

T₁期结直肠癌黏膜下浸润深度评估的临床价值分析

廖伟林¹,刁德昌^{2*},汪佳豪¹,林佳鑫¹,柯乙森¹,李洪明²,易小江²,卢新泉²,冯晓创²,陈昭宇²

1.广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510405

2.广东省中医院胃肠肿瘤中心 结直肠外科,广东 广州 510120

【摘要】 目的 探究 T₁ 期结直肠癌黏膜下浸润深度不同评估标准的应用特点和临床价值。方法 回顾性收集 2013 年 1 月至 2021 年 12 月广东省中医院胃肠肿瘤中心行根治性手术切除的 T₁ 期结直肠癌患者的临床资料,统计黏膜下浸润深度测量值、Kikuchi 分级和 Haggitt 分级 3 种不同评估标准下的诊断结果,对 3 种评估方式的准确性、主要差异和影响因素进行分析。结果 共纳入 46 例 pT₁ 期结直肠癌患者,其中男性 17 例,女性 29 例,中位年龄 65(40~85)岁。病变位于升结肠 9 例、横结肠 2 例、降结肠 3 例、乙状结肠 11 例、直肠 21 例;带蒂息肉 26 例(56.5%),无蒂息肉 20 例(43.5%)。中位黏膜下浸润深度 3.5(0.2~11.0)mm,黏膜下浸润深度 <1 mm 者 10 例(21.7%),黏膜下浸润深度 ≥1 mm 36 例(78.3%)。Haggitt 分级下,评估为 2 级 22 例(47.8%)、3 级 4 例(8.7%)、4 级 20 例(43.5%)。Kikuchi 分级下,评估为 1 级 24 例(52.2%)、2 级 14 例(30.4%)、3 级 8 例(17.4%)。量化测量、Kikuchi 分级、Haggitt 分级 3 种评估方式下,判断为黏膜下深度浸润的比例分别为 78.3%(36/46)、47.8%(22/46)、43.5%(20/46);预测淋巴结转移的敏感性分别为 100%、100%、50%,特异性分别为 23.8%、57.1%、57.1%。量化测量和 Kikuchi 分级结果一致性最高(69.6%),两者呈正相关关系($r=0.657, P<0.001$);量化测量和 Haggitt 分级结果一致性最低(21.7%)。量化测量值受黏膜肌层毁损和息肉类型的影响(均 $P<0.001$);Kikuchi 分级受黏膜肌层毁损的影响($P=0.003$)。结论 3 种评估方式中,Kikuchi 分级预测淋巴结转移的特异性和敏感性最高,且不受息肉类型的影响。黏膜下浸润测量值因受黏膜肌层状态和息肉类型的影响而存在较大的测量误差。Haggitt 分级敏感性最低且不适用于无蒂息肉。但 3 种评估标准下均存在高估淋巴结转移的风险,导致过度手术治疗的弊端。

【关键词】 早期结直肠癌; 黏膜下浸润深度; Kikuchi 分级; Haggitt 分级

Diagnostic characteristics and predictive value of different criteria in evaluating submucosal invasion depth for T₁ colorectal cancer

Liao Weilin¹, Diao Dechang^{2*}, Wang Jiahao¹, Lin Jiaxin¹, Ke Yisen¹, Li Hongming², Yi Xiaojiang², Lu Xinquan², Feng Xiaochuang², Chen Zhaoyu²

1.The Second School of Clinical Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2.Department of Colorectal Surgery, Gastrointestinal Cancer Center, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

*Corresponding author: Diao Dechang, E-mail: diaodechang223@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the diagnostic characteristics and predictive value of different criteria for submucosal invasion depth in T₁ colorectal cancer. **Method** Clinical data of the patients with T₁ colorectal cancer who underwent radical surgery at Gastrointestinal Tumor Center of Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine from January 2013 to December 2021 were retrospectively collected. Pathological results of submucosal invasion depth assessed by quantitative measurement, Kikuchi classification and Haggitt

基金项目:广州市科技计划项目(202002030436)

*通信作者:刁德昌,E-mail: diaodechang223@163.com

classification were analyzed. The accuracy and influence factors of the three criteria were analyzed and compared. **Result** A total of 46 included patients with pT₁ colorectal cancer consisted of 17 men and 29 women, in which the median age was 65 years (range 40–85 years). The tumors located in ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid and rectum in 9, 2, 3, 11 and 21 cases respectively. There were 26 patients with pedunculated polyps and 20 patients with sessile polyps. The median depth of submucosal invasion (DSI) was 3.5 mm (range 0.2–11.0 mm) in all of the 46 patients including 36 cases (78.3%) with DSI > 1 mm and 10 cases (21.7%) with DSI < 1 mm. According to Haggitt classification, 22 (47.8%), 4 (8.7%) and 20 (43.5%) cases were classified as grade 2, 3 and 4 respectively. In accordance with Kikuchi classification, there were 24 (52.2%) cases with sm1, 14 (30.4%) with sm2 and 8 (17.4%) with sm3. There were 78.3% (36/46), 47.8% (22/46) and 43.5% (20/46) cases assessed as deep submucosal invasion by quantitative measurement, Kikuchi classification and Haggitt classification respectively, with the sensitivity of predicting LNM of 100%, 100% and 50%, and the specificity of 23.8%, 57.1% and 57.1%, respectively. The assessment results of quantitative measurement and Kikuchi classification showed the highest consistency (69.6%), and there was a significant positive correlation between them ($r=0.657, P<0.001$). The consistency between quantitative measurement and Haggitt classification was lowest (21.7%). The quantitative measurements were significantly affected by the recognition of mucosal muscularis and polyp morphology ($P<0.001$), while Kikuchi classification was significantly affected by the recognition of mucosal muscularis ($P=0.003$). **Conclusion** Among the three evaluation criteria, Kikuchi classification showed the highest specificity and sensitivity in predicting LNM, and was not significantly affected by polyp morphology. The quantitative measurement of submucosal invasion was affected by the recognition of mucosal muscularis and polyp morphology. Haggitt classification showed the lowest sensitivity and was not suitable for sessile polyps. The risk of LNM was overestimated by the three evaluation criteria, leading to excessive surgical treatment.

[Key words] Early colorectal cancer; Depth of submucosal invasion; Kikuchi classification; Haggitt classification

随着肠镜筛查的普及,内镜下切除已经成为早期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的首选治疗方式。但仍有约10%的T₁期CRC患者因存在淋巴结转移而无法实现内镜下根治性切除^[1-2]。根据国内外指南的规定,T₁期CRC内镜切除后病理结果存在淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)危险因素时,有必要实施外科补救手术。在各项危险因素中,黏膜下深度浸润是筛选LNM高危人群的重要指征,其评估标准主要包括国内和日本指南推荐的黏膜下浸润深度测量值^[3-4]、欧美国家采用的Haggitt分级^[5]以及Kikuchi分级^[6]。长期以来,关于浸润深度能否有效反映LNM风险以及各种评估方式的优缺点的问题存在广泛争议,但比较以上3种评估方式的研究仍然缺乏。本研究回顾性分析接受外科手术的T₁期CRC病例资料,分析黏膜下浸润深度的3种评估标准的诊断特点和优劣性,旨在探究黏膜下浸润深度评估的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2013年1月至2021

年12月广东省中医院胃肠肿瘤中心行根治性手术治疗的pT₁期结直肠癌患者。纳入标准:术后病理证实为T₁期原发性腺癌;同时采用量化测量、Haggitt分级、Kikuchi分级3种方式评估浸润深度。排除标准:遗传性结直肠癌;阑尾恶性肿瘤、黏液腺癌、神经内分泌肿瘤;临床病理资料缺失。

1.2 病理学评估标准 黏膜下浸润量化测量方法参考日本大肠癌协会(Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR)2010年版《日本大肠癌诊疗规范》^[7];当镜下可识别黏膜肌层,浸润深度为黏膜肌层下缘到肿瘤浸润最深处的垂直距离;当镜下无法辨别黏膜肌层,浸润深度为肿瘤表面到肿瘤浸润最深处的垂直距离。

Haggitt分级:0级,肿瘤组织局限于黏膜层;1级,肿瘤组织突破黏膜肌层,浸润息肉头部;2级,肿瘤组织浸润至息肉颈部;3级,肿瘤组织浸润至息肉蒂部;4级,带蒂息肉肿瘤组织浸润至基线以下或无蒂息肉肿瘤组织浸润黏膜下层。

Kikuchi分级:sm1,肿瘤浸润至黏膜下层的上1/3;sm2,肿瘤浸润至黏膜下层的中1/3;sm3,肿瘤

浸润至黏膜下层的下1/3。

1.3 手术方式 所有患者在接受内镜检查时发现结肠息肉,经消化内科医生判断为内镜下不可切除肿物。所有患者均接受腹腔镜结肠癌根治性手术,淋巴结清扫范围符合D2或者D3标准。

1.4 观察指标 基本信息:性别、年龄、病位、术式、息肉类型、息肉大小。病理信息:浸润深度测量值、Haggitt分级、Kikuchi分级、黏膜毁损情况、淋巴脉管侵犯、肿瘤分化、出芽分级、神经侵犯、淋巴结检出数、阳性淋巴结数。

1.5 统计学方法 计量资料以中位数(范围),计数资料以例(%)表示。所有临床资料采用SPSS 26.0进行统计学分析。连续变量和等级变量采用秩和检验分析,无序分类变量采用Fisher确切概率法分析,不同浸润深度评估标准之间的相关性采用Spearman相关性检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本情况 本研究共纳入接受根治性手术治疗的pT₁期CRC病例46例,其中男性17例,女性29例,中位年龄65(40~85)岁。病变位于升结肠9例、横结肠2例、降结肠3例、乙状结肠11例、直肠21例;息肉固定后评估为带蒂息肉26例(56.5%),无蒂息肉20例(43.5%)。肿瘤最大径中位数2.5(1.2~8.0)cm。

2.2 组织病理学结果 淋巴脉管侵犯4例(8.7%),无患者出现神经侵犯。高分化腺癌6例(13.0%),中分化腺癌37例(80.4%),低分化腺癌3例(6.5%)。肿瘤出芽分级:0级28例(60.9%),1级10例(21.7%),2级6例(13.0%),3级2例(4.3%)。中位淋巴结检出数12(1~36)枚。4例(8.7%)出现肠周淋巴结转移,均检出阳性淋巴结1枚。

2.3 黏膜下浸润深度 中位黏膜下浸润深度3.5(0.2~11.0)mm,黏膜下浸润深度<1mm者10例(21.7%),黏膜下浸润深度 ≥ 1 mm 36例(78.3%)。Haggitt分级下,评估为2级22例(47.8%)、3级4例(8.7%)、4级20例(43.5%),其中所有无蒂息肉均评估为4级。Kikuchi分级下,评估为1级24例(52.2%)、2级14例(30.4%)、3级8例(17.4%)。

2.4 3种评估方式的诊断价值 在量化测量、Kikuchi分级、Haggitt分级3种评估方式下,判断为黏膜下深度浸润的比例分别为78.3%(36/46)、

47.8%(22/46)、43.5%(20/46);预测LNM的敏感性分别为:100%、100%、50%;排除LNM的特异性分别为23.8%、57.1%、57.1%。

2.5 3种评估方式的一致性 3种评估方式下判断结果一致的患者仅有8例(17.4%),均为黏膜下深度浸润。量化测量、Kikuchi分级下判断结果一致的患者有32例(69.6%),包括10例非深度浸润和22例深度浸润。对于带蒂息肉判断结果一致者占53.8%,对于无蒂息肉,结果一致者占90.0%。进一步分析发现,Kikuchi分级越高的息肉,黏膜下浸润深度量化测量值越高,2种评估方法呈正相关关系($r=0.657, P<0.001$)。量化测量、Haggitt分级评估结果一致的者仅10例(21.7%),均同时评估为深度浸润。Kikuchi分级和Haggitt分级判断一致者20例(43.5%),包括深度浸润8例,非深度浸润12例;对于带蒂息肉,两种评估方式具有相关性($r=0.398, P=0.044$)(表1~3)。

2.6 浸润深度的影响因素 带蒂息肉的中位黏

表1 全组46例患者黏膜下浸润深度评估情况(例)

项目	sm1(n=24)	sm2(n=14)	sm3(n=8)
浸润深度			
DSI>1 mm	14	14	8
DSI<1 mm	10	0	0
Haggitt			
2级	12	6	4
3级	0	2	2
4级	12	6	2

表2 26例带蒂息肉患者黏膜下浸润深度评估情况(例)

项目	sm1(n=12)	sm2(n=8)	sm3(n=6)
浸润深度			
DSI>1 mm	12	8	6
DSI<1 mm	0	0	0
Haggitt			
2级	12	6	4
3级	0	2	2
4级	0	0	0

表3 20例无蒂息肉黏膜下浸润深度评估情况(例)

项目	sm1(n=12)	sm2(n=6)	sm3(n=2)
浸润深度			
DSI>1 mm	2	6	2
DSI<1 mm	10	0	0
Haggitt			
2级	-	-	-
3级	-	-	-
4级	12	6	2

膜下浸润深度为4.5(1.8~11.0)mm,显著高于无蒂息肉的1.0(0.2~8.3)mm($u=76.500, P<0.001$);但2种息肉类型的Kikuchi分级差异无统计学意义($u=214.000, P>0.05$)。黏膜肌层可识别者16例(34.8%),黏膜肌层因毁损不可识别者30例(65.2%)。2种情况下,中位黏膜下浸润深度分别为0.8(0.2~5.5)mm和4.5(1.8~11.0)mm,差异有统计学意义($u=36.500, P<0.001$)。黏膜肌层不可识别的病例中,Kikuchi分级显著高于黏膜肌层可识别病例($u=124.000, P=0.003$)。见表4。

3 讨论

随着肠镜筛查的普及,早期CRC的检出率逐渐提高^[8]。目前,早期CRC的诊疗规范是优先选择内镜下切除,根据息肉病理结果对LNM或癌残留高危患者实施外科补救手术,仅有少数早期CRC在内镜下评估为不可切除而选择直接行手术治疗。由于黏膜下层分布的淋巴管为T₁期CRC提供淋巴转移通道,黏膜下浸润深度与LNM风险之间呈正相关关系已经成为了普遍共识。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)《结直肠癌诊疗指南》、日本大肠癌协会(Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR)2010年版《日本大肠癌诊疗规范》、欧洲医学肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南等均将黏膜下深度浸润列为T₁期CRC淋巴转移的危险因素之一^[3-4,9-10]。

目前,黏膜下浸润深度的评估标准并不统一。1985年,美国学者Haggitt等^[5]将带蒂息肉的黏膜下浸润深度分为4个等级,其中仅有Haggitt 4级存在LNM风险而被定义为危险因素。1995年

Kikuchi等^[6]将黏膜下层分为3等分,并将3个层次的浸润深度分别命名为sm1、sm2、sm3。该研究发现Kikuchi分级为sm1的患者均未出现LNM或局部复发,而sm2、sm3患者则存在相应的风险。因此,Kikuchi分级下 \geq sm2被视为黏膜下深度浸润。日本学者Kazuaki等^[1]通过回顾865例T₁期CRC的浸润深度后发现,无论对于带蒂息肉还是无蒂息肉,黏膜下浸润深度 $<1000\mu\text{m}$ 时,LNM的风险是0。目前,CSCO指南和JSCCR指南均规定了以黏膜下浸润深度 $>1000\mu\text{m}$ 作为T₁期CRC深度浸润的判断标准^[3-4]。欧美国家则更倾向于采用Haggitt分级或Kikuchi分级评估黏膜下浸润程度^[2,9-11]。

本研究发现,3种评估标准的评估结果存在较大差异,仅8例(17.4%)患者在3种不同的评估方式下得到相同的判断。量化测量和Kikuchi分级评估结果的一致性最高,为69.6%;量化测量和Haggitt分级的一致性最低,为21.7%。分析发现,量化测量值和Kikuchi分级呈正相关关系,即Kikuchi分级越高,中位黏膜下浸润深度越大,差异有统计学意义($P<0.05$)。而且两者均受到黏膜肌层毁损的显著影响;但量化测量还受到息肉类型的影响,而Kikuchi分级则免于息肉类型的显著影响。以上特点说明Kikuchi分级不仅能够反映黏膜下浸润深度,还能够有效辨别不同息肉类型的黏膜下浸润层次。另外,Haggitt分级下,所有无蒂息肉均被评估为4级,而无法区分深度浸润和非深度浸润,导致无蒂息肉患者均被视为具有LNM风险的高危患者,显然与实际情况不相符。这说明Haggitt分级并不适用于无蒂息肉。

在预测价值方面,量化测量和Kikuchi分级的敏感性均达到100%,在本研究中能够筛选出所有

表4 黏膜下浸润深度的3种评估标准的相关性及影响因素分析

项目	息肉类型		P	黏膜肌层		P	Kikuchi 分级			P
	带蒂息肉	无蒂息肉		可识别	不可识别		sm1	sm2	sm3	
浸润深度(mm)	4.5(1.8~11.0)	1.0(0.2~8.3)	<0.001	0.8(0.2~5.5)	4.5(1.8~11.0)	<0.001	1.5(0.2~5.5)	4.4(2.3~11.0)	6.4(3.5~8.3)	<0.001
Kikuchi 分级										
sm1	12	12	0.273	14	10	0.003				
sm2	8	6		0	14					
sm3	6	2		3	6					
Haggitt 分级 ^a										
2级				4	18	0.588	12	6	4	0.044
3级				0	4		0	2	2	
4级				0	0		0	0	0	

注:^a带蒂息肉病例,n=26。

LNM患者。而Haggitt分级的敏感性为50%,其中2例非深度浸润患者出现了LNM。3种评估方法的特异性均较低,排除LNM阴性患者的效果并不理想。其中量化测量的特异性最低,仅为23.8%,若以浸润深度>1 mm作为手术指征之一,大部分患者将接受不必要的外科手术治疗。综上所述,本研究提示Kikuchi分级方法具有最优的敏感性和特异性,能够最大程度地避免假阳性结果且不会遗漏阳性病例。此外,Kikuchi分级不受息肉类型影响而导致带蒂息肉或无蒂息肉分级过高。

近年来,黏膜下深度浸润对LNM风险的预测价值受到了质疑。瑞典一项研究纳入1439来自全国多中心的T₁期CRC患者,为了降低息肉类型对浸润深度评估结果的影响,所有病例均为无蒂息肉,分析结果显示黏膜下浸润深度并不是LNM的独立危险因素^[2]。Yasue等^[12]研究发现T₁期CRC患者仅出现黏膜下浸润深度>1 mm而无其他LNM危险因素时,LNM风险仅为1.6%。Yoshii等^[13]通过跟踪随访389例内镜或手术治疗的早期CRC患者的远期生存情况,发现对于单纯黏膜下深度浸润而无其他危险因素的患者,追加手术患者与未追加手术患者的复发率分别为2.3%和3.4%,差异无统计学意义。日本一项研究通过回顾性纳入435例T₁期CRC患者,以Kikuchi分级作为评估标准,发现sm1、sm2、sm3患者均出现LNM,且三类患者LNM比例无显著差异;此外,当sm2/3单独出现而无其他危险因素时,LNM比例仅为1.7%^[14]。Yakup等^[15]开展的另一项以68例T₁期直肠癌患者作为回顾对象的研究得出了相似的结论。以上研究均证明了量化测量和Kikuchi分级评估下深度浸润都不是LNM的独立危险因素;对于仅出现黏膜下深度浸润的早期CRC患者,补救手术的价值仍然有待进一步验证。

本研究结果显示,黏膜下浸润深度测量值同时受到黏膜肌层毁损和息肉类型的影响。2010年版JSCCR指南规定^[7],当黏膜肌层不可识别时,T₁期CRC的浸润深度为肿瘤表面到肿瘤浸润最深处的垂直距离。这种测量方式无疑使得浸润深度的测量值大于真实值。本研究结果也表明,黏膜肌层不可识别的病例的浸润深度显著大于黏膜肌层可识别的病例,与既往的相关研究结论一致^[16-17]。而且在所有黏膜肌层不可识别的病例中,黏膜下浸润深度均>1 mm,意味着根据CSCO指南的规

定,这类患者均需要实施外科手术治疗。而若以Kikuchi或Haggitt分级进行评估,则仍有部分病例属于非深度浸润。另外,带蒂息肉的浸润深度也显著大于无蒂息肉。为了降低息肉类型带来的测量误差,日本指南同时规定了当带蒂息肉的黏膜层成角隆起时,浸润深度从基线开始测量的方法,并将基线定义为息肉头部和颈部的分界线^[7]。该基线与Haggitt分级定义的2级浸润界线基本一致^[5]。但在实际病理评估中,黏膜毁损的病例同样因为息肉头部的黏膜肌层无法识别而未能采用该测量方法^[17]。因此,近期欧洲国家关于T₁期CRC的两项大样本临床研究均未将黏膜下浸润深度测量值作为观察指标,或直接将带蒂息肉剔除,原因在于该病理参数被认为不适用于带蒂息肉^[2,11]。国内以量化测量作为评估标准的情况下,不得不面临浸润深度测量存在重大误差和失实的问题,甚至导致临床上高估LNM风险,造成过度的手术治疗。

综上所述,本研究提示黏膜下浸润测量值因受到黏膜肌层状态和息肉类型的影响而存在较大的测量误差,为了提高T₁期CRC诊断的准确性,有必要强调黏膜下浸润深度测量误差带来的不良影响并期待提出更加精准的测量方法。Kikuchi分级虽然受到黏膜肌层状态的显著影响,但相对于量化测量值,其对LNM阴性患者的筛选具有更高的特异性并且适用于不同类型的息肉,可以认为是三者中的最优评估标准。Haggitt分级预测LNM的敏感性较低,而且并不适用于无蒂息肉。值得注意的是,带蒂息肉患者出现Haggitt 2~3级浸润时,并不能豁免LNM风险,应结合其他危险因素综合判断。但无论应用哪种评估方式,都有一定比例的患者需要接受不必要的手术治疗。仍需进一步探究黏膜下浸润深度对LNM的预测价值以及是否有必要将黏膜下深度浸润定义为LNM的危险因素。

参考文献

- [1] 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.
- [2] RONNOW CF, ARTHURSSON V, TOTH E, et al. Lymphovascular infiltration, not depth of invasion, is the critical risk factor of metastases in early colorectal cancer: retrospective population-based cohort study on prospectively collected data, including validation [J]. *Ann Surg*, 2022, 275 (1): e148-e154.

- [3] Diagnosis And Treatment Guidelines For Colorectal Cancer Working Group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version)[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31 (1): 117-134.
- [4] HASHIGUCHI Y, MURO K, SAITO Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(1): 1-42.
- [5] HAGGITT R C, GLOTZBACH R E, SOFFER E E, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy[J]. Gastroenterology, 1985, 89(2): 328-336.
- [6] KIKUCHI R, TAKANO M, TAKAGI K, et al. Management of early invasive colorectal cancer.Risk of recurrence and clinical guidelines.[J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(12): 1286-1295.
- [7] WATANABE T, ITABASHI M, SHIMADA Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(1): 1-29.
- [8] DEKKER E, REX D. Advances in CRC Prevention: Screening and Surveillance [J]. Gastroenterology, 2018, 154 (7): 1970-1984.
- [9] ARGILES G, TABERNERO J, LABIANCA R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2020, 31(10): 1291-1305.
- [10] SHAUKAT A, KALTENBACH T, DOMINITZ J A, et al. Endoscopic recognition and management strategies for malignant colorectal polyps: recommendations of the US Multi -Society Task Force on Colorectal Cancer [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2020, 92(5): 997-1015. e1.
- [11] BACKES Y, ELIAS S G, GROEN J N, et al. Histologic factors associated with need for surgery in patients with pedunculated T1 colorectal carcinomas [J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1647-1659.
- [12] YASUE C, CHINO A, TAKAMATSU M, et al. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(8): 708-717.
- [13] YOSHII S, NOJIMA M, NOSHO K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(2): 292-302.e3.
- [14] SUH J, HAN K, KIM B, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer [J]. Endoscopy, 2012, 44(6): 590-595.
- [15] KULU Y, MULLER-STICH B, BRUCKNER T, et al. Radical surgery with total mesorectal excision in patients with T1 rectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(6): 2051-2058.
- [16] AIZAWA D, SUGINO T, OISHI T, et al. The essential problem of over-measuring the depth of submucosal invasion in pT1 colorectal cancer[J]. Virchows Arch, 2022, 480(2):323-333.
- [17] KOUYAMA Y, KUDO S E, MIYACHI H, et al. Practical problems of measuring depth of submucosal invasion in T1 colorectal carcinomas [J].Int J Colorectal Dis, 2016, 31(1): 137-146.