

· 系统综述/Meta 分析 ·

全球针对家族史高危人群的结直肠癌筛查指南推荐意见的系统综述

苏宇¹ 湛浩然¹ 孙鑫² 陈茹² 孙丽³ 郝金娟⁴ 张效鹏⁵ 田雨¹ 陈瑞¹

¹首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069; ²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, 北京 100021; ³人民卫生出版社有限公司, 北京 100021; ⁴北京医院/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; ⁵北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所/胃肠肿瘤中心一病区/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

通信作者: 田雨, Email: yutian@ccmu.edu.cn; 张效鹏, Email: md_boing@163.com

【摘要】 目的 对全球现有结直肠癌家族史高危人群筛查指南的更新进展及推荐意见进行系统总结和评价。**方法** 以“结直肠癌”“筛查”“指南”“共识”“推荐”“家族史”以及“colorectal cancer”“screening”“guideline”“recommendation”“family history”为关键词, 并补充其自由词, 系统检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science, 并且同时检索官网刊登的结直肠癌筛查指南/共识作为补充, 语种限定为中文和英文。截至 2022 年 5 月 24 日, 共 20 篇有效文献。对纳入文献的基本信息、针对家族史人群的推荐意见等进行摘录整理及汇总描述。**结果** 在 20 篇文献中, 大多数国家/地区/机构根据结直肠癌家族史人群的亲属关系等级, 对筛查起止年龄、筛查方式及筛查周期提出建议。多数指南针对有 1 例 60 岁前患结直肠癌一级亲属的人群, 推荐筛查起始年龄为 40 岁或比患病亲属诊断年龄提前 10 年, 推荐的筛查方式多为结肠镜。**结论** 目前全球多数结直肠癌家族史高危人群筛查指南主要针对一级亲属家族史、以结肠镜作为主要筛查方式。本文将为我国针对结直肠癌家族史高危人群筛查策略的更新提供参考依据, 进而完善结直肠癌筛查与早诊早治实践。

【关键词】 结直肠癌; 筛查; 指南; 系统综述; 家族史; 全球**基金项目:** 首都医科大学科研培育基金(校社科-常规项目)(PYS2101)**Global guidelines of colorectal cancer screening in high-risk population with family history of colorectal cancer: a systematic review**Su Yu¹, Zhan Haoran¹, Sun Xin², Chen Ru², Sun Li³, Hao Jinjuan⁴, Zhang Xiaopeng⁵, Tian Yu¹, Chen Rui¹

¹School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ²National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ³People's Medical Publishing House, Beijing 100021, China; ⁴Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ⁵Gastrointestinal Cancer Center, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Corresponding authors: Tian Yu, Email: yutian@ccmu.edu.cn; Zhang Xiaopeng, Email: md_boing@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220422-00331

收稿日期 2022-04-22 本文编辑 万玉立

引用格式: 苏宇, 湛浩然, 孙鑫, 等. 全球针对家族史高危人群的结直肠癌筛查指南推荐意见的系统综述[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(9): 1469-1478. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220422-00331.

Su Y, Zhan HR, Sun X, et al. Global guidelines of colorectal cancer screening in high-risk population with family history of colorectal cancer: a systematic review[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(9): 1469-1478. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220422-00331.



【Abstract】 Objective To systematically summarize and evaluate the development of update and detailed recommendations of the existing global screening guidelines in high-risk population with a family history of colorectal cancer. **Methods** The words "colorectal cancer", "screening", "guideline", "consensus", "recommendations" and "family history" in Chinese and English were used as MESH terms for literature retrieval, as well as entry terms. The retrieval was performed based on China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data Knowledge Service Platform, PubMed, Embase, Cochrane Library and Web of Science, as well as official websites. The languages of literatures were limited in Chinese and English. As of May 24, 2022, a total of 20 valid literatures had been retrieved. The basic information of the literatures and the recommendations of colorectal cancer screening for people with family history were collected and analyzed. **Results** The analysis on the 20 literatures indicated that most countries/regions/institutions recommended age range of screening, screening modalities and intervals for people with family history of colorectal cancer. For the individuals who have one first-degree relative diagnosed with colorectal cancer before 60 years of age, most guidelines recommended the screening to be started at 40 years or 10 years earlier than the age when the youngest first-degree relative was diagnosed. The most commonly recommended screening modality was colonoscopy. **Conclusions** Most current screening guidelines for high-risk people with family history of colorectal cancer recommend colonoscopy as the main modality. This review will provide reference for the update of screening strategies in high-risk people with family history of colorectal cancer in China, and further improve the practices of screening, early diagnosis and treatment of colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Screening; Guidelines; Systematic review; Family history; Worldwide

Fund program: Capital Medical University Research Incubation Funding (University Social Science-Regular Project) (PYS2101)

结直肠癌是临床上常见的消化系统恶性肿瘤,在全球范围内其发病率居于恶性肿瘤第3位,死亡率高居第2位^[1]。在我国,结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势,成为我国消化系统中发病率第1位、死亡率第4位的恶性肿瘤,严重威胁人民的生命健康,造成沉重的社会负担^[2]。筛查是实现结直肠癌早诊早治的关键前提,大量研究证实,连续性的结直肠癌筛查可以有效降低结直肠癌的发病率和死亡率^[3-4]。目前部分欧美国家已经建立起较为完善的结直肠癌筛查体系,而我国的结直肠癌筛查开展于20世纪70年代,目前仅在部分省市或地区开展区域性的结直肠癌筛查^[5]。研究证据表明,结直肠癌的发生发展除了与环境因素、生活方式有关,还与结直肠癌家族史显著相关,且受患病亲属关系和数量的影响^[6-8]。尽管在全球现行的结直肠癌筛查指南中,家族史常常作为风险分层的高危因素,然而仅有部分指南根据详细的家族史分类做出具体筛查推荐,而多数筛查指南未能针对结直肠癌家族史高危人群提供更深层次的建议。本研究采用系统综述的方式对全球现行筛查指南中针对具有非遗传性结直肠癌家族史人群的筛查推荐意见进行整理汇总,排除林奇综合征或家族性腺瘤病等高外显遗传性结直肠癌综合征的推荐意见,深入了解指南制定和更新现状,系统梳理筛查方案,为我国针

对家族史高危人群的结直肠癌筛查策略的更新提供参考依据。

资料与方法

1. 资料来源:系统检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science,手工检索国际指南协作网(Guideline International Network)、美国癌症协会、世界胃肠病组织等专业机构的官网,以及主要国家卫生系统官网刊登的结直肠癌筛查指南/共识作为补充,并且手工检索通过引文追溯得到的指南/共识文献。语种限定为中文和英文。计算机检索时限均为建库至2022年5月24日。

2. 文献检索式:英文:[(colorectal cancer) AND (screening) AND (family history)] AND [(guideline) OR (recommendation)],中文:["结直肠癌"和"筛查"和"家族史"和("指南"或"共识"或"推荐")]

3. 文献筛选:

(1)纳入标准:公开发布的原创的与结直肠癌筛查相关的指南/共识/推荐意见;有多次更新版本的,则纳入最新版本;由官方或专业组织制定的均纳入;语种限定为中文或英文。

(2)排除标准:仅关于指南/共识/意见的介绍、评价、解读等文献,未包含筛查方案;重复文献;非最新版本;指南/共识/意见的翻译版本或限定语种之外的版本;非结直肠癌、非筛查类和非独立内容呈现的指南/共识/意见;非针对高危人群的指南/共识/意见;会议摘要或无全文的文献。最终共纳入文献 20 篇,文献筛选过程见图 1。

4. 资料提取:制定文献信息摘录表,包括指南的基本信息(发布组织所在地区、发布时间、发布机构、指南名称、指南版本)和高危人群的结直肠癌筛查推荐意见(家族史详细分类、筛查起止年龄、筛查方式、筛查周期)。对所有针对结直肠癌家族史高危人群筛查指南的发布情况、筛查推荐意见进行系统汇总。

5. 数据分析:在初步筛选文献时,制定统一的筛选流程与说明,利用 Endnote X9 软件对检索到的文献进行管理,排除重复文献。筛选时,阅读题目与摘要,在排除不相关的文献后,进行全文阅读,以确定最终是否被纳入。由两位研究者独立筛选文献和提取资料,并交叉核对,如有意见不统一,则讨论决定或交由第三人协助裁定。

结 果

1. 基本信息:目前全球主要国家均发布了针对

结直肠癌家族史高危人群的筛查指南。共纳入指南 20 部,发布时间范围为 1995–2021 年。所有纳入指南均为较权威的国家或地区性规划的指导文件或专业学术机构发布的推荐文件。见表 1。按发布指南的国家/地区/机构、发布时间、发布机构、指南名称以及更新情况对各指南的基本信息进行梳理。

2. 结直肠癌筛查指南中针对家族史高危人群的推荐内容:目前,全球现行结直肠癌筛查指南中的意见都推荐为不同风险分层的人群开展不同的结直肠癌筛查策略,其中,结直肠癌家族史常常作为筛查指南中主要的风险分层因素,具体包括患病亲属关系、数量和诊断年龄。研究表明,患结直肠癌的亲属关系等级越高、数量越多、发病年龄越小,个体的发病风险将会显著增加^[6]。多数指南对结直肠癌患病亲属关系等级及数量给出了明确界定,其中部分指南还进一步对患病亲属的诊断年龄进行了详细阐述。针对结直肠癌家族史高危人群的筛查推荐意见见表 2。

对于 1 例一级亲属患病的家族史情况,最常见的是以患病亲属诊断年龄 60 岁作为切点划分,英国对于一级亲属诊断年龄的切点值提前到 45 岁或 50 岁^[18-19],我国中华医学会消化病学分会建议为 50 岁或 60 岁^[24],澳大利亚则将此年龄切点值提前到 55 岁^[27]。对于一级亲属在 60 岁前患结直肠癌的

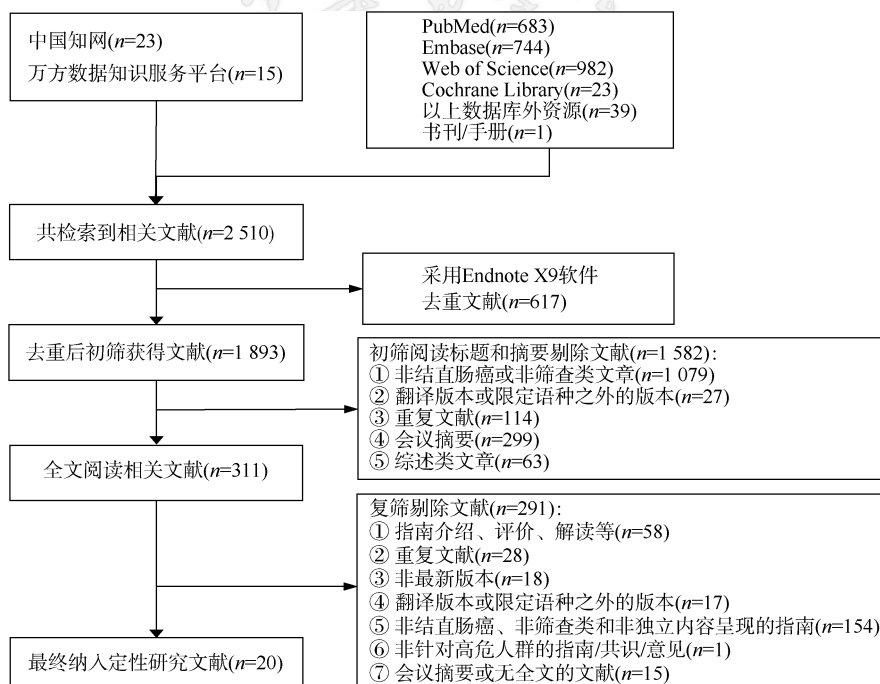


图 1 文献筛选流程

表 1 全球结直肠癌高危人群筛查指南的基本信息和更新进展

分类	序号	国家/组织	发布年份	发布机构	指南名称	更新次数	之前版本的发布年份
北美洲	1	美国	2021	美国胃肠病学会	ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 ^[9]	2	2008、2000
	2	美国	2020	美国国立综合癌症网络	NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 2.2020 ^[10]	5	2020、2018、2015、2013、2010
	3	美国	2017	美国结直肠癌多学科工作组	Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer ^[11]	3	2008、2003、1997
	4	美国	2012	美国内科医师协会	Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians ^[12]	0	NA
	5	美国	2006	美国胃肠内镜学会	ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance ^[13]	0	NA
	6	美国	2003	美国胃肠病协会	Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence ^[14]	1	1997
欧洲	7	美国	2003	美国癌症协会	American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2003 ^[15]	3	2001、1997、1992
	8	加拿大	2018	加拿大胃肠病学协会	Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus ^[16]	0	NA
	9	加拿大	2004	加拿大胃肠病学协会、加拿大消化健康基金会	Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian Digestive Health Foundation: Guidelines on colon cancer screening ^[17]	0	NA
	10	英国	2010	英国胃肠病学学会、大不列颠及爱尔兰结直肠病学协会	Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) ^[18]	1	2002
亚洲	11	英国	1995	英国家族癌症研究小组	Suggested screening guidelines for familial colorectal cancer ^[19]	0	NA
	12	亚太	2015	亚太结直肠癌工作组	An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening ^[20]	1	2008
	13	中国	2020	国家癌症中心	中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 ^[21]	0	NA
	14	中国	2020	中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组	中国结直肠癌早诊早治专家共识 ^[22]	0	NA
大洋洲	15	中国	2015	中华医学会多协作组	中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识 ^[23]	0	NA
	16	中国	2011	中华医学会消化病学分会	中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见 ^[24]	0	NA
	17	中国 ^a	2018	癌症预防及普查专家工作组	Recommendations on prevention and screening for colorectal cancer in Hong Kong ^[25]	0	NA
	18	新加坡	2010	癌症预防及普查卫生部	Cancer Screening: MOH Clinical Practice Guidelines 1/2010 ^[26]	0	NA
世界组织	19	澳大利亚	2018	澳大利亚国家健康与医学研究委员会	Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer ^[27]	0	NA
	20	世界组织 (美国)	2007	世界胃肠病组织	WGO Practice Guideline – Colorectal Cancer Screening ^[28]	0	NA

注: NA 指该指南至今未更新; ^a 中国香港地区

表2 全球结肠直肠癌高危人群筛查指南的推荐意见

分类	序号	国家/组织/机构	发表年份	家族史	筛查年龄	患者诊断年	筛查方式	筛查周期	备注
北美洲	1	美国；美国胃肠病学会	2021	①1例<60岁一级亲属患结直肠癌或进展期息肉 ②≥2例一级亲属患结直肠癌或进展期息肉 1例≥60岁一级亲属患结直肠癌或进展期息肉	40岁或比患病亲属中最年轻的患者的诊断年龄提前10年	结肠镜	FIT(更倾向推荐) ^a 结肠镜(更倾向推荐) ^a 粪便DNA检测 ^a 软式乙状结肠镜 ^a 结肠CT成像技术 ^a 胶囊结肠镜 ^a FIT(更倾向推荐) ^a 结肠镜(更倾向推荐) ^a FIT(更倾向推荐) ^a 结肠镜(更倾向推荐) ^a 粪便DNA检测 ^a 软式乙状结肠镜 ^a 结肠CT成像技术 ^a 胶囊结肠镜 ^a 结肠镜	5年	NA
	2	美国；美国国立综合癌症网络	2020	≥1例一级亲属患结直肠癌	50-75岁 ^a	40岁或比患病亲属中最年轻的患者的诊断年龄提前10年	结肠镜	5年	NA
	3	美国；美国结直肠癌多学科工作组	2017	1例一级亲属患进展期腺瘤或无蒂锯齿状腺瘤 ①1例<60岁一级亲属患结直肠癌和/或进展期腺瘤 ②2例一级亲属患结直肠癌和/或进展期腺瘤 1例≥60岁一级亲属患结直肠癌或进展期腺瘤	40岁或比患病亲属中最年轻的患者的诊断年龄提前10年	结肠镜 FIT ^a 结肠CT成像技术 ^a 粪便DNA检测 ^a 软式乙状结肠镜 ^a 胶囊结肠镜 ^a	结肠镜 结肠镜 结肠镜 结肠镜 结肠镜 结肠镜	5~10年 5年 5年 3年 5~10年 5年 5年 5年	≥1例一级亲属患有结直肠癌，或进展期腺瘤，如果其拒绝结肠镜，应提供每年的FIT检查
	4	美国；美国内科医师协会	2012	≥1例一级亲属患进展期锯齿状腺瘤	其筛查意见与进展期腺瘤推荐筛查意见保持一致	结肠镜	结肠镜	NA	NA
	5	美国；美国胃肠内镜学会	2006	≥1例<60岁一级亲属患结直肠癌 ≥1例≥60岁一级亲属患结直肠癌 1例<60岁一级亲属患腺瘤性息肉	40岁或比患病亲属中最年轻的患者的诊断年龄提前10年 40岁 40岁或比患病亲属中最年轻的患者的诊断年龄提前10年 可个性化，未做规定 50岁	结肠镜 结肠镜 结肠镜 结肠镜	3~5年 10年 5年 10年 10年	NA NA	
	6	美国；美国胃肠病协会	2003	1例≥60岁一级亲属患腺瘤性息肉 ①1例二级亲属患癌症或息肉 ②1例三级亲属患癌症或息肉 ①≥60岁一级亲属患结直肠癌或腺瘤性息肉 ②2例二级亲属患结直肠癌	40岁	结肠镜 ^a FOBT ^a FOBT+乙状结肠镜 ^a 双对比造影 ^a 结肠镜	10年 5年 FOBT-1年； 乙状结肠镜-5年 5年 5年	NA	
			①≥2例一级亲属患结肠癌 ②1例<60岁一级亲属患结肠癌或腺瘤性息肉 ①1例二级亲属患结直肠癌 ②三级亲属患结直肠癌	40岁或比患病亲属中最年轻的患者的诊断年龄提前10年 50岁 ^a	双对比造影 ^a 结肠镜 ^a FOBT ^a 乙状结肠镜 ^a FOBT+乙状结肠镜 ^a 双对比造影 ^a	10年 1年 5年 FOBT-1年； 乙状结肠镜-5年 5年 5年	NA		

分类

分类	序号	国家/组织/机构	发表年份	家族史	筛查年龄	筛查方式	筛查周期	备注
北美洲	7	美国: 美国癌症协会	2003	① ≥1例 <60岁一级亲属患结直肠癌或腺瘤性息肉	40岁或比患病亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	结肠镜	5~10年	如患者不能、不可行或不希望进行结肠镜, 则可选择DCBE或乙状结肠镜联合DCBE。如结肠镜检查未能到达盲肠, 可能需要补充DCBE, 如DCBE识别出可能的病变, 或不能充分显示整个结肠直肠, 则需要补充结肠镜
				② ≥2例一级亲属患结直肠癌或腺瘤性息肉	40岁或比患病亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	结肠镜	5~10年	
	8	加拿大: 加拿大胃肠病学协会	2018	≥2例一级亲属患结直肠癌	40岁或比患病亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	结肠镜	5年	NA
				1例一级亲属患结直肠癌	40~50岁或比患病亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	FIT	5~10年 1~2年	
				≥1例一级亲属患进展期腺瘤	40~50岁或比患病亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	结肠镜	5~10年	
				≥1例二级亲属患结直肠癌	50岁	FIT	1~2年	
						FIT (更倾向推荐) ^a 或gFOBT ^a	1~2年	
				≥1例非进展期腺瘤或病理学不明的息肉	50~75岁 ^a	软式乙状结肠镜 ^a FIT (更倾向推荐) ^a 或gFOBT ^a	≥10年 1~2年	
	9	加拿大: 加拿大胃肠病学协会、加拿大消化健康基金会	2004	1例 <60岁一级亲属患结直肠癌或腺瘤性息肉	40岁或比亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	结肠镜	≥10年 5年	NA
				≥2例一级亲属患结直肠癌或息肉	40岁或比亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年	结肠镜	5年	
				1例 >60岁一级亲属患结直肠癌或腺瘤性息肉	40岁	gFOBT或FIT ^a 软式乙状结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 + gFOBT ^a 双对比造影 ^a 结肠镜 ^a gFOBT或FIT ^a 软式乙状结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 + gFOBT ^a	2年 5年 5年 5年 10年 2年 5年 5年	
				≥2例二级亲属患癌症或息肉	40岁	gFOBT或FIT ^a 软式乙状结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 + gFOBT ^a 双对比造影 ^a 结肠镜 ^a gFOBT或FIT ^a 软式乙状结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 + gFOBT ^a	2年 5年 5年 5年 10年 2年 5年 5年	
				① 1例二级亲属 ② 1例三级亲属	50岁	双对比造影 ^a 结肠镜 ^a gFOBT或FIT ^a 软式乙状结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 + gFOBT ^a 双对比造影 ^a 结肠镜 ^a	5年 10年 2年 5年 5年 5年 10年	

续表 2

分类	序号	国家/组织/机构	发表年份	家族史	筛查年龄	筛查方式	筛查周期	备注
欧洲	10	英国: 英国胃肠病学学会、大不列颠及爱尔兰结肠病学协会	2010	3例>50岁一级亲属患结肠癌 2例<60岁一级亲属患结肠癌 2例>60岁一级亲属患结肠癌	50~75岁 50~75岁 55岁	结肠镜 结肠镜 结肠镜	5年 55岁时做一次结肠镜检查, 如正常, 则无随访 55岁时做一次结肠镜检查, 如正常, 则无随访	①一级亲属关系包括: 父母、叔叔和/或祖母; 或2位兄弟姐妹/父母; 或2位兄弟姐妹/1位父母; 或2位兄弟姐妹/1位子女; ②一级亲属关系包括: 2位患病亲属组合包括父母和祖母; 或多于2位兄弟姐妹; 或多于2位子女; 或子女+兄弟姐妹。如果父母双方都患病, 这也算一级亲属关系 NA
亚洲	11	英国: 英国家族癌症研究小组	1995	1例<45岁一级亲属患结肠癌 ≥2例亲属(≥1例一级亲属和≥1例二级亲属)患结肠癌或相关癌症 ≥1例一级亲属患结肠癌	45~54岁 风险评估	结肠镜	NA	NA
	12	亚太: 亚太结肠癌工作组	2015	≥1例一级亲属患结肠癌	NA	NA	NA	NA
	13	中国: 国家癌症中心	2020	≥1例一级亲属患结肠癌	40岁或比患病亲属中最年轻的患者 诊断年龄提前10年	NA	NA	NA
	14	中国: 中华医学会儿科学分会	2020	①2例一级亲属患结肠癌或进展性腺瘤 ②1例<60岁一级亲属患结肠癌或进展性腺瘤	40岁或比患病亲属中最年轻的患者 诊断年龄提前10年	结肠镜	5年	NA
	15	中国: 中华医学会儿科学分会	2015	≥1例一级亲属患结肠癌	40岁	结肠镜	5年	NA
	16	中国: 中华医学会儿科学分会	2011	50~60岁一级亲属患结肠癌 ①1例<50岁一级亲属患结肠癌 ②≥2例一级亲属患结肠癌 ①1例>60岁一级亲属患结肠癌 ②≥2例二级亲属患结肠癌 ①1例≤60岁一级亲属患结肠癌 ②≥1例一级亲属患结肠癌	40岁 40岁或比患病亲属中最年轻的患者 诊断年龄提前10年 50岁	结肠镜 结肠镜 结肠镜 结肠镜	5年 3年 3~5年 5年	NA NA
大洋洲	17	中国 ¹ : 癌症预防及普查专家工作组 新加坡: 新加坡卫生部	2018	①1例≤60岁一级亲属患结肠癌 ②≥2例一级亲属患结肠癌或腺瘤 1例>60岁一级亲属患结肠癌	40岁或比患病亲属中最年轻的患者 诊断年龄提前10年, 但不要早于12岁	结肠镜	5年	NA
	18	澳大利亚: 澳大利亚国家健康与医学研究委员会	2010	①1例≤60岁一级亲属患结肠癌 ②≥2例一级亲属患结肠癌或腺瘤 1例>60岁一级亲属患结肠癌	40岁或比患病亲属中最年轻的患者 诊断年龄提前10年	结肠镜	5年	NA
	19	澳大利亚: 澳大利亚国家健康与医学研究委员会	2018	1例≥55岁亲属患结肠癌 ①1例<55岁一级亲属患结肠癌 ②2例一级亲属患结肠癌 ③1例一级亲属+≥2例二级亲属患结肠癌 ①≥3例一级亲属或二级亲属患结肠癌, 其中≥1例确诊年龄<55岁 ②≥3例一级亲属患结肠癌 ①1例≤60岁一级亲属患结肠癌或腺瘤性息肉 ②2例一级亲属患结肠癌 ①1例>60岁一级亲属患结肠癌或腺瘤性息肉 ②2例二级亲属患结肠癌	45~74岁 40~50岁 50~74岁 35~45岁 45~74岁 40岁或比患病亲属中最年轻的患者 诊断年龄提前10年 40岁	FIT FIT 结肠镜或结肠CT成像技术 FIT 结肠镜或结肠CT成像技术 结肠镜	2年 2年 5年 2年 5年 5年	筛查建议不再明确, 应定期从亲属中首次诊断结肠癌的年龄之前10年开始, 因为缺乏公开的证据支持这一策略; 如无法进行结肠镜检查, 可采用结肠CT成像技术 NA
	20	世界卫生组织(美国): 世界胃肠病组织	2007	①1例二级亲属患结肠癌 ②1例三级亲属患结肠癌	≥50岁 ^a	结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 ^a gFOBT或FIT ^a 结肠镜 ^a 软式乙状结肠镜 ^a gFOBT或FIT ^a	10年 5年 1~2年 10年 5年 1~2年	NA

注: ^a为针对家族史信息的现行指南中的筛查建议与一般风险人群保持一致; 中国香港地区: gFOBT: 愈创木脂粪便潜血试验; FIT: 免疫法粪便潜血试验; FOBTT: 粪便潜血试验; NA: 该指南未给出适当推荐

情况,北美地区(美国^[9,11,14-15]、加拿大^[17])、亚洲地区(中国^[22,25]、新加坡^[26])、世界胃肠病组织的结直肠癌筛查指南均建议对具有该家族史的个体在 40 岁或比患病亲属诊断年龄提前 10 年开始筛查^[28],仅采用结肠镜作为筛查方式,建议筛查周期为 5 年或 5~10 年,我国中华医学会消化病学分会^[24]与美国胃肠内镜学会^[13]则建议结肠镜筛查周期缩短到 3~5 年。对于一级亲属在 60 岁及以上患结直肠癌的情况,美国^[9,11,14]、加拿大^[17]、世界胃肠病组织^[28]在所发布的指南中建议将筛查的起始年龄提前到 40 岁;对于筛查方式的推荐与其对一般风险人群的筛查意见保持一致,如采用包括免疫法粪便潜血试验(FIT)、结肠镜等多种筛查方式。

对于≥2 例一级亲属患病的家族史情况,多数指南未界定患病亲属的年龄切点值,其推荐意见通常同有 1 例 60 岁前患病的一级亲属家族史的意见一致^[9,11,14-15,17,22,25-26,28]。仅英国在其发布的指南中专门界定了以 50 岁或 60 岁作为该家族史风险分层的切点值^[18]。

对于涉及一、二级亲属均患病的家族史情况,仅有英国家族癌症研究小组^[19]与澳大利亚^[27]在所发布的指南中给出了相应推荐意见,其中英国家族癌症研究小组建议对个体进行随访检查以评估其发病风险进而采用不同的筛查方案^[19]。

对于涉及二、三级亲属家族史的现行指南(如美国^[9,13-14]、加拿大^[16-17]、英国^[19]、中国^[24]、澳大利亚^[27]、世界胃肠病组织^[28]),均未对患病亲属诊断年龄的切点值进行详细界定,只对患病亲属的数量给出了相应划定。具体来说,对于 1 例二级或三级亲属患病的家族史情况,美国^[9,13-14]、加拿大^[16-17]、世界胃肠病组织^[28]的结直肠癌筛查指南均建议从 50 岁开始筛查,采用包括结肠镜在内的多种筛查方式。对于≥2 例二级或三级亲属患病的家族史情况,美国胃肠病协会^[14]、加拿大^[17]与世界胃肠病组织^[28]在所发布的指南中建议将筛查起始年龄提前到 40 岁,筛查方式与其对一般风险人群的筛查意见保持一致,然而我国中华医学会消化病学分会建议从 50 岁开始筛查,仅采用结肠镜作为筛查方式^[24]。

我国国家癌症中心于 2020 年发表的指南中仅推荐具有多于 1 例一级亲属患结直肠癌家族史的人群在 40 岁或比一级亲属中最年轻的患者诊断年龄提前 10 年进行筛查^[21],对于其他家族史风险分层的类别未给出筛查推荐意见。我国中华医学会消化病学分会于 2011 年发布的指南中指出,针对

具有 1 例≥60 岁或≥2 例一级亲属患结直肠癌的家族史人群应从 50 岁开始,每 5 年进行一次结肠镜筛查^[24]。

讨 论

本研究采用系统综述的方法对全球结直肠癌筛查指南中针对具有结直肠癌家族史高危人群的筛查推荐意见进行回顾分析。目前大部分结直肠癌筛查指南仅涉及一般风险人群,针对家族史高危人群的筛查指南和相关推荐相对较少。纳入的 20 部指南文件中,均为针对非遗传性结直肠癌家族史高危人群的筛查推荐意见,排除包括林奇综合征或家族性腺瘤病等高外显遗传性结直肠癌综合征的意见。

个体的结直肠癌发病风险取决于患病亲属关系等级、患病亲属的诊断年龄、数量以及个体的年龄^[7]。目前多数现行的高危人群筛查指南均将结直肠癌家族史作为风险分层的因素,建议对具有家族史的个体进行更早和更频繁的监测,特别是涉及多个一级患病亲属或有年轻患病亲属的情况。一项 Meta 分析研究表明,与无结直肠癌家族史的人群相比,具有一级亲属结直肠癌家族史的个体发生结直肠癌的风险增加了约 2 倍^[29]。

在全球现行结直肠癌家族史高危人群筛查指南中,涉及二级亲属与三级亲属家族史的筛查建议与一般风险人群保持一致,有研究表明,二级或三级亲属的结直肠癌家族史没有显著增加个体结直肠癌的发病风险^[30]。类似的还有,大部分指南对于≥2 例一级亲属家族史的推荐意见与 1 例一级亲属早发性结直肠癌家族史的推荐意见一致,表明基于这两种家族史分层的结直肠癌发病风险相近^[6]。此外,对于一级亲属和二级亲属均患病的家族史情况,有研究表明,1 例二级亲属和 1 例一级亲属(或是另 1 例二级亲属)的家族史组合,其发病风险也显著增加^[6]。然而,目前将这种家族史分类纳入推荐的指南较少,仅有英国^[19]和澳大利亚^[27]给出了相应的推荐意见。

尽管多数指南对于家族史中亲属关系等级给出了明确分类,但只界定了一级亲属诊断年龄的切点值。在美国^[9,11,13-15]、加拿大^[17]、中国^[22,24-25]、新加坡^[26]、世界胃肠病组织^[28]各机构发布的指南中均将一级患病亲属诊断年龄 60 岁作为家族史风险分层的年龄切点值。研究表明,一级亲属患结直肠癌的

家族史情况会增加个体罹患结直肠癌的风险^[29],而且个体的结直肠癌发病风险与一级亲属确诊年龄之间的关系呈S形,风险下降拐点在60岁^[31]。值得注意的是,虽然对于有<60岁和≥60岁一级患病亲属家族史的个体,指南推荐的筛查起始年龄一致,但建议的结肠镜筛查周期不同(分别为5年和10年)。

对于有结直肠癌家族史的高危人群筛查起始年龄的推荐,现行指南中常采用40岁或比患病亲属中最年轻的患者诊断年龄提前10年开始筛查,一方面可能是为了减少漏诊率,以降低由于漏诊而产生的疾病后果。比如,在美国犹他州的研究中,在40岁的个体中开始筛查,结直肠癌漏诊率较低,仅为3%^[32]。另一方面,也可能是由于先前研究证据表明有结直肠癌家族史的人群在35~40岁时发生结直肠癌的风险与一般风险人群在50岁筛查时的发病风险相似^[33]。

针对筛查方式的选择,结肠镜作为结直肠癌诊断的金标准,是其他筛查试验阳性的最终途径,也是有结直肠癌家族史的人群最合适的筛查方式。由于结肠镜检查的高敏感性和较好的卫生经济学效果^[16],多数针对家族史人群的筛查意见均建议采用结肠镜进行筛查,而且个体在结肠镜检查阴性结果后,可以间隔相对较长时间(如5~10年)再次进行检查^[34]。

对结直肠癌家族史高危人群进行针对性筛查有利于降低结直肠癌发病率与死亡率,而且与无家族史的人相比,个体依从性更好,但目前我国针对家族史分类的结直肠癌筛查方案的实施还未广泛开展,需要结合我国实际情况,参考已有的循证指南,制定高质量的结直肠癌高危人群筛查指南,完善我国结直肠癌早诊早治实践。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 苏宇:直接参与、收集并分析数据、文章撰写;湛浩然:直接参与、收集并分析数据、文章审阅;孙鑫、陈茹、孙丽、郝金娟:文章审阅、支持性贡献;张效鹏:直接参与、研究指导、文章审阅、工作支持;田雨:直接参与、研究指导、文章审阅、论文修改、工作支持;陈瑞:研究指导、文章审阅、工作支持

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and

- mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. DOI:10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] Jin P, Wu ZT, Li SR, et al. Colorectal cancer screening with fecal occult blood test: A 22-year cohort study[J]. Oncol Lett, 2013, 6(2):576-582. DOI:10.3892/ol.2013.1402.
- [4] 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. DOI: 10.1136/bmj.g2467.
- [5] Gong YM, Peng P, Bao PP, et al. The implementation and first-round results of a community-based colorectal cancer screening program in Shanghai, China[J]. Oncologist, 2018, 23(8): 928-935. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0451.
- [6] Tian Y, Kharazmi E, Sundquist K, et al. Familial colorectal cancer risk in half siblings and siblings:nationwide cohort study[J]. BMJ, 2019, 364:1803. DOI:10.1136/bmj.l803.
- [7] Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, et al. Calculating the starting age for screening in relatives of patients with colorectal cancer based on data from large nationwide data sets[J]. Gastroenterology, 2020, 159(1):159-168. e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.063.
- [8] Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, et al. Importance of family history of colorectal carcinoma in situ versus invasive colorectal cancer: a nationwide cohort study[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(11): 1252-1257. DOI: 10.6004/jnccn.2021.7004.
- [9] Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(3): 458-479. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122.
- [10] Provenzale D, Ness RM, Llor X, et al. NCCN guidelines insights: colorectal cancer screening, version 2.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(10): 1312-1320. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0048.
- [11] Rex DK, Boland RC, 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. DOI: 10.1038/ajg.2017.174.
- [12] Qaseem A, Denberg TD, Hopkins Jr RH, et al. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(5): 378-386. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00010.
- [13] Davila RE, Rajan E, Baron TH. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 63(4):546-557. DOI:10.1016/j.gie.2006.02.002.
- [14] Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence[J]. Gastroenterology, 2003, 124(2): 544-560. DOI: 10.1053/gast.2003.50044.
- [15] Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003[J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(1): 27-43. DOI: 10.3322/canjclin.53.1.27.
- [16] Leddin D, Lieberman DA, Tse F, et al. Clinical practice guideline on screening for colorectal cancer in individuals

- with a family history of nonhereditary colorectal cancer or adenoma: the Canadian association of gastroenterology Banff consensus[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1325-1347.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.017.
- [17] Leddin D, Hunt R, Champion M, et al. Canadian association of gastroenterology and the Canadian digestive health foundation: guidelines on colon cancer screening[J]. *Can J Gastroenterol*, 2004, 18(2):93-99. DOI: 10.1155/2004/983459.
- [18] Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) [J]. *Gut*, 2010, 59(5):666-689. DOI:10.1136/gut.2009.179804.
- [19] Hodgson SV, Bishop DT, Dunlop MG, et al. Suggested screening guidelines for familial colorectal cancer[J]. *J Med Screen*, 1995, 2(1): 45-51. DOI: 10.1177/096914139500200112.
- [20] Sung JY, Ng SC, Chan FKL, et al. An updated Asia pacific consensus recommendations on colorectal cancer screening[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 121-132. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503.
- [21] 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. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1): 16-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010. National Cancer Center, China, Expert Group of the Development of China Guidelines for the Screening, Early Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. China guideline for the screening, early detection and early treatment of colorectal cancer (2020, Beijing) [J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(1):16-38. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010.
- [22] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(22):1691-1698. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20190924-02103. Early Diagnosis and Early Treatment Group, Branch Oncology, Chinese Medical Association. Expert consensus on early diagnosis and treatment of colorectal cancer in China[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(22):1691-1698. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20190924-02103.
- [23] 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[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(3):211-227. DOI:10.7504/nk2015020301. The Cooperative Group for Endoscopic Diagnosis and Treatment of Early Cancer in the Digestive System of the Digestive Endoscopy Branch of the Chinese Medical Association, the Cooperative Group for Gastrointestinal Tumors of the Digestive Endoscopy Branch of the Chinese Medical Association, the Enterology Group of the Digestive Endoscopy Branch of the Chinese Medical Association, et al. Chinese consensus: screening, diagnosis and treatment of early colorectal cancer and precancerous lesions[J]. *Chin J Pract Inter Med*, 2015, 35(3):211-227. DOI:10.7504/nk2015020301.
- [24] 中华医学会消化病学分会. 中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(11): 979-995. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2011. 11.001. Digestive Branch of Chinese Medical Association. Consensus on Screening, Early Diagnosis, Early Treatment and Comprehensive Prevention of Colorectal Cancer in China[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 20(11): 979-995. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2011. 11.001.
- [25] Lam TH, Wong KH, Chan KK, et al. Recommendations on prevention and screening for colorectal cancer in Hong Kong[J]. *Hong Kong Med J*, 2018, 24(5): 521-526. DOI: 10.12809/hkmj177095.
- [26] Ministry of Health, Singapore Government. Cancer Screening: MOH Clinical Practice Guidelines 1/2010[EB/OL]. [2022-05-24]. <http://www.moh.gov.sg/cpg>.
- [27] National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer[EB/OL]. [2022-05-24]. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer.
- [28] World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guideline-Colorectal Cancer Screening[EB/OL]. [2021-05-24]. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/colorectal-cancer-screening>.
- [29] Butterworth AS, Higgins JPT, 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. DOI:10.1016/j.ejca.2005.09.023.
- [30] Taylor DP, Burt RW, Williams MS, et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 877-885. DOI:10.1053/j.gastro.2009.11.044.
- [31] Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, et al. Increased risk of colorectal cancer among family members of all ages, regardless of age of index case at diagnosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(13):2305-2311.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.040.
- [32] Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, et al. Increased risk of colorectal neoplasia among family members of patients with colorectal cancer: a population-based study in Utah [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(4): 814-821. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.006.
- [33] Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(25): 1669-1674. DOI: 10.1056/NEJM199412223312501.
- [34] Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28):3761-3767. DOI: 10.1200/JCO.2011. 35.9307.