

· 论著 ·

# 113 例早期结直肠癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术标本处理及病理学评估

梁丽 于妍斐 张继新 农琳 戎龙 年卫东 蒋梦婉 柳萍 李挺

**【摘要】 目的** 探讨早期结直肠癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术(ESD)标本的规范化病理评估及其重要意义。**方法** 选自2012年8月至2016年6月间本院内镜中心行结直肠ESD治疗的连续性113例早期结直肠癌和癌前病变,参照日本结直肠癌处理指南,进行标本规范化处理和病理学评估,包括组织学类型、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、出芽分级、脉管侵犯情况、水平及垂直切缘情况,并综合评估病例的治愈性或非治愈性切除等。**结果** 病理诊断结直肠腺瘤63例(55.75%),其中管状腺瘤29例(25.66%),绒毛状腺瘤2例(1.77%),绒毛管状腺瘤32例(28.32%)。锯齿状病变34例(30.09%),包括传统型锯齿状腺瘤19例(16.81%),无柄锯齿状腺瘤11例(9.73%),增生性息肉4例(3.54%)。浸润性腺癌16例(14.16%),包括高分化腺癌7例,中分化腺癌7例,低分化腺癌1例,黏液腺癌1例。病理评估发现,16例早期浸润性结直肠癌,2例有脉管癌栓,均为发生于乙状结肠的中分化腺癌。108例垂直切缘阴性(95.58%),1例垂直切缘阳性(中分化浸润性腺癌,pT1b2),1例垂直切缘可疑阳性,3例无法准确评估。80例(70.80%)水平切缘阴性,20例(17.70%)水平切缘阳性(19例腺瘤,1例中分化腺癌),13例无法准确评估。术后评估显示,113例ESD标本中病变完整切除率为82.30%,大肠浸润性腺癌的病变完整切除率为93.75%。16例大肠浸润性腺癌,术后治愈性切除5例(治愈性切除率31.25%),非治愈性切除11例。其中7例非治愈性切除追加手术,余随访未见复发。**结论** 标本规范处理、全面准确的病理学评估是结直肠ESD技术发展关键因素,对内镜治疗取得长期成功非常重要。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 早期诊断; 病理学,临床; 内镜黏膜下剥离术

**Specimen processing and pathological evaluation of 113 samples of early colorectal cancer and precancerous lesion after endoscopic submucosal dissection** Liang Li\*, Yu Yanfei, Zhang Jixin, Nong Lin, Rong Long, Nian Weidong, Jiang Mengwan, Liu Ping, Li Ting. \*Department of Pathology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Li Ting, Email: lixiaoting12@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To study the pathology and its significance of early colorectal cancer and precancerous lesions treated by endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** A total of consecutive 113 cases were collected at the endoscopy center from August 2012 to June 2016, which were diagnosed as early colorectal cancer and precancerous lesions and undergone ESD. According to Japanese colorectal cancer treatment guidelines, specimens were processed and pathologically evaluated for histological type, tumor diameter, depth of invasion, budding grading, vessel invasion, and horizontal and vertical margin, as well as curative resection. **Results** There were 63 cases of adenoma (55.75%), including 29 (25.66%) tubular adenoma, 2 (1.77%) villous adenoma, and 32 (28.32%) villioustubular adenoma. Thirty-four cases of serrated lesion were found, which included 19 (16.81%) traditional serrated adenoma, 11 (9.73%) sessile serrated adenoma, and 4 (3.54%) hyperplastic polyp. There were also 16 (14.16%) cases of early colorectal cancer with 7 cases of well-differentiated adenocarcinoma, 7 cases of moderately-differentiated

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.004

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院病理科(梁丽、于妍斐、张继新、农琳、柳萍、李挺),内镜中心(戎龙、年卫东);北京健宫医院病理科(蒋梦婉)

通信作者:李挺,Email:lixiaoting12@hotmail.com

adenocarcinoma, 1 case of poorly-differentiated adenocarcinoma, and 1 case of mucinous adenocarcinoma. Vessel invasion were observed in 2 of 16 cases of early colorectal cancer which were both moderately-differentiated adenocarcinoma in sigmoid colon. The vertical margins were negative in 108 (95.58%) of 113 cases. Positive vertical margin were found in only 1 case (moderately-differentiated adenocarcinoma, pT1b2) and another case was suspected as positive. The rest 3 cases could not be precisely diagnosed. The horizontal margins were negative in 80 (70.80%) of 113 cases and positive horizontal margin were found in 20 (17.7%) cases (19 adenoma and 1 moderately-differentiated adenocarcinoma). Thirteen cases cannot be precisely diagnosed. Histologically, complete resection rate was 82.30%. The complete resection rate of invasive adenocarcinoma was 93.75%. Among 16 cases of invasive adenocarcinoma, 5 cases (curative rate: 31.25%) were judged as curative resection whereas 11 cases were considered as non-curative resection. Seven non-curative resection cases were treated with further surgery and did not relapse after the follow-up.

**Conclusion** The standardized processing and precise histopathological evaluation are key factors for colorectal ESD technique, which play an important role in the success of endoscopic therapy.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Early diagnosis; Pathology, clinical; Endoscopic submucosal dissection

针对发病较常见的结直肠腺瘤/息肉性病变,临床广泛采用内镜下息肉切除即内镜黏膜切除术(EMR)进行治疗,当病变>2 cm、EMR难以完整切除时,可采用分片EMR(Piecemeal EMR)切除。后者虽可切除较大病变,但局部复发率高(7.9%~31%),标本病理学评估也有局限性<sup>[1-2]</sup>。内镜黏膜下剥离术(ESD)起源于日本对早期胃癌的治疗,目前已在包括食管、结直肠等消化道,甚至咽喉等部位广泛应用,而对于结直肠大型癌前病变及早期癌已被认为是高效成功的切除手段<sup>[1,3]</sup>。ESD比腹腔镜辅助手术创伤小,更重要的是手术标本可进行精确的病理学评估。在我国,虽已一定范围开展ESD手术,但对标本完善细致的处理尚缺乏规范。我院内镜中心自2012年开展ESD,现参照先进国家和我们之前处理的经验<sup>[4]</sup>,探讨早期结直肠癌及癌前病变ESD切除标本的规范处理和病理诊断评估问题如下。

## 资料与方法

### 一、病例资料

我院内镜中心2012年8月至2016年6月间共进行结直肠ESD治疗113例,患者均诊断明确,35例(30.97%)有术前活检及病理诊断结果。113例中男64例、女49例,年龄38~88岁,中位年龄65岁;病变位于结肠43例(38.05%),直肠61例(53.98%),盲肠9例(7.96%)。

### 二、标本处理及取材

按照日本结直肠癌治疗指南(2014)<sup>[3]</sup>及早期

结直肠癌组织学评估指南(2012)<sup>[5]</sup>,标本经2位病理医师操作进行如下操作(图1):(1)标本放置于放有滤纸的泡沫板上,适度伸展与活体程度接近,不锈钢大头钉钉住周边切缘,标记体内对应位置近(口侧)、远(肛侧)端,5倍体积10%缓冲福尔马林(40%甲醛)固定12h以上;(2)大体观察肿瘤位置、外观、病变大小及切缘情况;(3)固定前、后标本行大体照相;(4)沿标本长轴水平放置,基底及四周切缘采用不同颜色墨汁标记;(5)肉眼确定距病灶最近切缘,垂直于此切缘方向每间隔2mm平行切开;病变远离各切缘时沿标本短轴平行切开。标本全部取材,每条组织沿同方向立埋,最后一条翻转180度外缘朝下立埋。石蜡包埋,4μm切片,HE染色。

### 三、组织学评估

采用2010年消化系统WHO分类和日本结直肠癌治疗指南(2014)标准<sup>[3]</sup>。

1.组织学类型:腺瘤:大肠黏膜腺体上皮细胞异型增生(Dysplasia,细胞核增大深染呈笔杆状、复层化、极向不佳或消失);排列呈管状或绒毛状,根据绒毛结构比例分为管状腺瘤(绒毛结构<25%)、绒毛状腺瘤(绒毛结构>75%)、绒毛-管状腺瘤(绒毛结构25%~75%)。依据细胞异型和腺体排列复杂程度将异型增生分为低级别(低级别上皮内瘤变)和高级别(高级别上皮内瘤变)。异型腺体浸润黏膜固有层或黏膜肌层(未及黏膜下层)时为“黏膜内腺癌”,WHO分类等同于高级别上皮内瘤变(图2A)。

锯齿状病变:包括增生性息肉(锯齿状病变位

于表面,隐窝较直)、无柄型锯齿状腺瘤(隐窝扩张、扭曲,基底部常扩张呈“L”或倒“T”型,基底部附近见锯齿状病变)、传统型锯齿状腺瘤(出现较多锯齿状病变,并有异位隐窝,增生细胞常呈嗜酸性胞浆)(图 2B、2C)。

腺癌:异型增生腺体浸润至黏膜下层。根据腺管形成比例分为高、中、低分化(分别为 >95%、50%~95%、<50%)。进一步分组织学亚型,黏液腺癌为细胞外黏液占一半以上区域、漂浮恶性上皮细胞或腺泡、条索结构。

2.肿瘤最大径:大体测量、显微镜下测微尺校正,记录横向和最大纵向值。横向值将肿瘤累及组织块数相加(每块 2 mm),再行镜下校正。

3.黏膜下层浸润深度:无蒂病变:有明确黏膜肌时,浸润深度从黏膜肌下缘测量至黏膜下肿瘤浸润最深处(图 3A);黏膜肌不明确时,从肿瘤表面测量至浸润最深处(图 3B)。浸润深度分期:pT1b1(SM1),浸润黏膜下层深度 < 1 000 μm; pT1b2(SM2),浸润黏膜下层深度 ≥ 1 000 μm。

带蒂病变:以肿瘤头茎交界处为基线,测量与肿瘤浸润最深处间距离。肿瘤未侵及该基线时定义为“头部浸润”,浸润深度相当于 pT1b1;超越该基线则定义为“蒂部浸润”,相当于 pT1b2(图 3C)。

4.出芽分级:对黏膜下层浸润的肿瘤(pT1b)观察浸润最深处癌细胞排列方式(单个或小簇状)。“出芽”指癌细胞呈小簇状(少于 5 个癌细胞)排列;放大 200 倍下分为 1、2、3 级,分别为 0~4 簇、5~9 簇、10 簇以上(图 4A)。

5.脉管侵犯:衬有内皮细胞的淋巴管或血管腔内见肿瘤细胞,局部内皮细胞有破坏;管腔不完整时加做内皮标记 CD31、CD34、D2-40 免疫组织化学染色及弹力纤维染色确定(图 4B、4C)。

6.切缘评估:包括水平和垂直切缘。水平切缘阴性指第一和最后一张切片边缘及所有切片的两端切缘阴性;垂直切缘阴性指所有切片的基底切缘阴性。报告病变距离最近切缘的距离。垂直切缘阳性时,报告自黏膜肌下缘至阳性基底切缘距离。切缘识别应结合手术所致组织烧灼变性 & 标本涂墨标记,避免出现假阳性,必要时需深切观察,准确判断。

7.ESD 标本图像构建及病理报告:报告格式同早期胃癌 ESD 标本。将全面病理诊断评估结果对应到 ESD 大体标本,用不同颜色标记不同组织学改

变区域,并生成图文病理报告。

8.ESD 适应证:>20 mm 的结直肠上皮内病变;怀疑结直肠早期浸润性癌;伴发纤维性病变(炎症性肠病偶发的腺瘤);内镜切除术后残余病变。

9.ESD 后临床评估:ESD 标本出现以下任何一个危险因素时,需进一步接受外科手术治疗:黏膜下层浸润分期 pT1b2;脉管侵犯;组织学分化差;标本水平或垂直切缘阳性;2 或 3 级肿瘤细胞出芽。病变的治愈性切除即 ESD 标本中无上述任何一个危险因素,不需要进一步外科手术治疗。完整切除指组织学评估标本的垂直切缘及水平切缘均阴性<sup>[5]</sup>。

10.随访:113 例结直肠 ESD 病例全部随访,随访时间始于 ESD 标本诊断时间,止于最后一次做肠镜时间、行根治手术标本或复发的时间。

### 结 果

1.病理学诊断评估:113 例结直肠 ESD 标本中,腺瘤 63 例(55.75%),包括管状腺瘤 29 例(25.66%,低、高级别分别为 13 和 16 例)、绒毛状腺瘤 2 例(1.77%,均为低级别)、绒毛-管状腺瘤 32 例(28.32%,低、高级别分别为 12 和 20 例);锯齿状病变 34 例(30.09%),包括传统型锯齿状腺瘤 19 例(16.81%,低、高级别分别为 8 和 11 例)、无柄型 11 例(9.73%,低、高级别分别为 7 和 4 例)、增生性息肉 4 例(3.54%);腺癌 16 例(14.16%,高、中、低分化分别为 7、7、1 例,其中黏液腺癌 1 例)。病灶最大径 4~90 mm,其中腺瘤 6~75 mm[(17±12.8)mm],锯齿状病变 10~90 mm[(24.5±15.6)mm],腺癌 4~25 mm[(15±6.5)mm]。

113 例标本垂直切缘评估,108 例阴性(95.58%,最近垂直切缘距离 0.05~1.70 mm),1 例阳性(中分化腺癌,pT1b2),1 例组织烧灼变形可疑阳性(中分化腺癌,pT1b1),3 例由于组织烧灼变形重无法准确评估(均为腺瘤)。水平切缘评估,80 例(70.80%)阴性,20 例(17.70%)阳性(19 例腺瘤,1 例中分化腺癌),13 例由于组织烧灼变形重无法准确评估(1 例高分化腺癌,12 例腺瘤)。1 例直肠中分化腺癌垂直与水平切缘均阳性,病变广泛突破黏膜肌侵犯黏膜下层(pT1b2)。

16 例腺癌(表 1),直肠 9 例,乙状结肠 4 例,结肠脾曲、横结肠和盲肠各 1 例。病变均呈隆起型,15 例无蒂,1 例盲肠者有蒂;7 例为 pT1b1(43.75%,浸润深度 100~800 μm),9 例为 pT1b2(56.25%,其中

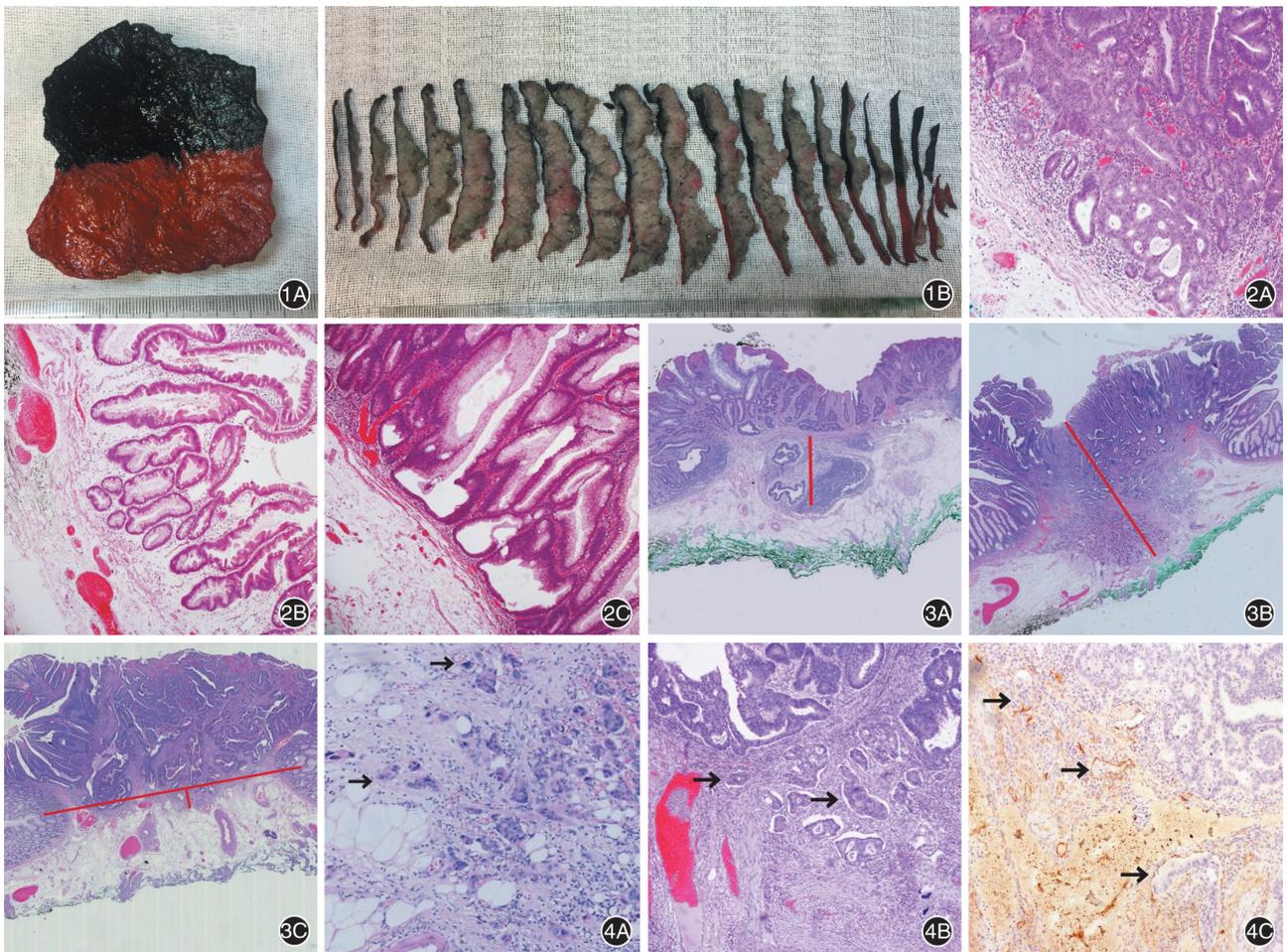


图 1 大肠 ESD 标本的处理 1A:病灶基底及四周切缘采用不同颜色墨水标记;1B:垂直于病灶最近切缘方向每间隔 2 mm 平行切开  
图 2 病变类型 2A:管状腺瘤伴高级别上皮内瘤变,局部腺体密集增生,形态不规则,并融合呈筛状,细胞复层化,极向消失,但病变局限于黏膜固有层,无黏膜下层侵犯 HE ×100;2B:传统型锯齿状腺瘤伴低级别上皮内瘤变,较多锯齿状病变,见异位隐窝,胞浆嗜酸性 HE ×40;2C:无柄型锯齿状腺瘤伴低级别上皮内瘤变,底部见多个隐窝扩张、扭曲,呈“L”及倒“T”型,并“锚定”于黏膜肌附近 HE ×40  
图 3 浸润深度测量 3A:大肠腺癌浸润至黏膜下层,黏膜肌存在,肿瘤浸润深度从黏膜肌下缘测量至肿瘤浸润最深处(红线标记,浸润深度 500 μm, pT1b1) HE ×15;3B:大肠腺癌浸润至黏膜下层,黏膜肌消失,肿瘤浸润深度从肿瘤表面测量至肿瘤浸润最深处(红线标记,浸润深度 2 000 μm, pT1b2) HE ×15;3C:带蒂的浸润性腺癌,以肿瘤头和茎交界处以基线(红线标记),肿瘤侵犯该基线,为“蒂部浸润”(浸润深度相当于 pT1b2) HE ×10  
图 4 出芽生长及脉管癌栓 4A:低分化腺癌の出芽浸润,箭头示肿瘤细胞呈单个或小簇状(少于 5 个癌细胞)排列 HE ×100;4B:中分化腺癌的脉管侵犯,箭头示脉管腔内见肿瘤细胞,局部内皮细胞破坏 HE ×40;4C:D2-40 免疫标记淋巴管腔,箭头示脉管侵犯 IHC ×100

8 例浸润深度 1 400~4 500 μm,另 1 例盲肠高分化腺癌,浸润至蒂部,相当于浸润深度>1 000 μm(图 3)。16 例中有 1 例低分化腺癌,浸润前端癌细胞单个或小簇状排列,出芽分级 Grade 3(图 4A),余 15 例为 Grade 1。2 例有脉管癌栓(图 4B、4C),均为乙状结肠中分化腺癌,1 例 pT1b1,1 例 pT1b2。

2.ESD 术前活检与术后组织学诊断比较:113 例 ESD 中 35 例(30.97%)进行了术前活检,其中腺癌组 10 例,术前均诊断为腺瘤;锯齿状病变组 17

例,其中 9 例传统型锯齿状腺瘤,术前 2 例诊断正确(诊断符合率 22.22%),4 例诊断为管状腺瘤、3 例绒毛-管状腺瘤,8 例无柄型锯齿状腺瘤术前 1 例诊断为增生性息肉、5 例管状腺瘤、2 例绒毛-管状腺瘤(诊断符合率为 0),4 例增生性息肉无术前活检;腺癌组 8 例术前 5 例诊断腺瘤、3 例腺癌(诊断符合率 37.50%),复习原病理切片均无诊断问题。

3.ESD 病例临床情况评估:113 例均属 ESD 适应证。术后评估显示,本组总体完整切除率为

表 1 16 例早期大肠浸润性腺癌病理学评估及随访

编号	肠道部位	病理诊断	病变最大径(mm)	脉管浸润	水平切缘(mm)	垂直切缘(mm)	浸润深度(μm)	分期	出芽分级(G)	随访	治愈性切除
1	乙状	黏液腺癌	16	无	2	0.1	4 300	pT1b2	1	根治切除	不是
2	直	中分化腺癌	14	无	4	0.1	3 000	pT1b2	1	无复发	不是
3	脾曲	中分化腺癌	4	无	2	0.2	1 400	pT1b2	1	根治切除	不是
4	直	低分化腺癌	15	无	3	0.1	2 000	pT1b2	3	失访	不是
5	直	高分化	20	无	0.5	0.8	500	pT1b1	1	无复发	是
6	直	高分化	12	无	0.8	0.2	100	pT1b1	1	无复发	是
7	直	中分化腺癌	24	无	阳性	阳性	1 500	pT1b2	1	根治切除	不是
8	直	高分化腺癌	8	无	0.8	1	200	pT1b1	1	失访	是
9	横	中分化腺癌	10	无	1.5	0.7	1 700	pT1b2	1	失访	是
10	直	中分化腺癌	25	无	0.5	可疑阳性	200	pT1b1	1	根治切除	不是
11	乙状	高分化腺癌	10	无	0.2	0.1	100	pT1b1	1	无复发	是
12	直	高分化腺癌	16	无	0.2	0.8	300	pT1b1	1	无复发	是
13	乙状	中分化腺癌	10	有	2.5	1.5	4 500	pT1b2	1	根治切除	不是
14	直	高分化腺癌	6	无	无法准确评估	0.87	1750	pT1b2	1	失访	不是
15	盲	高分化腺癌	25	无	0.37	1.5	>1 000	pT1b2	1	根治切除	不是
16	乙状	中分化腺癌	15	有	2	2	800	pT1b1	1	根治切除	不是

82.30%(93/113),其中腺瘤及锯齿状病变的完整切除率为 80.41%,腺癌的完整切除率为 93.75%。16 例腺癌,治愈性切除 5 例(31.25%),非治愈性切除 11 例(68.75%)。11 例非治愈性切除患者随访(6~20 个月),7 例行根治切除,1 例未行根治手术,术后 3 个月、6 个月肠镜复查均未复发,余 3 例失访。5 例治愈性切除患者,4 例术后 6~12 个月肠镜检查无复发,1 例失访。余 63 例腺瘤及 34 例锯齿状病变病例随访(7~40 个月),除 18 例(12 例腺瘤,6 例锯齿状病变)失访外余均未复发。

7 例非治愈性切除病例根治手术:1 例乙状结肠 ESD 后病理为黏液腺癌,浸润深度 4 300 μm (pT1b2),于外院行根治手术,术后病理同 ESD,并未见淋巴结转移,术后随访 6 个月无复发。1 例中分化腺癌,浸润深度 1 400 μm (pT1b2),根治手术结果为无蒂锯齿状腺瘤伴高级别上皮内瘤变,部分区域癌变为黏液腺癌,浸润达肠壁外纤维脂肪组织,大肠周淋巴结 15 枚未见癌转移。1 例水平及垂直切缘均阳性的直肠中分化腺癌(pT1b2),根治术标本中未见肿瘤残余,大肠周淋巴结 18 枚未见癌转移。1 例黏膜下层浸润深度 200 μm (pT1b1)可疑阳性病例,根治术后未见肿瘤残余,肠周淋巴结 20 枚未见癌转移。1 例乙状结肠中分化腺癌,黏膜下层浸润深度 4 500 μm (pT1b2),有脉管浸润,根治术后为大肠溃疡型中分

化腺癌,浸润肠壁外纤维脂肪组织,肠周淋巴结 21 枚未见癌转移。1 例乙状结肠中分化腺癌,浸润深度 800 μm (pT1b1),有脉管浸润,根治术后未见肿瘤残余,肠周淋巴结 23 枚未见癌转移。1 例盲肠带蒂的高分化腺癌,肿瘤浸润至蒂部(pT1b2),根治术后未见肿瘤残余,肠周淋巴结 33 枚未见癌转移。

### 讨 论

1.结直肠 ESD 治疗适应证:参照日本结直肠 ESD 实施工作组制订的相关适应证,>2 cm 的上皮内病变或可疑早期癌(非管状型的侧方型生长肿瘤、假平坦型或平坦型病变及病变表面不规则提示早期黏膜下层浸润的病变)、伴发纤维化的病变(如炎症性肠病偶发的腺瘤)及内镜切除术后残余病变<sup>[3]</sup>。本组 113 例均符合适应证要求。

与胃 ESD 适应证要求不同,结直肠 ESD 实施对病变大小及肿瘤大体类型严格要求,而未涉及有无溃疡及病变组织学类型,这与结直肠壁结构和病变特点有关<sup>[4]</sup>。结直肠良性隆起性腺瘤和息肉性病变更多见,而恶性、溃疡或凹陷性病变更相对少见。本组 113 例均呈隆起型(微隆起、扁平隆起、息肉样),腺瘤及锯齿状病变共占 85.84%,癌占 14.16%,与之前 80 例胃的病例比较(37.50%),癌明显少见<sup>[4]</sup>。此外对结直肠癌广泛被接受的定义为肿瘤

须侵犯至黏膜下层。由于黏膜内缺乏淋巴管,其浸润不发生转移而归于高级别上皮内瘤变(日本仍使用黏膜内癌观点),以避免过度治疗。胃则定义肿瘤一旦浸润黏膜的间质即为浸润性癌,有转移风险。

2. 术前活检诊断问题:本组 113 例中仅 35 例(30.97%)进行了术前活检,总体诊断符合率 42.86%,其中腺癌诊断符合率为 37.5%。而之前报道的 80 例胃者均有术前活检,总体诊断符合率 67.50%<sup>[4]</sup>。另有文献报道 36 例 ESD 腺癌,术前活检 60% 诊断为腺瘤,8% 为锯齿状病变<sup>[6]</sup>。提示结肠隆起或息肉样病变,活检夹取局部或表面而不能代表病变全貌,加之组织易破碎等原因,术前活检诊断有较大局限性。

3. 结肠 ESD 标本处理:保护标本自然真实形态是准确评估的重要基础。结肠 ESD 标本与胃标本处理基本相同,但有一定特殊性<sup>[4]</sup>。结肠黏膜较胃偏薄、黏膜下层更疏松,ESD 易获取更完整标本,但标本若伸展不佳易卷曲。我中心做法:标本离体后由内镜医师放置于铺有滤纸的泡沫板上,保持自然状态,钢针固定,置入 10% 缓冲福尔马林,专人当天送至病理科。注意结肠腺瘤标本质地脆,切开标本易致破碎,因此组织包埋时应在病理医师指导下小心平移至包埋盒,尽量保持原本位置,方能保证评估的准确真实性。

4. 结肠上皮内肿瘤的定义:目前国际上诊断标准尚未统一,日本结肠癌诊断指南根据细胞及组织结构异型性使用“低、高级别腺瘤、黏膜内腺癌”术语。西方国家则定义上皮内肿瘤为异型增生,仅当肿瘤侵入黏膜下层才为“癌”。上皮内肿瘤异型增生程度分级也有不同。英国根据细胞核异型程度、腺体结构及复杂程度分为轻、中、重度三级,日本等其他地区则分为低、高级两级。2010 年 WHO 分类定义异型增生或上皮内瘤变:组织病理有明确肿瘤性上皮并无黏膜下侵袭,再依据腺体结构和细胞核异型程度分为低和高级别,而黏膜内腺癌归于高级别上皮内瘤变。本组腺瘤伴高级别上皮内瘤变者占 31.86%,高于低级别病变(23.89%)。

5. 有关锯齿状病变:WHO 详细阐述了锯齿状病变的定义和发病机制。锯齿状病变是一组组织学上具有腺上皮锯齿状增生特点的异质性病变,由于其临床生物学及发病分子机制不同于一般腺瘤、与腺癌发生的特殊关系等引起重视。根据隐窝上皮增生位置及隐窝形态分为增生性息肉、传统型和无

柄型锯齿状腺瘤,发病涉及 BRAF、K-RAS、微卫星不稳定性等分子机制。目前认为 30% 左右结肠癌源于锯齿状病变的分子通路,其中无柄锯齿状腺瘤具有更高风险,有报道 12.5% 进展为癌<sup>[7]</sup>。本组锯齿状的术前活检诊断率较低,传统型锯齿状腺瘤的诊断符合率仅为 22.22%,而无柄型锯齿状腺瘤无 1 例术前活检诊断正确。因此,需要更深入全面地认识锯齿状病变的组织学特点及发病机制。

文献报道西方人群锯齿状病变发生率为 5%~8%,其中增生性息肉占 75% 以上,无柄锯齿状腺瘤 15%~25%,而传统型仅占 1%<sup>[7-10]</sup>。本组 113 例中锯齿状病变占 30.09%,其中增生性息肉 3.54%,无柄锯齿状腺瘤 9.73%,传统型占 16.81%。显然由于 ESD 适应证病例筛选的缘故,显示数据并不能代表真实发病情况,同时表明在结肠较大型病变中,锯齿状腺瘤占比大。

6. 结肠 ESD 标本浸润深度评估:黏膜下肿瘤浸润深度涉及淋巴结转移风险,是黏膜下浸润肿瘤评估的重要内容。日本结肠癌治疗指南将其分为 pT1b1 (< 1 000  $\mu\text{m}$  或头部浸润)和 pT1b2 ( $\geq 1 000 \mu\text{m}$  或蒂部浸润),后者淋巴结转移风险更高,需追加外科手术治疗。本组 16 例腺癌中 pT1b1 占 43.75%,浸润深度 100~800  $\mu\text{m}$ ; pT1b2 占 56.25%,浸润深度 1 400~4 500  $\mu\text{m}$ ,1 例高分化腺癌浸润蒂部。Kitajima 等<sup>[11]</sup>报道黏膜下浸润大肠癌 6%~12% 有淋巴结转移;而无蒂肿瘤浸润深度 < 1 000  $\mu\text{m}$ 、有蒂肿瘤仅头部或茎部浸润、深度 < 3 000  $\mu\text{m}$  者,无淋巴结转移。另有报道 pT1b1 组肿瘤,浸润深度 120~950  $\mu\text{m}$ ,淋巴和静脉转移为 15.3% 和 7.6%; pT1b2 组,浸润深度 1 100~8 000  $\mu\text{m}$ ,淋巴和静脉转移为 20.0% 和 30.0%<sup>[5]</sup>。本组 16 例腺癌,4 例失访,7 例根治切除均无淋巴结转移,但 ESD 标本中 pT1b1 及 pT1b2 各有一例脉管侵犯。对于黏膜下浸润肿瘤,ESD 应注意切除深度,太浅将影响脉管侵犯和垂直边缘准确评估。ESD 标本肿瘤浸润深度的病理学准确评估对患者的临床治疗及预后评估至关重要。本组 2 例 ESD 病理评估 pT1b2,浸润深度分别为 1 400  $\mu\text{m}$ 、4 500  $\mu\text{m}$ ,切缘均净,追加根治手术,术后标本见浸润腺癌,后 1 例肿瘤浸润深度已达肠壁外膜纤维脂肪组织(T3)。目前术后内镜随访 6 个月以上无复发。

7. 切缘评估:日本结肠癌诊断指南提出,标本切缘状况(水平和垂直切缘)是决定是否需进一步

外科治疗的重要因素之一。阳性切缘须标注其位置,阴性则需准确测量病变距切缘最近距离,以为临床提供精确参考。本组垂直切缘评估:95.58%阴性,距离均 $<2$  mm,1例 pT1b2 中分化腺癌阳性,1例 pT1b1 中分化腺癌可疑阳性,这 2 例进一步根治手术无肿瘤残余及淋巴结转移。3 例腺瘤由于组织烧灼变形无法准确评估。水平切缘评估:70.80%阴性,17.70%阳性,其中 1 例腺癌根治术后无肿瘤残余,其余病例(腺瘤伴上皮内瘤变)随访无肿瘤复发。因此黏膜内病变若切缘不净,可注意内镜随访。

8.ESD 后临床评估:术后临床评估是 ESD 治疗成功的关键。本组 113 例术后评估显示,病变总体完整切除率为 82.30%,其中腺瘤及锯齿状病变的完整切除率为 80.41%,腺癌的完整切除率为 93.75%。16 例腺癌术后治愈性切除 5 例(治愈率 31.25%),非治愈性切除 11 例。后者随访,7 例行根治切除无淋巴结转移,其中 2 例阳性切缘病例,无肿瘤残余;1 例肠镜复查无复发,未行根治手术;3 例失访。本组 12 例腺癌有随访资料,随访 3~20 个月无复发。63 例腺瘤及 34 例锯齿状病变中随访 79 例,7~40 个月,内镜检查均无复发。文献报道早期结直肠癌 ESD 完整切除率为 62.40%~83.80%,术后复发率为 0~11%,3 年和 5 年总生存率为 95.1% 和 92.3%<sup>[5,12-13]</sup>。而最初应用 EMR 切除较大病变局部复发率高达 31%<sup>[2]</sup>,主要由于标本破碎、不能进行全面准确病理评估所致。Kim 等<sup>[14]</sup>多中心回顾研究中,腺瘤 ESD 完整切除率仅为 52.9%,但缺乏术后复发随访资料。随着内镜技术和病理学评估的不断进步和完善,ESD 完整切除率、治愈率及术后复发率将进一步提高。

综上,标本规范处理、全面准确的病理学评估是结直肠 ESD 技术发展的关键因素,对内镜治疗取得长期成功非常重要。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24 ( 2 ): 343-352. DOI: 10.1007/s00464-009-0562-8.
- [ 2 ] Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for large colorectal tumors [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23 ( 11 ): 1042-1049. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834aa47b.
- [ 3 ] Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection [J]. *Dig Endosc*, 2015, 27 ( 4 ): 417-434. DOI: 10.1111/den.12456.
- [ 4 ] 梁丽,张继新,戎龙,等. 80 例早期胃癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术标本的处理及病理学评估[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33 ( 9 ): 589-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.09.004.
- [ 5 ] Yoshida N, Naito Y, Yagi N, et al. Importance of histological evaluation in endoscopic resection of early colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2012, 3 ( 2 ): 51-59. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i2.51.
- [ 6 ] Friedland S, Banerjee S, Kochar R, et al. Outcomes of repeat colonoscopy in patients with polyps referred for surgery without biopsy-proven cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79 ( 1 ): 101-107. DOI: 10.1016/j.gie.2013.06.034.
- [ 7 ] Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34 ( 7 ): 927-934. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181e4f256.
- [ 8 ] Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, et al. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2003, 119 ( 6 ): 778-796. DOI: 10.1309/DRFQ-0WFU-F1G1-3CTK.
- [ 9 ] Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131 ( 5 ): 1400-1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.038.
- [ 10 ] Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps [J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27 ( 1 ): 65-81.
- [ 11 ] Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39 ( 6 ): 534-543. DOI: 10.1007/s00535-004-1339-4.
- [ 12 ] Isomoto H, Nishiyama H, Yamaguchi N, et al. Clinicopathological factors associated with clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms [J]. *Endoscopy*, 2009, 41 ( 8 ): 679-683. DOI: 10.1055/s-0029-1214979.
- [ 13 ] Boda K, Oka S, Tanaka S, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: a large multicenter retrospective study from the Hiroshima GI Endoscopy Research Group [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87 ( 3 ): 714-722. DOI: 10.1016/j.gie.2017.05.051.
- [ 14 ] Kim JH, Baek IH, Kim KO, et al. Usefulness and feasibility of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumor: a nationwide multicenter retrospective study in Korea [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7 ( 6 ): 924-930. DOI: 10.21037/jgo.2016.06.08.

(收稿日期:2018-01-14)

(本文编辑:周昊)