

· 综述 ·

结直肠无蒂锯齿状腺瘤的研究进展

周林香 沈磊

武汉大学人民医院消化内科 430060

通信作者: 沈磊, Email: linxiangwuhan@126.com

【提要】 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上第3大常见的恶性肿瘤和第4大癌症死亡原因。根据世界卫生组织(WHO)对消化系统肿瘤的分类,锯齿状息肉(serrated polyposis, SPs)分为无蒂锯齿状腺瘤/息肉(sessile serrated adenoma/polyps, SSA/P)、增生性息肉(hyperplastic polyp, HP)和传统锯齿状腺瘤(traditional serrated adenoma, TSA)。除传统的腺瘤-癌序列途径, TSA和SSA均可通过锯齿状途径导致结CRC, 又因TSA较为罕见, 故SSA是该途径导致CRC的主要病变。本文总结了SSA/P的相关因素、组织学表现、分子生物学特征、内镜表现及内镜治疗的最新研究进展。

【关键词】 肠息肉; 分子生物学; 内窥镜; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200619-00349

Research advances on sessile serrated adenoma of the colorectum

Zhou Linxiang, Shen Lei

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Shen Lei, Email: linxiangwuhan@126.com

20世纪80年代以来,称为“增生性息肉”的结直肠锯齿状病变一直被认为癌变率较低。然而, Torlakovic等^[1]描述了一部分表面与增生性息肉相似,而癌变率相对增高的非典型性增生性息肉,可以根据其异常的结构特征加以区分,并引入了术语“无蒂锯齿状腺瘤(sessile serrated adenoma, SSA)”和“无蒂锯齿状息肉(sessile serrated polyps, SSP)”,两者被视为同义词。根据WHO的分类,这些息肉归类为无蒂锯齿状腺瘤/息肉(SSA/P)。本文综述了SSA/P的相关因素、组织学表现、分子生物学特征、内镜表现及内镜治疗,以加强临床对它的认识,根据不同的特征采取不同的治疗方法。

一、相关因素

锯齿状腺瘤的相关因素有很多,在一项护士健康研究和健康专业人员随访研究中,对141 143名参与者中发展为SSA/P或常规腺瘤的受试者的数据进行汇总分析,结论显示吸烟、酒精摄入、体重指数、II型糖尿病和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)家族史与风险增高有关,而阿司匹林、叶酸、钙、维生素D和海洋omega-3脂肪酸的摄入与风险降低有关。

使其风险增高的因素包括:(1)与不吸烟者相比,吸烟超过30年且仍在吸烟者患SSA/P的风险增加近2.5倍,但吸烟似乎与远端SSA/P有更强的相关性,而SSA/P主要发现于近端结肠,因此这一关联未见统计学意义^[2,4]。(2)多项研究发现酒精摄入和SSA/P紧密相关,同不饮酒者相比,

每周酒精摄入次数 ≥ 7 次,与SSA/P风险的增加有一定的相关性,相对危险度(又称风险比)为1.1~1.8^[5-6]。(3)护士健康研究和健康专业人员随访研究的结果表明与正常体重的人相比,身高体重指数(BMI) ≥ 40 的患者患SSA/P的风险大约增加30%^[2]。(4)II型糖尿病可以通过胰岛素刺激增殖,减少细胞凋亡和促进肿瘤发生从而增高SSA/P的风险^[7]。

使其风险降低的因素如下:(1)有证据表明阿司匹林的摄入与SSA/P风险的降低有关,阿司匹林可以通过多种相互关联的机制发挥抗癌作用,包括减少促炎性前列腺素的合成和分解代谢、抑制WNT/ β -catenin信号、血小板失活、调节宿主的免疫反应;Wallace等^[4]的研究报道阿司匹林将近端锯齿状腺瘤的风险降低了约40%。(2)叶酸和钙的总摄入量与常规腺瘤的风险呈负相关,比值比(OR)分别为0.93和0.90,而与SSA/P没有相关性。(3)维生素D和海洋omega-3脂肪酸的摄入与SSA/P的风险呈负相关^[2]。综上,SSA/P与生活方式和饮食因素均有关,但仍需更多的研究来证实这种关联。

二、SSA/P的组织学表现

组织学上,传统HP的组织学亚型包括:(1)杯状细胞锯齿状息肉,表现为增大的隐窝,隐窝内有大量成熟的杯状细胞,表面上皮呈明显簇状,锯齿状不明显。(2)微泡状锯齿状息肉,是典型的增生性息肉,呈细长漏斗状隐窝,成熟整齐;隐窝上部和中部呈锯齿状,优势细胞呈柱状,胞质内有

微泡^[8]。

根据日本的诊断标准,SSA/P 的典型特征是隐窝结构扭曲,包括水平延伸和隐窝基部管腔的分支,这会导致异常的隐窝形状和轮廓,类似于靴子、L 形或倒 T 形^[9-12]。结肠隐窝多与锯齿状息肉相关,可能存在于黏膜肌层或黏膜下层,以前曾被称为隐窝瘤^[6,10]、假性侵袭^[13-15]、上皮错位^[16-18]或倒置增生性息肉^[18-20]。

德国病理学会将隐窝瘤作为 SSA/P 的 4 个诊断标准之一,其他 3 个标准是(1)腺体下 1/3 的超锯齿/锯齿;(2)柱状扩张;(3)黏膜肌上倒置的 T 形或 L 形隐窝^[21]。英国的诊断指南也将隐窝瘤作为 SSA/P 的 7 个诊断标准之一,其他 6 个标准是(1)隐窝分布不规则;(2)隐窝基底的扩张;(3)隐窝基部存在锯齿;(4)分支隐窝;(5)隐窝底部的水平延伸;(6)隐窝不成熟^[22]。美国的共识也提到隐窝瘤并不罕见,但并未将其作为锯齿状息肉鉴别特征的要点^[6],美国共识的诊断标准为(1)隐窝基底明显扩张;(2)隐窝形状的畸形;(3)单个的水平分支隐窝^[10]。

三、分子生物学特征

过去传统的腺瘤-癌序列学说是大肠癌发生的主要途径,CRC 被认为是由腺瘤通过多种遗传改变的积累而产生的,包括 APC、KRAS 和 P53 的突变^[23]。SSA/P 的发现表明除传统的途径外,锯齿状途径也是 CRC 发生的重要途径,占 CRC 的 15%~20%,其中 SSA 是 CRC 锯齿状途径的主要病变^[10,24-25],锯齿状途径主要包括如下分子途径。

1. MAPK 途径: BRAF 原癌基因的突变可激活有丝分裂原激活蛋白激酶(MARK)级联,该突变可引起细胞的异常增殖^[26]。当抑癌基因被沉默,如 P16 甲基化, BRAF 基因对正常细胞衰老机制的调控将失控,从而诱导正常黏膜上皮转化为 SSA/P^[27]。

2. CpG 岛甲基化表型(CIMP): 表观遗传的 CIMP 途径是驱动锯齿状途径到达 CRC 的主要机制^[10]。DNA 通过向胞嘧啶碱基中添加甲基完成甲基化, CpG 二核苷酸的密集簇(CpG 岛)可在每种基因的近一半的启动子区域被发现。这些 CpG 岛的异常甲基化与编码抑癌基因的沉默有关,从而导致癌症的发生^[28-29]。在 40% 的 CIMP 和 CRC 中可检测到 hMLH1 基因高甲基化,这会引起基因错配的修复功能障碍,最后诱导微卫星不稳定性(MSI), MSI 会引起 Bax、Pten、Msh3、Msh6 和 IGF2R 等基因的突变,这些基因突变均可促使 MSI 型瘤变的迅速发展^[30]。CpG 岛甲基化的积累被认为是 SSA/P 进展的分子标志^[31-32]。

3. Wnt 信号通路改变: Wnt/bcatenin 途径通常在锯齿状途径的不典型增生(即低度不典型增生)早期阶段被激活^[33]。相关研究表明该通路的激活在 TSA 的发展过程中有重要的作用^[34],但它如何参与 SSA/P 的分子途径的机制仍需要更多的研究来发现。

4. P53 信号通路改变: p53 突变在锯齿状途径中并不常见,但在 50% 的 BRAF 突变、CIMP-high 及 MLH1 基因甲基化

的微卫星稳定性(MSS)肿瘤中可见其发生突变,而 MLH1 甲基化可引导 SSA/P 向 MSI 肿瘤发展,因此 MLH1 甲基化和 p53 突变可能分别是肿瘤过渡到 MSI 和 MSS 肿瘤的关键因素^[30]。

四、内镜下表现

HP 一般被认为是非肿瘤性的,但 SSA/P 具有向浸润性癌进展的恶性潜能。因此,将 SSA/P 与 HP 区分,对于确定内镜下切除的必要性和推荐监测间隔具有重要的临床意义^[10]。内镜下,SSA/P 通常为扁平、稍高,呈无蒂形态;更可能(65%~70%)位于近端结肠,直径通常大于 HP(>10 mm),并被一层黏液、粪便或胆盐所覆盖^[35]。SSA/P 有多种内镜特征,包括黏液帽(由黏膜表面的黏液局部聚集形成,可为透明、胆汁染色或碎屑染色)、碎片或气泡的边缘(又称周围缘,由碎片或气泡圈包围着病变的 25% 以上形成)、黏膜皱褶轮廓改变、黏膜下血管模糊、结节表面和穹隆状隆起^[36-37]。伴或不伴有发育不良的 SSA/P 患者中 95%~100% 有黏液帽^[38]。Tadepalli 等^[36]对 158 例 SSA/P 进行分析后发现,黏液帽(63.9%)和周围缘(51.9%)是 SSP 最常见的特征,此外,这些特征与 SSA/P 呈显著正相关($OR = 3.8, P = 0.0002$)。虽然大多数黏液覆盖的 SSA/P 有毛细血管扩张(39/43, 91%),但在黏液覆盖且有毛细血管扩张的息肉中,SSA/P 的比例仅为 41%(39/95)。因此,虽然黏液帽和毛细血管扩张的联合存在对临床判断有很大帮助,但不能用以确诊 SSA/P^[39]。

最近的一项荟萃分析表明与其他内镜成像技术相比,窄带光成像(narrow band imaging, NBI)放大内镜具有更高的检测 SSA/P 的敏感度^[40]。当黏液帽覆盖 SSA/P 时,使用 NBI 可清楚地看到红色的黏液帽^[36],以及黏膜深层血管(图 1),因此可显示出 SSA/P 隐窝开口内的小黑点^[41]。这些征象表明隐窝扩张是 SSA/P 的一个重要的组织学特征^[37]。使用放大的 NBI 观察是否有贯穿整个黏膜深层的扩张的毛细血管的存在,这有利于区分 SSA/P 和 HP^[41]。日本一项多中心研究开发了内镜检查(EC, 520 倍超放大内镜)的 EndoBrain(一种基于人工智能的系统)CAD 系统,其放大倍数为 520 倍,EC 能够使用亚甲蓝染色,和 NBI 结合在 520 倍超镜下观察细胞和细胞核,可以详细观察微血管。EC 有两种观察模式:染色模式分析细胞核和隐窝结构, NBI 模式分析扩张的毛细血管。EndoBrain 将病理分析的结果作为参考标准,与内镜医师相比,它能更有效地区分 SSA/P 与 HP^[42-45]。

另一种先进的内镜技术是共聚焦激光内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE),有研究发现 CLE 在预测结肠息肉的肿瘤性变化方面非常准确(99%),但在后期研究中无法达到如此高的准确度,显示诊断率为 72%~99%^[46-48],而其准确度需更多的研究证据来支持。在 CLE 下,HP 的表现杯状细胞和微血管,腺瘤的表现杯状细胞减少和上皮不规则增厚,通过放大可观察到隐窝瘤,而腺癌表现为绒毛状结构紊乱;三者的不同表现有利于相互鉴别。将息肉样病变的

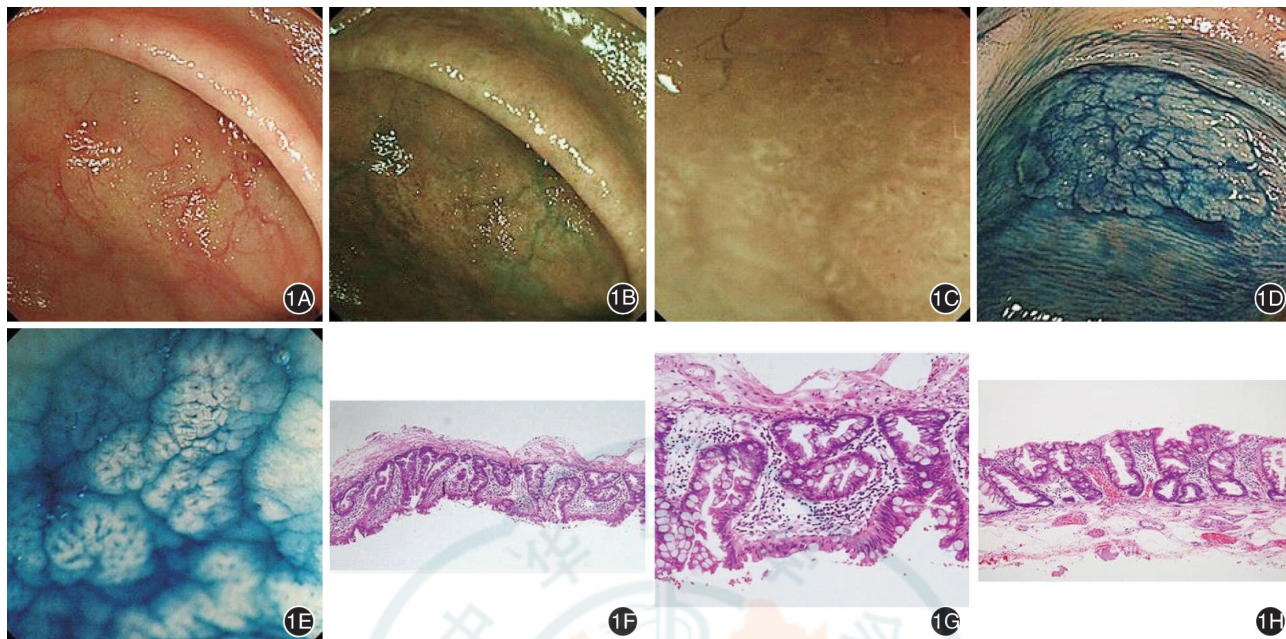


图1 内镜下见盲肠部 20 mm 无蒂锯齿状腺瘤^[41] 1A:传统的结肠镜检查图像;1B:窄带光成像内镜图像;1C:窄带光成像放大内镜下可见扩张的毛细血管;1D:靛胭脂染料喷洒后的染色内镜图像;1E:放大后的扩张隐窝;1F、1G:组织病理学检查显示为无蒂锯齿状腺瘤/息肉;1H:扩张的黏膜下层血管

实时 CLE 分类与组织病理学进行比较时,发现 83.3% 的息肉与组织病理学结果一致,总敏感度 87.5%,特异度 79.1%,总体诊断准确性 83.3%^[49]。该研究结果与 Shahid 等^[50] 的研究相当,后者使用 CLE 对组织病理学的预测的敏感度 86%、特异度 78%、总体准确性 82%。但 CLE 仍然需要对大量患者进行进一步研究,以取代组织病理学作为评估胃肠道息肉样病变的诊断工具。

五、内镜治疗

不同国家推荐 SSA/P 进行内镜下治疗的标准不同,英国胃肠病学会建议内镜切除近端 SSA/P,特别是直径 ≥ 10 mm,且基于 SSA/P 的组织学特征,手术应由在该领域有较高成就的专家来操作^[22]。日本胃肠病学会提出,必须在内镜下切除的病变包括 ≥ 5 mm 的 TSA 以及 ≥ 10 mm 的 SSA/P;通常 ≤ 5 mm 的 HP 不建议切除;由于 SSA/P 好发于结肠近端,当 HP 发生于近端结肠且 ≥ 10 mm 时,二者难以进行鉴别,也需进行内镜下切除^[51]。

有多种内镜技术可用于切除结直肠息肉,包括息肉切除术(冷或热圈套器或镊子),内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD)^[52]。而内镜切除技术的选择应基于肿瘤的形态和大小^[53],不同形态病变的术式选择如下。

EMR 适用于治疗 < 2 cm 的无蒂锯齿状结直肠息肉^[54]。水下 EMR 是一种无需黏膜下注射即可去除大无蒂结直肠息肉的新技术,水通过使黏膜和黏膜下层相对于固有肌层“漂浮”而形成天然的安全垫,与黏膜下注射相比,该技术更为安全,早期复发率低^[53,55]。有研究证实对 EMR 术后缺陷部位侧缘实施预防性热消融联合圈套末端软凝固术(即在

EMR 期间切除所有可见的腺瘤岛后,用热消融作为辅助治疗来破坏黏膜缺损的外围边缘)能将结肠镜检查腺瘤复发率降低至 15% 以下,同时延长 EMR 术后的随访间隔^[56]。

ESD 目前被认为是治疗“难治性结直肠息肉”(直径 ≥ 2 cm,有较高癌变风险的病变)的金标准^[57]。结直肠病变行 ESD 的适应证包括:(1)难以使用圈套术又需要内镜整块切除的病变^[53]。(2)直径超过 40 mm 的结直肠病变或怀疑有浅表黏膜下癌浸润的病变^[57]。但也有例外,如在某个案例报告中,结肠镜检查示直肠下端有一直径 10 mm 的息肉样突出,因病变部分位于肛缘,不适合进行 EMR 整块切除,需从肛侧行 ESD 剥离病变肛侧的 1/3,再在反折视图下完成病变的完整剥离^[58]。与 EMR 相比,ESD 可以实现更高的整体切除率和组织学上的完整切除,但其穿孔风险也更高^[59]。

SSA/P 通常可经 EMR 或 ESD 完整切除,但当内镜切除后病理结果怀疑有浸润性癌(黏膜下浸润深度为 SM2,即肿瘤浸润到黏膜下层的深度 ≥ 0.5 mm)的 SSA/P 时,因具有淋巴结转移的高风险,通常需要进行手术切除和淋巴结清扫^[60-61]。

六、监测随访

由于锯齿状息肉(serrated polyps, SPs)发展为新息肉和 CRC 的风险增加,因此术后的监测十分有必要。国际指南是一致的,但 SPs 切除后的监测建议各不相同。在 ESD 后,一般认为直径 ≥ 10 mm 的 SPs 在伴有不典型增生时需每隔 3 年进行结肠镜检查;直径 < 10 mm 且无任何发育不良改变的 SPs 建议适当延长随访间隔,由 5 年延长至 10 年^[62-64];SPs 可每隔 1 年进行一次检查;对于伴有不典型增生或浸润性癌

的 SSA/P, 在初次切除后需每隔 1 年进行一次检查^[65]。美国癌症协会建议对于风险较高的患者, 如患有 ≥ 3 个腺瘤, 高度不典型增生, 绒毛状特征或直径 ≥ 10 mm 的腺瘤每隔 3 年进行 1 次结肠镜检查; 风险较低如患有 ≤ 2 个小管状腺瘤 (<10 mm) 且无严重发育异常者可在 5~10 年内进行随访评估; 针对患有增生性息肉的一般风险人群可间隔 10 年进行随访评估^[66]。英国胃肠病学学会建议, 无论病理模式如何, 当所有 SPs <10 mm 且除 SPS 外没有任何发育不良进展时, 无需进行结肠镜监视^[22]。

综上, SSA/P 作为 CRC 的癌前病变, 其检出率对于 CRC 的预防极为重要, 目前已有相关技术有助于 SSA/P 与 HP 的鉴别诊断, 但进一步提高 SSA/P 的早期检出率和及早进行治疗仍然是我们不断奋斗的目标, 这需要广大内镜医师的共同努力。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27 (1): 65-81. DOI: 10.1097/0000478-200301000-00008.
- [2] He X, Wu K, Ogino S, et al. Association Between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas[J]. Gastroenterology, 2018, 155 (2): 355-373.e18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.019.
- [3] Figueiredo JC, Crockett SD, Snover DC, et al. Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum[J]. Cancer Causes Control, 2015, 26 (3): 377-386. DOI: 10.1007/s10552-014-0513-0.
- [4] Wallace K, Grau MV, Ahnen D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18 (8): 2310-2317. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0211.
- [5] Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, et al. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177 (7): 625-637. DOI: 10.1093/aje/kws282.
- [6] Álvarez C, Andreu M, Castells A, et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78 (2): 333-341.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.003.
- [7] Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26[J]. Jpn J Cancer Res, 1989, 80 (1): 51-58. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02244.x.
- [8] O'Brien M, Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2007, 36 (4): 947-968, viii. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.08.007.
- [9] 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.
- [10] Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107 (9): 1315-1329; quiz 1314, 1330. DOI: 10.1038/ajg.2012.161.
- [11] Bateman AC, Shepherd NA. UK guidance for the pathological reporting of serrated lesions of the colorectum[J]. J Clin Pathol, 2015, 68 (8): 585-591. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203016.
- [12] Endo A, Koizumi H, Takahashi M, et al. A significant imbalance in mitosis versus apoptosis accelerates the growth rate of sessile serrated adenoma/polyps[J]. Virchows Arch, 2013, 462 (2): 131-139. DOI: 10.1007/s00428-012-1365-1.
- [13] Shepherd NA, Griggs RK. Bowel cancer screening-generated diagnostic conundrum of the century: pseudoinvasion in sigmoid colonic polyps[J]. Mod Pathol, 2015, 28 Suppl 1: S88-94. DOI: 10.1038/modpathol.2014.138.
- [14] Loughrey MB, Shepherd NA. The pathology of bowel cancer screening[J]. Histopathology, 2015, 66 (1): 66-77. DOI: 10.1111/his.12530.
- [15] Tanizawa T, Seki T, Nakano M, et al. Pseudoinvasion of the colorectal polypoid tumors: serial section study of problematic cases[J]. Pathol Int, 2003, 53 (9): 584-590. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2003.01527.x.
- [16] Griggs RK, Novelli MR, Sanders DS, et al. Challenging diagnostic issues in adenomatous polyps with epithelial misplacement in bowel cancer screening: 5 years' experience of the Bowel Cancer Screening Programme Expert Board [J]. Histopathology, 2017, 70 (3): 466-472. DOI: 10.1111/his.13092.
- [17] Panarelli NC, Somarathna T, Samowitz WS, et al. Diagnostic Challenges Caused by Endoscopic Biopsy of Colonic Polyps: A Systematic Evaluation of Epithelial Misplacement With Review of Problematic Polyps From the Bowel Cancer Screening Program, United Kingdom[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40 (8): 1075-1083. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000641.
- [18] Yantiss RK, Goldman H, Odze RD. Hyperplastic polyp with epithelial misplacement (inverted hyperplastic polyp): a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases[J]. Mod Pathol, 2001, 14 (9): 869-875. DOI: 10.1038/modpathol.3880403.
- [19] Shepherd NA. Inverted hyperplastic polyposis of the colon[J]. J Clin Pathol, 1993, 46 (1): 56-60. DOI: 10.1136/jcp.46.1.56.
- [20] Sobin LH. Inverted hyperplastic polyps of the colon[J]. Am J Surg Pathol, 1985, 9 (4): 265-272. DOI: 10.1097/0000478-198504000-00002.
- [21] Aust DE, Baretton GB. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)-proposal for diagnostic

- criteria[J]. *Virchows Arch*, 2010, 457(3):291-297. DOI: 10.1007/s00428-010-0945-1.
- [22] East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum[J]. *Gut*, 2017, 66(7):1181-1196. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314005.
- [23] Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2088-2100. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066.
- [24] Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges [J]. *Histopathology*, 2013, 62(3):367-386. DOI: 10.1111/his.12055.
- [25] Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(7):682-686. DOI: 10.1136/jcp.2003.015230.
- [26] Fernando WC, Miranda MS, Worthley DL, et al. The CIMP Phenotype in BRAF Mutant Serrated Polyps from a Prospective Colonoscopy Patient Cohort[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014:374926. DOI: 10.1155/2014/374926.
- [27] Kim SY, Kim TL. Serrated neoplasia pathway as an alternative route of colorectal cancer carcinogenesis[J]. *Intest Res*, 2018, 16(3):358-365. DOI: 10.5217/ir.2018.16.3.358.
- [28] Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation [J]. *Nature*, 1986, 321(6067):209-213. DOI: 10.1038/321209a0.
- [29] Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(2):163-167. DOI: 10.1038/5947.
- [30] Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, et al. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e25062. DOI: 10.1371/journal.pone.0025062.
- [31] Parker HR, Orjuela S, Martinho Oliveira A, et al. The proto CpG island methylator phenotype of sessile serrated adenomas/polyps[J]. *Epigenetics*, 2018, 13(10-11):1088-1105. DOI: 10.1080/15592294.2018.1543504.
- [32] Sakai E, Nakajima A, Kaneda A. Accumulation of aberrant DNA methylation during colorectal cancer development[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(4):978-987. DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.978.
- [33] Nourbakhsh M, Mansoor A, Koro K, et al. Expression Profiling Reveals Involvement of WNT Pathway in the Malignant Progression of Sessile Serrated Adenomas [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(9):1732-1743. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.05.009.
- [34] Hashimoto T, Ogawa R, Yoshida H, et al. Acquisition of WNT Pathway Gene Alterations Coincides With the Transition From Precursor Polyps to Traditional Serrated Adenomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(1):132-139. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001149.
- [35] Kahi CJ, Vemulapalli KC, Snover DC, et al. Findings in the distal colorectum are not associated with proximal advanced serrated lesions[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(2):345-351. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.044.
- [36] Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6):1360-1368. DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.008.
- [37] Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(6):916-924. DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.018.
- [38] Murakami T, Sakamoto N, Ritsuno H, et al. Distinct endoscopic characteristics of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(3):590-600. DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.018.
- [39] Kim ER, Chang DK. How to Detect Sessile Serrated Adenoma/Polyps [J]. *Clin Endosc*, 2018, 51(4):313-314. DOI: 10.5946/ce.2018.108.
- [40] Parikh ND, Chaptini L, Njei B, et al. Diagnosis of sessile serrated adenomas/polyps with image-enhanced endoscopy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endoscopy*, 2016, 48(8):731-739. DOI: 10.1055/s-0042-107592.
- [41] Uraoka T, Higashi R, Horii J, et al. Prospective evaluation of endoscopic criteria characteristic of sessile serrated adenomas/polyps [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(5):555-563. DOI: 10.1007/s00535-014-0999-y.
- [42] Kudo SE, Misawa M, Mori Y, et al. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(8):1874-1881.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.009.
- [43] Mori Y, Kudo SE, Wakamura K, et al. Novel computer-aided diagnostic system for colorectal lesions by using endocytoscopy (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(3):621-629. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.008.
- [44] Kudo SE, Wakamura K, Ikehara N, et al. Diagnosis of colorectal lesions with a novel endocytoscopic classification - a pilot study [J]. *Endoscopy*, 2011, 43(10):869-875. DOI: 10.1055/s-0030-1256663.
- [45] Kudo SE, Misawa M, Wada Y, et al. Endocytoscopic microvasculature evaluation is a reliable new diagnostic method for colorectal lesions (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(5):912-923. DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.039.
- [46] Nabi Z, Reddy DN. Optical biopsy in gastroenterology: Focus on confocal laser endomicroscopy [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2019, 38(4):281-286. DOI: 10.1007/s12664-019-00986-z.
- [47] Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(3):706-713. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.050.
- [48] Hurlstone DP, Baraza W, Brown S, et al. In vivo real-time confocal laser scanning endomicroscopic colonoscopy for the

- detection and characterization of colorectal neoplasia [J]. Br J Surg, 2008, 95(5):636-645. DOI: 10.1002/bjs.5988.
- [49] Shah PA, Shah BB, Rai VK, et al. A study on confocal endomicroscopy in comparison with histopathology for polypoid lesions of the gastrointestinal tract: A prospective single-centre experience [J]. Indian J Gastroenterol, 2019, 38(4):332-337. DOI: 10.1007/s12664-019-00973-4.
- [50] Shahid MW, Buchner AM, Heckman MG, et al. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and narrow band imaging for small colorectal polyps: a feasibility study [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(2):231-239. DOI: 10.1038/ajg.2011.376.
- [51] Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps [J]. J Gastroenterol, 2015, 50(3):252-260. DOI: 10.1007/s00535-014-1021-4.
- [52] Tapper G, Gaia E, De Giulio P, et al. Cold snare excision of small colorectal polyps [J]. Gastrointest Endosc, 1992, 38(3):310-313. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70422-2.
- [53] Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(9):641-651. DOI: 10.1007/s00535-008-2223-4.
- [54] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer [J]. Dig Endosc, 2016, 28(1):3-15. DOI: 10.1111/den.12518.
- [55] Curcio G, Granata A, Ligresti D, et al. Underwater colorectal EMR: remodeling endoscopic mucosal resection [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(5):1238-1242. DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.055.
- [56] Kandel P, Werlang ME, Ahn IR, et al. Prophylactic Snare Tip Soft Coagulation and Its Impact on Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(11):3300-3306. DOI: 10.1007/s10620-019-05666-8.
- [57] 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. DOI: 10.1055/s-0034-1392882.
- [58] Kondo S, Mori H, Nishiyama N, et al. Case of pediatric traditional serrated adenoma resected via endoscopic submucosal dissection [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(24):4462-4466. DOI: 10.3748/wjg.v23.i24.4462.
- [59] Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(5):315-319. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000388.
- [60] Murakami T, Sakamoto N, Nagahara A. Clinicopathological features, diagnosis, and treatment of sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia/carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10):1685-1695. DOI: 10.1111/jgh.14752.
- [61] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system" [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(6):874-881. DOI: 10.1038/ajg.2017.95.
- [62] Cao H, He N, Song S, et al. Is surveillance colonoscopy necessary for patients with sporadic gastric hyperplastic polyps? [J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0122996. DOI: 10.1371/journal.pone.0122996.
- [63] van Heijningen EM, Lansdorp-Vogelaar I, Steyerberg EW, et al. Adherence to surveillance guidelines after removal of colorectal adenomas: a large, community-based study [J]. Gut, 2015, 64(10):1584-1592. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306453.
- [64] Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps [J]. Gastroenterology, 2010, 139(5):1444-1447. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.024.
- [65] Okamoto K, Kitamura S, Kimura T, et al. Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: Current status and management [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(2):358-367. DOI: 10.1111/jgh.13482.
- [66] Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society [J]. Gastroenterology, 2006, 130(6):1872-1885. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.012.
- [67] Uraoka T, Higashi R, Horii J, et al. Prospective evaluation of endoscopic criteria characteristic of sessile serrated adenomas/polyps [J]. J Gastroenterol, 2015, 50(5):555-563. DOI: 10.1007/s00535-014-0999-y.

(收稿日期:2020-06-19)

(本文编辑:周昊)