

《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》解读

王智杰 柏愚

海军军医大学附属长海医院消化内科, 上海 200433

通信作者: 柏愚, Email: baiyu1998@hotmail.com



柏愚, 海军军医大学长海医院消化内科副主任, 硕士生导师。中华医学会消化病学分会青年委员会副主任委员, 中华医学会消化内镜学分会青年委员, 中国医师协会消化医师分会副总干事, 上海市消化病学会委员。2012 年全国优秀博士学位论文获得者。担任《胃肠病学和肝病学杂志》副主编、《中华消化杂志》编委, 上海市曙光学者、上海市青年科技启明星、上海市晨光学者, 国家重点研发计划子课题负责人。主持 5 项国家自然科学基金, 以第一及通信作者在 *Gastroenterology*, *Gut*, *Hepatology* 等杂志发表多篇论文

【提要】 本文对《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》的出台背景以及需要关注的几个重点问题, 如结直肠癌癌前病变和状态的概念界定、结直肠癌及癌前病变的重要危险因素、分层筛查策略、新技术的应用和筛查依从性等进行解读。

【关键词】 癌前状态; 癌前病变; 结直肠癌; 筛查; 预防

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170567, 81873546); 上海市“曙光计划”(19SG30); 海军军医大学第一附属医院“234 学科攀峰计划”(2019YXK004)

Interpretation of Expert consensus on management strategies for precancerous lesions and conditions of colorectal cancer in China

Wang Zhijie, Bai Yu

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Bai Yu, Email: baiyu1998@hotmail.com

近日, 由国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)牵头, 组织国内相关领域专家共同制定了《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》(以下简称《专家共识》), 希望能够帮助临床医师提高对结直肠癌癌前病变与状态的认识并对其进行正确处理, 最终实现降低结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率和死亡率的目标。《专家共识》经过多领域专家的讨论, 共汇总形成了 27 条共识陈

述, 涉及 CRC 癌前病变和状态的概念界定、诊治要点和随访策略, 是一部内容丰富、符合中国国情且具有实际指导意义的综合共识^[1]。但由于篇幅受限, 原文未能将《专家共识》出台的背景和需要关注的重点等问题做详尽介绍, 因此我们拟对其做一解读。

一、《专家共识》出台的背景

CRC 是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一。国际癌症研究机构最新数据显示^[2], 2020 年我国

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211220-00760

收稿日期 2021-12-20 本文编辑 朱悦

引用本文: 王智杰, 柏愚. 《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》解读[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(01): 35-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211220-00760



CRC 新发病例数预计为 55.5 万,在所有癌症类型中排第 2,仅次于肺癌。另外,与多数国家死亡率呈下降趋势不同,近 30 年来我国男性和老年人群 CRC 死亡率仍呈上升趋势^[3]。由此可见,我国 CRC 的疾病负担已十分沉重,而降低我国 CRC 发病率和死亡率也迫在眉睫。反观美国数据,得益于相对完善的筛查体系,其 CRC 发病率和死亡率自 1985 年开始持续下降,2011—2016 年间 65 岁及以上筛查人群的 CRC 发病率以年均 3.3% 的速度匀速下降,2008—2017 年间,65 岁及以上人群的 CRC 死亡率每年下降 3%,50~64 岁人群的死亡率每年下降 0.6%^[4]。尽管 20 世纪 80 年代我国便在浙江部分地区开展了大规模的 CRC 普查,但彼时部分医师和广大公众对 CRC 的认知和对 CRC 筛查的重视程度远远不够。

近年来,在以李兆申院士为代表的国内众多专家的不断努力下,区域性 CRC 筛查项目开始逐渐普及,结肠镜检查的质量也在不断改善。除了传统的腺瘤以外,其他癌前病变,如既往在国内不受重视且极易被漏诊的广基锯齿状病变 (sessile serrated lesion, SSL) 等也更多地被检出。另外,以炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 为代表的 CRC 癌前状态的监测和管理也更趋于规范。CRC 癌前病变及状态作为 CRC 的前驱阶段,准确界定和管理自然成为 CRC 筛查和预防工作的重要环节。此前制定的《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014 年,北京)》^[5]《中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识(2014 年,重庆)》^[6]以及 2019 年的《中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)》^[7]的侧重点在于 CRC 筛查,而对 CRC 癌前病变和状态的概念界定以及管理策略缺乏陈述。为了对此类病变及状态的早诊早治及管理进行科学指导,从而实现 CRC 预防关口前移和重心下移,我们组织了消化病、病理学、消化内镜、健康管理等多个领域专家针对 CRC 癌前病变和癌前状态的诊治进行讨论,在前期共识基础上,结合最新的循证医学证据,最终形成了本共识。希望能够帮助及提高各级医师对 CRC 癌前病变和状态的认识,指导规范化筛查和科学处置,从而有效降低我国 CRC 的发病率和死亡率。

二、需要关注的重点

1. CRC 癌前病变和状态的概念界定:世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 近期更新的第 5 版消化系统肿瘤诊断标准^[8]以及我国最近颁

布的《胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识》^[9]为我们准确界定癌前病变和状态提供了坚实的基础。事实上,我们对于最常见的 CRC 癌前病变,也就是结直肠腺瘤,以及经典的“腺瘤—腺癌”癌变途径都是比较熟悉的。而《专家共识》指出的其他几种癌前病变,如 SSL、传统锯齿状腺瘤 (traditional serrated adenoma, TSA) 以及 IBD 相关异型增生,国内往往认识不足。

SSL 既往称为广基锯齿状腺瘤/息肉 (sessile serrated adenoma/polyp, SSA/P),它和 TSA 一样可经由锯齿状途径发生癌变。SSL 如伴有细胞异型增生,进展为癌的速度快于普通型腺瘤,有病例报道从发现到发展为浸润性癌仅用不到 2 年时间^[10]。另外内镜下 SSL 一般呈扁平或无蒂状,边界模糊不清,容易被漏诊。尽管缺乏全国大范围的调查研究数据,但有 2 项国内单中心大样本研究数据显示我国结肠镜检查中 SSL 的检出率不足 1%^[11-12],远低于国外报道的 5.1%~8.2%^[13-14]。造成如此巨大差距的原因除了内镜不易检出外,国内内镜和病理医师对 SSL 的认知和重视程度不足也是一个重要原因。2010 年 WHO 将锯齿状息肉分为增生性息肉、SSA/P 和 TSA 3 类,2019 年再次更新了诊断标准,并将 SSA/P 改称为 SSL。由于 SSL 概念相对较新,国内医师对其重视不足,因此《专家共识》此次将其提出并界定为癌前病变,也是希望能够推动内镜医师对相关概念认知的及时更新。TSA 临床较为少见,约占所有锯齿状息肉的 1%,但其恶性潜质同样不可忽视。

目前我国 IBD 的发病情况尚缺乏全国性的流行病学数据,但近 20 年来 IBD 就诊人数呈快速上升趋势^[15],这可能与我国工业化进程以及生活方式西化有关。由结肠炎症导致的结直肠癌被称为结肠炎相关结直肠癌 (colitis-associated colorectal cancer, CAC),它是 IBD 最严重的并发症之一,发病率约为 95/10 万^[16]。欧洲克罗恩病和结肠炎组织分析文献数据后认为,近 35 年以来虽然 IBD 患者死于 CAC 的风险逐步降低,但发生 CAC 的风险并无明显下降^[17]。因此,IBD 相关异型增生作为一种癌前病变,早期识别和管理对于阻断 CAC 的发生尤为重要。

2. 重视 CRC 及癌前病变的重要危险因素:高龄、男性、家族史、吸烟、肥胖、糖尿病、IBD、不良生活方式如运动量减少(久坐不动)和高脂低纤维饮食等都是经过研究证实的重要危险因素。针对具

有这些危险因素的患者,临床医师需要加强教育并督促患者进行有效干预。医疗专业机构联合政府、媒体及企业等开展积极的科普宣传也有助于提高公众对上述危险因素的重视程度。相对于药物预防 CRC, 公众对于干预危险因素的接受度可能更高。在筛选 CRC 受检人群方面, 普通公众对于消化道出血、消瘦、腹泻等报警症状可能较为重视, 但对于危险因素的重要性往往认识不足。国内有大样本研究报道除腹部肿块外, 报警症状对 CRC 的预测作用极为有限, CRC 患者中约 40% 无明显报警症状^[18]。因此对于 CRC 筛查, 我们建议根据危险因素对人群进行风险分层从而筛选出高危受检者。同时, 我们也需要改变公众的传统观念, 因为筛查工作的顺利进行离不开公众的积极配合。

3. 采取分层筛查策略, 避免过度筛查: 我国人口众多, 地域间经济社会发展程度差异巨大, 直接采用结肠镜进行人群筛查除了成本效益比低下以外, 目前的内镜资源也无法支撑。根据 2012 年全国消化内镜技术发展现状调查, 当年全国开展结肠镜仅 583.24 万例, 人均结肠镜资源匮乏, 完全无法满足高达 2.94 亿的人群筛查需求^[19]。另外, 结肠镜作为一项侵入性检查, 也存在一定的并发症风险。因此推荐采取对平均风险人群进行初筛, 再针对高危人群进行结肠镜精查的分层筛查策略, 这更符合我国目前的国情。CRC 筛查高危因素量化问卷、伺机筛查风险问卷和亚太结直肠筛查评分及修订版均是常用的筛选问卷。而新兴的非侵入式筛查技术如粪便 DNA, 初步研究结果显示其对 CRC 及癌前病变的敏感度均高于传统的粪便隐血试验^[20]。

尽管 CRC 发展过程缓慢, 从正常黏膜发展至癌可能需要 10~15 年, 但是考虑到目前我国的结肠镜检查质量以及各地内镜水平的差异, 《专家共识》推荐对于初筛高危人群或选择结肠镜筛查的平均风险人群, 每 5~10 年进行 1 次高质量结肠镜检查。而在完成 1 次高质量结肠镜检查后, 不必再为排除可能遗漏的病变而过早过频繁地复查结肠镜, 从而造成过度筛查, 浪费宝贵的结肠镜资源。

4. 新技术的应用: 目前电子染色技术在早期胃癌、早期食管癌的筛查中得到了广泛应用, 但是对于结肠病变的检出价值尚缺乏足够的证据, 高清白光结肠镜检查仍是发现结肠病变最主要的方法。而近几年人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术在消化内镜领域的应用得到了飞速发展, 有望缓解我国消化内镜资源不足的困境。2020 年发

表的一项多中心、随机试验研究显示, AI 系统能够在不增加退镜时间的前提下, 实时辅助内镜医师检出息肉, 从而显著提高腺瘤检出率和平均腺瘤数目^[21]。另外对于一些连内镜专家也容易漏诊的小 (或扁平) 腺瘤和锯齿状病变, AI 也能帮助检出^[22-23]。AI 在质量控制方面也有应用。据国内学者研究报道显示, AI 系统对静态内镜图片进行肠道准备评分的准确率 (高达 93.33%) 不亚于内镜医师, 而在结肠镜退镜过程中能够每 30 s 进行 1 次评分, 准确率为 89.04%^[24]。另一项研究应用 AI 在实时结肠镜检查过程中对退镜时间进行记录, 以此督促操作医师并增加其退镜稳定性, 结果显示相比对照组, AI 辅助组的退镜时间显著延长 (7.03 min 比 5.68 min, $P < 0.001$), 同时腺瘤检出率及平均腺瘤检出数目也明显增加^[25]。此外还有学者对 AI 在微小息肉性质的判断上进行了研究, 结果发现 AI 能够准确辨别腺瘤性和增生性息肉 (所谓内镜下“光学活检”), 并减少内镜医师的诊断时间, 而对于初级医师, AI 能够帮助他们在不经培训的情况下便达到专家级医师的诊断水平^[26]。鉴于 AI 的实用性、易推广性以及评价质量控制指标的客观性, 我们认为 AI 在结肠镜领域具有极高的应用价值, 尤其对于提高基层单位及操作经验不足的医师水平意义重大。

5. 提高筛查依从性: 依从性是影响 CRC 筛查效果的重要因素, 我们需要格外关注受检者对于各项筛查技术的接受程度。我们自己的 CRC 筛查经验也表明, 受检者的应答率普遍较低, 能否有效提升应答率是我们筛查工作成功与否的关键。因此《专家共识》建议充分尊重受检者的意愿, 无论接受何种筛查手段, 认为只要顺利完成筛查过程, 均有助于 CRC 预防。

6. 其他: 《专家共识》推荐了不同息肉/腺瘤切除术后的随访问隔, 临床实践中不建议根据主观意愿随意缩短随访问隔, 以免造成过度筛查和结肠镜资源的不必要浪费。药物用于预防 CRC 的研究证据尚不足够。阿司匹林相关的研究开展较多, 现有数据表明其有降低结直肠腺瘤发生及切除后复发风险的潜在价值, 但有导致消化道出血等风险, 其最佳剂量及持续使用时间也仍有争议, 因此暂不推荐用于一般人群的 CRC 一级预防。其他药物的作用则有待更多的临床研究进一步明确, 尤其是中草药, 尽管有多种中草药 (如黄连素) 已展现出不错的应用前景, 但尚需更多高质量的临床研究才能明确其价值。

总之,《专家共识》的发布体现了目前国内对于 CRC 筛查的高度重视,尤其将重点放在癌前病变和状态的概念界定和管理上也反映了我们推动 CRC 预防工作进展的决心。当然,《专家共识》也有不足之处,其部分陈述尚缺乏高质量证据,需要在今后工作中进一步完善。最后,相信本共识的出台能有效指导 CRC 癌前病变和状态的规范化处置,从而实现降低 CRC 发病率和死亡率的最终目标。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会,等.中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J].中华消化内镜杂志,2022,39(1): 1-18. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211111-00661.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] 刘晓雪,宇传华,周薇,等.中国近30年间结直肠癌死亡趋势分析[J].中国癌症杂志,2018,28(3): 177-183. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.002.
- [4] 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.
- [5] 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].中华消化内镜杂志,2015,32(6):341-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.001.
- [6] 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,中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组,中华医学会消化内镜学分会肠道学组,等.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,2015,32(2): 69-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.02.001.
- [7] 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,2019,36(10):709-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.10.001.
- [8] 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. DOI: 10.1111/his.13975.
- [9] 中华医学会病理学分会消化疾病学组.胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识[J].中华病理学杂志,2020,49(1):3-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.01.002.
- [10] Kinoshita S, Nishizawa T, Uraoka T. Progression to invasive cancer from sessile serrated adenoma/polyp[J]. Dig Endosc, 2018,30(2):266. DOI: 10.1111/den.12988.
- [11] Chen S, Sun K, Chao K, et al. Detection rate and proximal shift tendency of adenomas and serrated polyps: a retrospective study of 62,560 colonoscopies[J]. Int J Colorectal Dis, 2018,33(2):131-139. DOI: 10.1007/s00384-017-2951-0.
- [12] Liu TY, Jin DC, Khan S, et al. Clinicopathological features of advanced colorectal serrated lesions: a single-center study in China[J]. J Dig Dis, 2018, 19(4): 235-241. DOI: 10.1111/1751-2980.12589.
- [13] Crockett SD, Gourevitch RA, Morris M, et al. Endoscopist factors that influence serrated polyp detection: a multicenter study[J]. Endoscopy, 2018, 50(10): 984-992. DOI: 10.1055/a-0597-1740.
- [14] IJspeert JE, de Wit K, van der Vlugt M, et al. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists[J]. Endoscopy, 2016, 48(8): 740-746. DOI: 10.1055/s-0042-105436.
- [15] Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(9): 1450-1455. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x.
- [16] Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2009, 136(5): 1561-1567; quiz 1818-1819. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.064.
- [17] Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(11): 945-965. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
- [18] Bai Y, Xu C, Zou DW, et al. Diagnostic accuracy of features predicting lower gastrointestinal malignancy: a colonoscopy database review of 10,603 Chinese patients[J]. Colorectal Dis, 2011,13(6):658-662. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02251.x.
- [19] 王洛伟,辛磊,林寒,等.中国消化内镜技术发展现状[J].中华消化内镜杂志,2015,32(8):501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.08.001.
- [20] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.
- [21] Repici A, Badalamenti M, Maselli R, et al. Efficacy of real-time computer-aided detection of colorectal neoplasia in a randomized trial[J]. Gastroenterology, 2020, 159(2): 512-520. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.062.
- [22] Wang P, Liu X, Berzin TM, et al. Effect of a deep-learning computer-aided detection system on adenoma detection during colonoscopy (CADE-DB trial): a double-blind randomised study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 343-351. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30411-X.
- [23] Glissen Brown JR, Mansour NM, Wang P, et al. Deep learning computer-aided polyp detection reduces adenoma miss rate: a United States multi-center randomized tandem colonoscopy study (CADET-CS Trial)[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.009. [published online ahead of print].
- [24] Zhou J, Wu L, Wan X, et al. A novel artificial intelligence system for the assessment of bowel preparation (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2020,91(2):428-435.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2019.11.026.
- [25] Su JR, Li Z, Shao XJ, et al. Impact of a real-time automatic quality control system on colorectal polyp and adenoma detection: a prospective randomized controlled study (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2020,91(2):415-424.e4. DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.026.
- [26] Jin EH, Lee D, Bae JH, et al. Improved accuracy in optical diagnosis of colorectal polyps using convolutional neural networks with visual explanations[J]. Gastroenterology, 2020, 158(8):2169-2179.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.036.