in colorectal cancer screening;interim analysis of a multicenter randomized controlled trial (TARGET-C)[J]. Am J Gastroenterol,2020,115(8):1264–1274.
- [108] Imperiale TF,Wagner DR,Lin CY,et al. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer [J]. Ann Intern Med,2003,139(12):959–965.
- [109] Lin OS,Kozarek RA,Schembre DB,et al. Risk stratification for colon neoplasia:screening strategies using colonoscopy and computerized tomographic colonography [J]. Gastroenterology,2006,131(4):1011–1019.
- [110] Driver JA,Gaziano JM,Gelber RP,et al. Development of a risk score for colorectal cancer in men [J]. Am J Med,2007,120(3):257–263.
- [111] Imperiale TF,Monahan PO,Stump TE,et al. Derivation and validation of a scoring system to stratify risk for advanced colorectal neoplasia in asymptomatic adults;a cross-sectional study [J]. Ann Intern Med,2015,163(5):339–346.
- [112] Schroy PC,3rd,Wong JB,O'Brien MJ,et al. A risk prediction index for advanced colorectal neoplasia at screening colonoscopy[J]. Am J Gastroenterol,2015,110(7):1062–1071.
- [113] Betés M,Muñoz-Navas MA,Duque JM,et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people [J]. Am J Gastroenterol,2003,98(12):2648–2654.
- [114] Tao S,Hoffmeister M,Brenner H. Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms who should undergo colonoscopy screening [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2014,12(3):478–485.
- [115] Kaminski MF,Polkowski M,Kraszewska E,et al. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy[J]. Gut,2014,63(7):1112–1119.
- [116] 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.
- [117] Wong MCS,Rerknimitr R,Lee Goh K,et al. Development and validation of the Asia-Pacific proximal colon neoplasia risk score [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2021,19(1):119–127,e1.
- [118] Yang HJ,Choi S,Park SK,et al. Derivation and validation of a risk scoring model to predict advanced colorectal neoplasm in adults of all ages [J]. J Gastroenterol Hepatol,2017,32(7):1328–1335.
- [119] Park CH,Jung YS,Kim NH,et al. Usefulness of risk stratification models for colorectal cancer based on fecal hemoglobin concentration and clinical risk factors [J]. Gastrointest Endosc,2019,89(6):1204–1211,e1.
- [120] 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.
- [121] Meng W,Cai SR,Zhou L,et al. Performance value of high risk factors in colorectal cancer screening in China [J]. World J Gastroenterol,2009,15(48):6111–6116.
- [122] Cai QC,Yu ED,Xiao Y,et al. Derivation and validation of a prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk Chinese [J]. Am J Epidemiol,2012,175(6):584–593.
- [123] Wong MC,Lam TY,Tsoi KK,et al. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects[J]. Gut,2014,63(7):1130–1136.
- [124] Sung JJY,Wong MCS,Lam TYT,et al. A modified colorectal screening score for prediction of advanced neoplasia;a prospective study of 5744 subjects [J]. J Gastroenterol Hepatol,2018,33(1):187–194.
- [125] Lynch HT,De La Chapelle A. Hereditary colorectal cancer[J]. N Engl J Med,2003,348(10):919–932.
- [126] Network NCC. National comprehensive cancer network: colorectal cancer screening version 1.2020 [M]. 2020.
- [127] Stoffel EM,Mangu PB,Gruber SB,et al. Hereditary colorectal cancer syndromes:American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer;European Society for Medical Oncology clinical practice guidelines [J]. J Clin Oncol,2015,33(2):209–217.
- [128] Valle L,Gruber SB,Capellá S. Hereditary colorectal cancer:genetic basis and clinical implications [M]. Cham: Springer,2018.
- [129] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组.遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识[J].中华肿瘤杂志,2018,40(1):64–77.
Genetics Group of the Committee of Colorectal Cancer, China Anti-Cancer Association. Consensus on clinical diagnosis,treatment and pedigree management of hereditary colorectal cancer in China[J]. Chinese Journal of Oncology,2018,40(1):64–77.
- [130] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会.中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南

- (2014 年,北京)[J]. 胃肠病学, 2015, 20(6):345–365.
- Chinese Society of Digestive Endoscopy, Cancer Endoscopy Committee of China Anti-cancer Association. Chinese guideline on the screening and endoscopic management of early colorectal cancer (Beijing, 2014)[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2015, 20(6):345–365.
- [131] Care CTFOPH. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care[J]. CMAJ, 2001, 165(2):206–208.
- [132] 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.
- [133] Lynch HT, De La Chapelle A. Hereditary colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(10):919–932.
- [134] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome [J]. JAMA, 2011, 305(22):2304–2310.
- [135] Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database[J]. Gut, 2018, 67(7):1306–1316.
- [136] Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up? [J]. Ann Oncol, 2019, 30(10):1558–1571.
- [137] Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 2.2019 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(9):1032–1041.
- [138] Giardiello FM, Allen JJ, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(8):1159–1179.
- [139] Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X[J]. JAMA, 2005, 293(16):1979–1985.
- [140] Karstensen JG, Burisch J, Pommergaard HC, et al. Colorectal cancer in individuals with familial adenomatous polyposis, based on analysis of the Danish Polyposis Registry[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(11):2294–2300.e1.
- [141] Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer[J]. Gut, 2005, 54(12):1733–1740.
- [142] 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.
- [143] 陈宏达, 卢明, 刘成成, 等. 结肠镜、免疫法粪便隐血试验和新型风险评估筛查方案在人群结直肠癌筛查中的参与率比较及其影响因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(10):1655–1661.
- Chen H, Lu M, Liu C, et al. Rates on the acceptance of colonoscopy, fecal immunochemical test and a novel risk-adapted screening approach in the screening programs of colorectal cancer as well as related associated factors[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2020, 41(10):1655–1661.
- [144] Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(3 Pt 2):620–625.
- [145] Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality [J]. Gastrointest Endosc, 2004, 59(4):482–486.
- [146] Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2014, 147(4):903–924.
- [147] Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, et al. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(6):1197–1203.
- [148] Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, et al. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2011, 140(1):65–72.
- [149] Butterly L, Robinson CM, Anderson JC, et al. Serrated and adenomatous polyp detection increases with longer withdrawal time: results from the New Hampshire Colonoscopy Registry[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(3):417–426.
- [150] 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.
- [151] Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(6):1296–1308.
- [152] Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know [J]. Gut, 2015, 64(8):1327–1337.
- [153] 陈宏达, 卢明, 代敏. 我国结直肠癌人群筛查参与率现状及影响因素探讨[J]. 华西医学, 2018, 33(12):1455–1459.

Chen H, Lu M, Dai M. Current status of participation rate in population-based colorectal cancer screening programs in China and its associated factors[J]. West Chinese Medical Journal, 2018, 33(12): 1455–1459.

- [154] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370(14): 1287–1297.
- [155] 国家药品监督管理局. KRAS 基因突变及 BMP3/NDRG4 基因甲基化和便隐血联合检测试剂盒 (PCR 荧光探针法-胶体金法) 获批上市[EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20201111093302105.html?type=pc&m=, 2020-12-29>.
- National Medical Products Administration. KRAS gene mutation and BMP3/NDRG4 gene methylation combined with fecal occult detection kit (PCR fluorescent probe method - colloidal gold method) were approved for marketing[EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20201111093302105.html?type=pc&m=, 2020-12-29>.
- [156] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. KRAS 基因突变及 BMP3/NDRG4 基因甲基化和便隐血联合检测试剂盒 (PCR 荧光探针法-胶体金法) 注册技术审评报告[EB/OL]. <https://www.cmde.org.cn/CL0116/21940.html, 2020-12-29>.
- Center for Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration. KRAS gene mutation and BMP3/NDRG4 gene methylation combined with fecal occult detection kit (PCR fluorescent probe method - colloidal gold method) registered technical review report[EB/OL]. <https://www.cmde.org.cn/CL0116/21940.html, 2020-12-29>.
- [157] Heisser T, Peng L, Weigl K, et al. Outcomes at follow-up of negative colonoscopy in average risk population: systematic review and Meta-analysis[J]. BMJ, 2019, 367: l6109.
- [158] Zaubler A, Knudsen A, Rutter CM, et al. Evaluating the benefits and harms of colorectal cancer screening strategies: a collaborative modeling approach[R]. AHRQ Publication No. 14-05203-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
- [159] Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy[J]. N Engl J Med, 2012, 366(25): 2345–2357.
- [160] 李鹏, 张澍田. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识[C]. 第四届中西医消化健康论坛. 北京: 中国中西医结合学会, 2016: 79–85.
- Li P, Zhang ST. Chinese consensus: screening, diagnosis and treatment of early colorectal cancer and precancerous lesions[C]. The 4th Chinese and Western Medicine Digestive Health Forum. Beijing: Chinese Association of the Integration of Traditional and Western Medicine, 2016: 79–85.
- [161] Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, et al. Removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized clinical trial between cold snare polypectomy and hot forceps biopsy [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(2): 328–335.

tive colorectal polyps: a prospective randomized clinical trial between cold snare polypectomy and hot forceps biopsy [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(2): 328–335.

- [162] Kim JS, Lee BI, Choi H, et al. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(3): 741–747.
- [163] Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs. Cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(10): 1593–1600.
- [164] Jung YS, Park JH, Kim HJ, et al. Complete biopsy resection of diminutive polyps [J]. Endoscopy, 2013, 45 (12): 1024–1029.
- [165] Draganov PV, Chang MN, Alkhasawneh A, et al. Randomized, controlled trial of standard, large-capacity versus jumbo biopsy forceps for polypectomy of small, sessile, colorectal polyps[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(1): 118–126.
- [166] Huh CW, Kim JS, Choi HH, et al. Jumbo biopsy forceps versus cold snares for removing diminutive colorectal polyps: a prospective randomized controlled trial [J]. Gastrointest Endosc, 2019, 90(1): 105–111.
- [167] 吴利娟, 田笑笑, 金建军, 等. 冷圈套与热圈套器切除结肠 4–9mm 息肉的随机对照研究 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46(23): 44–48.
- Wu LJ, Tian XX, Jin JJ, et al. A randomized controlled trial of cold snare polypectomy and hot snare polypectomy for colorectal 4–9 mm polyps [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2019, 46(23): 44–48.
- [168] 华娴, 闵寒, 华婷琰, 等. 冷圈套切除结肠小息肉的随机对照研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(12): 863–866.
- Hua X, Min H, Hua TY, et al. A randomized controlled trial of cold snare resection of small colorectal polyps [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2016, 33(12): 863–866.
- [169] Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, et al. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps [J]. Digestion, 2011, 84(1): 78–81.
- [170] Repici A, Hassan C, Vitetta E, et al. Safety of cold polypectomy for <10mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study[J]. Endoscopy, 2012, 44(1): 27–31.
- [171] Paspatis GA, Tribonias G, Konstantinidis K, et al. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postpolypectomy bleeding in small colonic polyps[J]. Colorectal Dis, 2011, 13(10): e345–e348.
- [172] Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4–9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial [J]. Endoscopy, 2017, 49(10): 1024–1029.

- trolled trial (CRESCENT study)[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1950–1957.
- [173] Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, et al. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis [J]. *Endosc Int Open*, 2017, 5(7): e587–e594.
- [174] Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, et al. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(7): 1004–1009.
- [175] Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, et al. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study [J]. *Surg Endosc*, 2004, 18(6): 990–993.
- [176] Di Giorgio P, De Luca L, Calcagno G, et al. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study[J]. *Endoscopy*, 2004, 36(10): 860–863.
- [177] 汪洋, 叶琦刚, 盛显仓, 等. 3 种不同内镜方法治疗结肠粗蒂大息肉的对比研究[J]. *浙江医学*, 2020, 42(1): 44–47, 102. Wang Y, Ye QG, Sheng XC, et al. Comparison of three endoscopic resection methods for large colon polyps with thick pedicle [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2020, 42(1): 44–47, 102.
- [178] Kouklakis G, Mpoumpouris A, Gatopoulou A, et al. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study[J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(12): 2732–2737.
- [179] Ket SN, Mangira D, Ng A, et al. Complications of cold versus hot snare polypectomy of 10–20mm polyps: a retrospective cohort study[J]. *JGH Open*, 2020, 4(2): 172–177.
- [180] Piraka C, Saeed A, Waljee AK, et al. Cold snare polypectomy for non-pedunculated colon polyps greater than 1cm [J]. *Endosc Int Open*, 2017, 5(3): e184–e189.
- [181] Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 74–80, e1.
- [182] Luigiano C, Consolo P, Scaffidi MG, et al. Endoscopic mucosal resection for large and giant sessile and flat colorectal polyps: a single-center experience with long-term follow-up[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(10): 829–835.
- [183] Kaltenbach T, Friedland S, Maheshwari A, et al. Short- and long-term outcomes of standardized EMR of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal lesions ≥ 1 cm (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(6): 857–865.
- [184] Hassan C, Repici A, Sharma P, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 806–820.
- [185] Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and Meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(5): 388–402.
- [186] Yabuuchi Y, Imai K, Hotta K, et al. Efficacy and safety of cold-snare endoscopic mucosal resection for colorectal adenomas 10 to 14 mm in size: a prospective observational study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 92(6): 1239–1246.
- [187] 谢娇, 王雯, 李达周, 等. 冷热圈套器内镜下黏膜切除术对结直肠息肉疗效及安全性比较[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28(11): 1262–1267. Xie J, Wang W, Li DZ, et al. Comparison on the efficacy and safety of endoscopic mucosal resection with cold or hot snare for colorectal polyps [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 28(11): 1262–1267.
- [188] Tuticci NJ, Hewett DG. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(3): 837–842.
- [189] 张亮, 柳舟, 陈军, 等. 内镜下黏膜切除术与内镜黏膜下剥离术治疗结直肠癌临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25(11): 9–18. Zhang L, Liu Z, Chen J, et al. Clinical efficacy of endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for patients with colorectal cancer: a Meta-analysis[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2019, 25(11): 9–18.
- [190] Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a Meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(3): 583–595.
- [191] Nakajima T, Saito Y, Tanaka S, et al. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(9): 3262–3270.
- [192] Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(9): 751–757.
- [193] Probst A, Golger D, Anthuber M, et al. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(7): 660–667.
- [194] Hurlag S, Senturk O, Aygun C, et al. Endoscopic submucosal dissection for premalignant lesions and noninvasive early gastrointestinal cancers [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(13): 1701–1709.
- [195] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(9): 829–854.