

早期结直肠癌的诊断

复旦大学附属中山医院 许剑民 常文举 钟芸诗 齐志鹏

1 内镜及超声诊断

1.1 内镜诊断技术

结肠镜检查是结直肠癌早期诊断的关键性检查技术，用于检测、治疗癌前病变及早期结直肠癌。良好的肠道准备及检查技术的发展在提高结直肠癌诊断率和降低社会疾病负担方面均发挥重要作用。因此，多种辅助检查技术的研发，如高清电子内镜、超声内镜（Endoscopic Ultrasonography, EUS）、放大内镜（Magnifying Endoscopy, ME）、图像增强内镜（Image-Enhanced Endoscopy, IEE）、共聚焦激光显微内镜（Confocal Laser Endomicroscopy, CLE）、磁控胶囊内镜（Capsule Endoscopy）以及计算机辅助诊断内镜技术（Computer Aided Diagnosis, CAD）等，帮助改进早期结直肠癌的检测。

1.1.1 白光内镜

白光内镜（White Light Endoscopy, WLE）是临床上最基础的内镜检查技术，常与活检标本组织学分析相配合对结直肠癌等疾病进行早期诊断。按照分辨率大小分为标准白光内镜（Standard definition, SD-WLE）和高清白光内镜（High-definition, HD-WLE），分辨率分别

能够达到 10~40 万像素和 100 万像素。一项随机对照试验比较了 HD-WLE 和 SD-WLE，结果提示无蒂锯齿状息肉的检出率（8.2% vs 3.8%）、腺瘤的检出率（2.6% vs 0.5%）均增加。另一项研究中，使用 HD-WLE 将腺瘤的漏诊率从 30.2% 降低到 16.6%，腺瘤检出率从 36.5% 增加到了 43.8%。由此可见，高清白光内镜提高肠息肉的检出率，有助于结直肠癌的早期诊断。有研究报道，在传统白光内镜下，早癌常表现为有蒂息肉蒂部膨大、表面可见边界清晰的凹陷及基底白斑，其中有蒂息肉蒂部膨大的阳性率为 71.9%。而近年来的多数研究显示，相比于其他改良的内镜技术，如窄带成像技术（Narrow Band Imaging, NBI）和联动成像模式等，传统的白光内镜对于息肉和腺瘤的漏诊率明显较高，且单个患者的息肉检出数量也具有明显差别。因此，将白光内镜与其他改良内镜技术联合应用，不仅提高结直肠癌的早诊率，同时也避免结直肠多发息肉的患者接受重复的内镜检查，提高患者接受度，减免其痛苦。

1.1.2 放大内镜

放大内镜 (Magnifying Endoscopy, ME) 是在电子内镜的基础上, 于内镜头端放置光学变焦镜头, 使其拥有较高的分辨能力, 对黏膜组织的放大倍数达到肉眼观察的 150 倍, 帮助内镜下临床早期肿瘤的发现及良恶性鉴别。在消化道疾病的诊疗中, 放大内镜常与其他内镜图像增强技术相配合使用, 例如窄带成像技术、蓝激光成像技术及染色内镜技术, 从而提高早癌的检出率。其中 ME-NBI 可通过 pit 分型和观察微血管形态联合诊断结直肠肿瘤。

1.1.3 图像增强内镜

图像增强内镜 (Image - Enhanced Endoscopy, IEE) 包括化学染色内镜和电子染色内镜。

(1) 化学染色内镜

化学染色内镜 (Chromoendoscopy, CE) 是指在消化内镜下用导管向消化道黏膜表面喷洒化学染料或者向其黏膜内直接注射, 使正常黏膜组织与异常组织呈现出不同的特征, 辅助临床医生对消化道疾病诊断。常用的化学染料包括 Lugol 碘, 靛胭脂和亚甲蓝等。联合使用染色内镜能够突出显示消化道黏膜的表面结构, 观察病变的形态扁平或凹陷, 提高结直肠息肉及结直肠癌的检出率。Dong-Hoon Yang 等对高清色素内镜 (HDCE-T 组) 及高清白光内镜 (HDWL-R) 监测溃疡性结肠炎患者是否会发生瘤变开展了多中心前瞻性随机对照试验, 结果提示 HDCE-T 组对于监测结直肠肿瘤具有明显的优势, 显著减少活检次数。Fabio S Kawaguti 等利用放大染色内镜和 pit 分型对结

直肠癌是否浸润至黏膜下层进行判断, 放大染色内镜在判断病变浸润深度方面具有较高敏感性 (73.3%) 且有助于临床选择合适的治疗方式。内镜下应用醋酸溶液和亚甲蓝进行双重染色检查, 也显著提高结直肠癌的检出率。但近年来随着电子染色内镜的不断发展, 化学染色法使用逐渐减少。

(2) 电子染色内镜

与化学染色内镜技术不同, 电子染色内镜技术不需要将染料喷洒或注射至黏膜上, 而是应用不同的光谱模式照射病灶, 使正常黏膜组织和病变组织在镜下呈现差异性表现, 同时能够节省操作时间。

窄带成像技术 (Narrow-Band Imaging, NBI) 是目前最常用的内镜下电子染色技术, 通过窄带滤光片, 将原始光分为 605 nm 的红光、540 nm 的绿光和 415 nm 的蓝光, 这三种光对组织的穿透率不同, 红光可深达黏膜下层, 用于显示黏膜下血管网, 绿光则能较好地显示中间层的血管。多中心前瞻性研究指出, 在使用 NBI 技术时, NICE 分型结合形态特征在判断结直肠病变是否具有深部浸润方面达到 96% 的特异性, 在无专业人士参与和放大设备的条件下同样具有较高的敏感度。

自体荧光内镜 (Auto-Fluorescence Imaging, AFI) 通过显示病变区域与毗邻完整组织的荧光强度或颜色不同, 来帮助临床发现病变, 检测组织的良恶性以及提高早癌、异形增生的诊断率。荧光图像早期癌症诊断仪器行荧光内镜检查对消化道恶性肿瘤的诊断有很高敏感性, 提高早期癌的检出率。但自体荧光内镜存在分

辨率低，图像质量低于传统白光内镜的不足之处。自体荧光内镜虽可较为准确和全面地诊断结直肠早癌，但同样存在敏感性高，易受到患者体内自身正常组织杂散光干扰，严重时导致检查结果发生较大偏差，从而产生假阴性、假阳性状况。因此，自体荧光内镜在结直肠早癌的诊断中具有较高的敏感性，同样具有一定的局限性，能否广泛应用于临床仍需进一步研究。

蓝激光成像内镜 (Blue Laser Imaging, BLI) 是日本富士公司开发的一种以两种半导体激光器为光源的新型内镜，能够捕捉到黏膜表面以及血管细节形态的图像。BLI 判断结直肠肿瘤浸润深度方面与 ME-NBI 达到相似效果。近年来，BLI 技术被广泛应用结直肠癌及癌前病变的诊断，是判断结直肠病灶浸润深度的有效工具。

1.1.4 共聚焦显微内镜

共聚焦显微内镜 (Confocal Laser Endomicroscopy, CLE) 能够通过共聚焦的方式，使胃肠道黏膜放大至 50-150 倍并且获得极高分辨率的图像，可直接在内镜下对黏膜和病变组织的细胞学形态进行观察。CLE 可作为常规内镜检查及放大内镜检查后的补充操作，帮助临床上结直肠癌的诊断。目前，CLE 可用于包括结直肠息肉的分类、息肉切除术后切除边缘和炎症性肠病的评估。

1.1.5 结肠胶囊内镜

由于结肠镜检查在急性肠扭转或伴随其他结直肠疾病情况下，仍具有出血和穿孔的风险，结肠胶囊内镜 (Colon Capsule Endoscopy, CCE) 作为一种新的非侵入性无创全结直肠检

查技术正在逐渐被大众所接受。在发明初期，胶囊内镜主要用于对胃镜和结肠镜都难以达到的小肠进行检查。在 2006 年，Eliakim 等将第一代结肠胶囊内镜 (CCE-1) 带入到临床医生的视野中。CCE-1 能够检测出直径 ≥ 6 mm 的结直肠息肉，对于结直肠病变具有一定的敏感性。相比于 CCE-1，CCE-2 显著提高结直肠病变的敏感性。有研究指出，在日本于结肠镜检查前出现粪便潜血阳性的患者，可推荐其进行 CCE 检查，避免结肠镜检查可能带来的风险。同时，由于 CCE 的无创性，炎症性肠病的患者也可考虑行 CCE 检查的可能性。

总结以上，推荐使用高清白光内镜、放大和增强内镜和其它特殊内镜成像进行早期诊断，但要考虑患者受益和成本。推荐使用高清白光内镜结合增强内镜来预测肠息肉黏膜下浸润深度。

1.2 超声内镜在早期结直肠癌中的诊断

超声内镜 (Endoscopic Ultrasonography, EUS) 为结直肠癌的具体生长情况提供一个直观评价，用于观察肿瘤大小、辅助判断病灶浸润深度以及与毗邻脏器的关系，同时可用于观察周围淋巴结情况、鉴别肠道良性疾病、预测病情发展趋势和随访术后复发等。超声内镜包含普通超声内镜检查和直肠腔内超声 (Endorectal Ultrasonography, ERUS)。相比于普通超声内镜，对于中低位直肠肿瘤患者，ERUS 可更准确地评估其病灶浸润深度，主要诊断价值在明确早期直肠癌 T 分期及评估淋巴结是否存在转移方面。正常结直肠壁在 EUS 下由内到外显示为 5 层结构：① 第 1 层表现为高

回声（黏膜层）；②第2层表现为低回声（黏膜肌层）；③第3层表现为高回声（黏膜下层）；④第4层表现为低回声（固有肌层）；⑤第5层表现为高回声（浆膜下层及浆膜层；直肠为外膜层）。早期结直肠癌在EUS下通常表现为：肠壁的低回声肿块，肠壁层次结构模糊、消失、扭曲、中断或增厚，肿瘤不规则低回声肿块影可向肠腔内外突入、位于肠壁内或形成半球型，周围器官和淋巴结可能受到侵犯。同时，超声内镜能够通过对黏膜层次及黏膜下层次的变化，辅助判断早期结直肠癌的浸润深度：

①黏膜内癌（m层），病变局限在第1、2层内，表现为第1层不平或隆起突出，第2层低回声带中可见点状回声或中位回声肿块，第3层以下无异常改变；②黏膜下层癌（sm层），癌组织浸润达黏膜下层时，可看到第3层强回声带出现不整、薄层化及断裂破坏图像。EUS虽然在结直肠癌中能够辅助判断周围淋巴结是否累及，但准确性欠佳。Meta分析结果表明，对于新发直肠癌的T分期和N分期，EUS与CT、MRI的辅助诊断准确能力无明显差异性。对于判断直肠癌病灶处于T1与T2期，EUS和MRI的准确性欠佳，与T2期以上分期存在难以判断的可能性。指南指出肠镜下表现出黏膜下浸润特征的直肠病灶，EUS在进行T分期中起到重要辅助作用。早期结直肠癌可通过内镜下黏膜切除术（Endoscopic Mucosa Resection, EMR）、内镜下黏膜下剥离术（Endoscopic Submucosa Dissection, ESD）等内镜微创技术进行切除。但内镜下切除可产生直肠旁的炎症淋巴结，从而影响EUS判断淋巴结受累情况，进

而对病灶的TNM分期产生干扰。因此，应在行内镜下微创切除前，应用EUS及MRI对直肠病灶进行肿瘤分期。

综合以上，不推荐EUS作为所有需进行内镜下切除的结直肠病灶术前常规检查。对于存在结直肠黏膜下浸润特殊表现的病灶，应在内镜下切除术前进行更全面的TNM分期，对其是否处于T2/T3期，及是否存在淋巴结受累进行更仔细地判断。

1.3 经内镜的活检取材方式

早期结直肠癌的术前诊断中，对可疑病变组织开展内镜下活检取材和病理诊断是结直肠癌诊断的金标准。但术前内镜活检钳取材病变的组织，经病理诊断为高级别瘤变时，在经内镜切除或传统外科手术切除后，95%会被重新诊断为结直肠癌，仅5%仍被诊断为高级别瘤变。对于直肠癌患者，应用内镜下活检钳进行组织取材，病理组织学分级准确率为67.3%，且病理组织学分级偏低的病例占25.0%，分级偏高的病例占7.7%。因此，在对可疑结直肠恶性病变进行内镜下活检钳取材时，需要经验丰富的内镜医师进行多点取材，至少送检6块活检钳咬除组织，以辅助术前对于病理类型诊断及精细的组织学分级判断。且由于早期结直肠癌表面组织类型常为炎症黏膜或低级别/高级别瘤变，在活检病灶取材时应在多点取材的同时，对病灶较深处进行取材，提高早期结直肠癌的早诊率。在经多点深度内镜下活检钳取材，仍未取到病变组织，且在内镜下具有恶性病变特征时，可考虑使用内镜下圈套器进行病变组织的多点取材，降低错诊率且辅助术前病理组

织分级。

综合以上，对于肠镜下发现具有恶性病变特征的结直肠病灶，应增加活检钳取材组织量。

2 病理诊断

近十年来，结直肠癌的分子病理诊断进展迅速，随着结直肠癌分子机制和相关细胞学、病理机制理解地不断深入，目前已根据分子病理特征对结直肠癌进行分类，实施个体化疗法，并改善患者的预后。本部分内容详细介绍结直肠癌病理诊断相关内容。

2.1 结直肠癌的活检及病理描述

结直肠癌的病理诊断需要结肠镜下活检，病理活检报告是结直肠癌治疗的依据。活检诊断为浸润性癌的病例行规范性结直肠癌治疗。在当前的研究和临床实践中，结肠镜是结直肠癌筛查普遍应用的金标准。内镜医师在可视镜头下完整地检视整个结直肠的情况，对可疑病变取组织活检进一步明确病理诊断。但由于目前中国40岁以上一般风险人群中筛查性结肠镜检查的腺瘤检出率研究报道较少，且中国结直肠肿瘤的发病率和患病率均低于美国，对于是否需要指南共识调低推荐界值仍需要进一步的研究证据。

活检组织的取材和病理描述，通过以下几个方面。

标本固定标准：① 固定液，推荐使用10%中性缓冲福尔马林固定液，避免使用含有重金属的固定液；② 固定液量，必须大于等于所固定标本体积的5~10倍；③ 固定温度，正常室温；④ 固定时间，标本应尽快剖开固定，

对于肠镜下具有恶性病变特征，但常规内镜活检钳取材组织未见恶性病变的患者，可考虑使用内镜下圈套器进行组织取材。

离体到开始固定的时间不宜>30 min，推荐内镜下切除标本或活检标本的固定液浸泡时长为6~48 h。

取材要求：① 核对临床送检标本数量，送检活检标本必须全部取材；② 将标本包于纱布或柔软的透水纸中以免丢失；③ 每个蜡块内包埋≤5粒活检标本，并依据组织大小适当调整。

2.2 内镜治疗后的病理诊断描述

活检标本离体后，应由内镜医师及时将活检黏膜组织基底面黏附于滤纸上，立即浸入固定液中固定。内镜下黏膜切除标本离体后，内镜医师展开标本，黏膜面向上，使用大头针固定于软木板或泡沫板，标示口侧缘和肛侧缘，翻转令黏膜面朝下放入固定液中。息肉切除标本，有蒂息肉可直接放入固定液中，无蒂息肉用墨汁标记好切缘后放入固定液中。建议记录标本和肿瘤病变的大小、形态、各方位距切缘的距离。息肉切除标本的取材：首先明确息肉的切缘、有无蒂以及蒂部的直径，建议用墨汁涂蒂切缘（有蒂）及烧灼切缘（无蒂）。取材时要考虑到切缘和有蒂息肉蒂部的浸润情况能够客观正确地评价。建议按如下方式取材：无蒂息肉以切缘基底部分为中心向左、右两侧全部取材。有蒂息肉当蒂切缘直径>2 mm时，略偏离蒂切缘中心处垂直于蒂切缘平面切开标本，

再平行此切面, 间隔 2~3 mm 将标本全部取材; 蒂切缘直径 ≤ 2 mm 时, 垂直于蒂切缘平面间隔 2~3 mm 将全部标本取材, 使蒂部作为一个单独的蜡块。推荐按同一包埋方向全部取材。记录组织块对应的方位。

内镜下黏膜切除术和黏膜剥离术标本的取材: 由于肿物距切缘距离一般较近, 切缘的评估尤其重要。建议涂不同的颜料标记基底及侧切缘, 以便在观察时能够对切缘做出定位, 并评价肿瘤切缘情况。每间隔 2~3 mm 平行切开标本, 如临床特别标记可适当调整, 分成大小适宜的组织块, 应全部取材并按同一方向包埋。

2.3 规范化的病理学报告

(1) 肉眼分型

参照内镜医师提供的内镜下病变表现和分型的信息, 依据早期癌内镜分型标准, 在 EMR/ESD 标本拍照时进行观察, 并作出判断。

(2) 组织学分型

按早期胃肠黏膜上皮肿瘤性病变的组织学类型, 对 EMR/ESD 标本的病理诊断可分为以下几种情况: 无上皮内瘤变、不确定的上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变(包括原位癌、可疑浸润癌、黏膜内浸润癌)以及黏膜下浸润癌。

(3) 标本切缘状态

组织标本的电灼性改变是 EMR/ESD 标本切缘的标志。切缘干净是指在切除组织的各个水平或垂直电灼缘均未见到肿瘤细胞。切缘阴性, 但癌灶距切缘较近, 应记录癌灶与切缘最近的距离; 水平切缘阳性, 应记录阳性切缘的

块数; 垂直切缘阳性, 应记录肿瘤细胞的所在部位(固有层或黏膜下层)。电灼缘的变化对组织结构、细胞及其核形态的观察会有影响, 必要时可行免疫组化染色帮助判断切缘是否有癌灶残留。

(4) 肿瘤侵犯深度

肿瘤侵犯深度的判断是以垂直切缘阴性为前提的, 黏膜下层的浸润深度是判断病变是否切除干净的重要指标之一, 侵犯黏膜下层越深则淋巴结转移的概率越高。结直肠病变中以 $1\ 000\ \mu\text{m}$ 为界, 不超过者为 SM1, 超过者为 SM2。黏膜下层浸润深度的测量方法, 因肿瘤组织内黏膜肌层的破坏程度而异。若肿瘤组织内尚可见残存的黏膜肌层, 则以残存的黏膜肌层下缘为基准, 至肿瘤浸润前锋的距离。若肿瘤组织内无任何黏膜肌层, 则以肿瘤最表面为基准, 测量至肿瘤浸润前锋的距离。

(5) 脉管有无侵犯

EMR/ESD 标本有无淋巴管、血管(静脉)的侵犯是评判是否需要外科治疗的重要因素之一。肿瘤侵犯越深, 越应注意有无侵犯脉管的状况。黏膜下浸润的肿瘤组织进行特殊染色或免疫组化染色, 常能显示在 HE 染色中易被忽略的脉管侵犯。

(6) 有无溃疡和其他黏膜病变

溃疡或溃疡瘢痕可影响 EMR/ESD 手术以及对预后的判断, 是病理报告中的一项重要内容。而周围黏膜非肿瘤性病变, 包括炎症、萎缩、化生等改变及其严重程度也应有所记录。

2.4 结直肠早癌的评估和分级

癌细胞穿透结直肠黏膜肌层浸润至黏膜

下层,但未累及固有肌层,称为早期结直肠癌(pT1)。上皮重度异型增生及没有穿透黏膜肌层的癌称为高级别上皮内瘤变,包括局限于黏膜层但有固有膜浸润的黏膜内癌。若为内镜下或经肛的局部切除标本,建议对早期结直肠癌的黏膜下层浸润深度进行测量并分级,扁平病变当黏膜下层浸润深度 $\leq 1\ 000\ \mu\text{m}$ 时,为黏膜下层浅层浸润,是内镜治疗的适应证,当黏膜下层浸润深度 $> 1\ 000\ \mu\text{m}$ 时,为黏膜下层深层浸润,须结合其他因素和临床情况考虑是否行外科手术扩大切除范围。黏膜肌层可以明确时,浸润深度的测量是从黏膜肌层的下缘至浸润最深的距离,当黏膜肌层完全消失时,黏膜下层浸润深度从表面开始测量。

有蒂病变分为两种情况,当黏膜肌层呈分支状生长时,以两侧肿瘤和非肿瘤交界点之间的连线为基线,基线以上的浸润视为头浸润,是内镜治疗的适应证;基线以下的浸润视为蒂浸润,相当于黏膜下层深层浸润,处理原则同上。当有蒂病变的黏膜肌层可以定位或不是呈分支状生长时,按扁平病变测量浸润深度。

2.5 组织病理描述

组织病理应描述:①大体标本情况,包括肿瘤大小、大体类型、肉眼所见浸润深度、有无穿孔及肿瘤距两侧切缘的距离;②肿瘤分化程度(肿瘤分型、分级);③肿瘤浸润深度(pT分期或ypT是根据有活力的肿瘤细胞来决定的,经过新辅助治疗的标本内无细胞的黏液湖不认为是肿瘤残留);④对于I和II期的结直肠癌,肿瘤出芽为预后不良因素,建议对无淋巴结转移的结直肠癌病例报告肿瘤出芽分级,肿瘤出

芽是位于肿瘤浸润前缘,5个细胞以下的肿瘤细胞簇,报告20倍视野下肿瘤出芽最密集的区域(热点区)的出芽数目分级;⑤检出淋巴结数目、阳性淋巴结数目及淋巴结外肿瘤堆积(pN分期),后者指肠周脂肪组织内与原发性肿瘤不相连的实性癌结节,镜下可见癌细胞沉积但未见残留淋巴结结构,无淋巴结转移、有癌结节时,报告为pN1c分期,并需报告癌结节数目,有淋巴结转移时,依照阳性淋巴结数目进行pN分期,无须考虑癌结节,但病理学报告中同样需报告癌结节数目;⑥近端切缘、远端切缘的状况,推荐报告系膜/环周切缘的状况(如果肿瘤距切缘很近,应当在显微镜下测量并报告肿瘤与切缘的距离,肿瘤距切缘1mm以内报切缘阳性);⑦肿瘤退缩分级,用以评估肿瘤术前新辅助治疗效果;⑧脉管侵犯情况(以V代表血管,V1为镜下血管浸润,V2为肉眼血管浸润,L代表淋巴管),建议尽量区分血管与淋巴管浸润;⑨神经束侵犯情况;⑩MMR蛋白(MLH1、PMS2、MSH2及MSH6)表达情况。建议依据免疫组织化学检测结果选择检测MMR基因的突变状态和甲基化状态。确定为复发或转移性结直肠癌时,推荐检测KRAS、NRAS及BRAF基因状态。如无手术切除标本可从活检标本中测定。

2.6 分子病理学

微卫星不稳定状态(MSI)发生在约15%的结直肠癌中,绝大部分属于超突变型结直肠癌。最多见的散发性结直肠癌中出现错配修复(Mismatch Repair, MMR)缺陷的原因是MLH1基因的双等位基因甲基化影响其基因表达在晚

期（Ⅲ期）MSI 结直肠癌中，对基于 5-FU 的辅助化疗或标准辅助化疗仍然存在争议，需要进一步研究。此外，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了帕博利珠单抗（pembrolizumab），一种单克隆抗 PD - 1 抗体，用于治疗包括结直肠癌在内的 MSI 或 MMR 缺陷的实体肿瘤。这

3 影像学诊断

随着现代医学科技的发展，早期结直肠癌的筛查与诊断技术不断提高。其中，多种影像学技术的出现和优化，使得早期结直肠癌的诊断更加准确，得以及早发现病灶并明确肿瘤分期，有助于指导临床决策，改善临床高危人群和患者的预后。

3.1 MRI 检查

磁共振成像作为早期结直肠癌首选的分期工具，在肿瘤定位、决定切除范围及判断肿瘤与腹膜反折的关系方面均具有较高的准确性。磁共振成像具有分辨率高、无电离辐射、安全性高、准确率高的特点，能够清楚地显示癌细胞的浸润情况，与周围组织结构的关系，是应用于结直肠癌诊断的重要影像学方法。目前，推荐 MRI 作为直肠癌常规检查项目。如无禁忌证，建议行直肠癌 MRI 扫描前肌注山莨菪碱抑制肠蠕动。当临床或超声/CT 检查怀疑肝转移时，推荐行肝脏增强 MRI 检查。目前，随着磁共振成像磁场强度、梯度场强的提高及各种线圈的应用，磁共振成像在结直肠癌早期病变诊断中的优势更加明显，也解决了对结直肠癌原发肿瘤 I 期与 II 期判断准确率偏低的问题。在结直肠癌术前淋巴结转移分期的判断中，磁共振成

是 FDA 首次批准基于常见癌症生物标志物而不是特定器官肿瘤的靶向治疗。根据 2023 年发布的最新 NCCN（National Comprehensive Cancer Network）治疗指南，结直肠癌病理报告需要提供一些分子病理信息，如所有结直肠癌 MSI 或 MMR 检测结果等，以便指导治疗。

像能够根据淋巴结的大小判断淋巴结转移情况，但对于大小正常但存在转移的淋巴结更容易漏诊，而异常增大的未转移淋巴结也容易误诊。

3.2 CT 检查

CT 的密度分辨力高，配合对比剂的应用，能清晰显示结直肠管壁的断面，正确判断管壁厚度和病变形态，同时也能清楚地显示管壁外的情况；因而，CT 检查能提供病变侵犯肠壁的情况，向壁外蔓延的范围，局部淋巴结有否肿大，以及有否远处转移等有价值的信息，并能发现其合并症，从而有助于作出结直肠癌术前分期的诊断，为选择合适的治疗方案提供依据。在结直肠腔适度扩张的情况下，正常肠壁厚度 $<3\text{ mm}$ ， $3\sim 6\text{ mm}$ 为临界值， $>6\text{ mm}$ 时提示异常。早期结直肠癌在 CT 图像中表现为肠壁局限性或环周性增厚，表面可不光整，局部肠壁可因侵犯深度而有不同表现。增强扫描病变肠壁多表现为较明显的强化。CT 图像能显示原发灶周围及其引流区域等处的淋巴结，但 CT 不能显示淋巴结的内部结构，仅以大小作为判断其转移的标准，有一定的局限性。

3.3 结肠 CT 成像技术

结肠 CT 成像技术，又称作 CT 虚拟结肠镜，

是指受检者在经过肠道准备后，用气体充盈扩张清洁的结肠，仰卧位及俯卧位下进行全结肠的薄层 CT 扫描，对二维图像进行三维重建，可观察整个结肠的情况。与传统光学结肠镜相比，CT 虚拟结肠镜技术具有安全性高、无创的优势，无麻醉风险、检查时间短，患者接受度较高。但该方法在人群筛查中仍有一些局限性，包括需要严格的肠道准备、检查设备和专业技术人员有限、放射线辐射风险等。而磁共振虚拟结肠镜相对于 CT 虚拟结肠镜技术不存在辐射暴露等问题，与传统光学结肠镜相比，在诊断直径 <5 mm 的结直肠病变时，具有较高的敏感性和特异性。通常情况下，实施磁共振结肠镜同样需要进行严格的肠道准备。因此，暂不推荐适用于大规模的人群筛查，仅推荐用于无法完成结肠镜检查的病例，或作为临床辅

助诊断的手段。

3.4 其它检查

PET-CT 在判断有无局部或远处转移方面并不显著优于 CT 或 MRI，且检查费用较高，不推荐早期结直肠癌筛查的常规应用。但对于病情复杂、常规检查无法明确诊断的病人可作为有效的辅助检查。术前检查提示为Ⅲ期以上肿瘤，为了解有无远处转移，可推荐使用。

此外，气钡双重造影由于操作简便，安全可靠，并发症少，气钡双重造影的优势在于对病变部位的准确判断，气钡双重造影可发现充盈缺损、肠腔狭窄、黏膜皱襞破坏等征象，显示癌肿部位和范围。气钡双重 X 线造影可作为诊断结直肠癌的检查方法，但不能应用于结直肠癌分期诊断。如疑有结肠梗阻的病人应当谨慎选择。

4 液体活检与早期诊断

4.1 液态活检的发展历史

“液态活检”（Liquid Biopsy）一词最早在 2010 年由 Klaus Pantel 提出，顾名思义，液态活检指利用患者体液，通过检测肿瘤细胞释放到体液中的标志物信息，从而获得患者体内肿瘤基因或者蛋白表达的全面信息。液态活检的主要标志物包括肿瘤标志物分子，循环肿瘤细胞（Circulating Tumor Cells, CTCs）、循环游离 DNA（circulating free DNA, cfDNA）和外泌体（Exosomes）。液态活检的样本主要是血液，其他的还有尿液、唾液、乳汁、胸水和脑脊液等体液。

4.2 液态活检在早期诊断中的应用进展

许多针对 cfDNA 的商业化产品也在研发之中，GRAIL 的 STRIVE 研究（NCT03085888）利用亚硫酸氢盐测序评估数千个甲基化序列并结合机器学习方法来预测癌症甲基化模式，实现对包括肠癌在内的 12 种癌症的识别。DELFI 在概念验证研究中，入组了包括肠癌在内 208 例不同阶段的癌症患者和 215 名健康人，他们使用机器学习识别癌症患者血液中 DNA 片段化的异常模式，即全基因组上不同区域的长短片段的比值，该方法在 95% 特异性下对肠癌检测的敏感性达到 81%。

粪便 DNA (fecal DNA or stool DNA, sDNA) 检测近年来也越来越受到关注, 传统肠癌早筛使用粪便免疫化学检测 (Fecal Immunochemical Tests, FIT), 但其特异性低, 容易受饮食等因素影响, 相比之下, 粪便 DNA 检测可能更具优势。随着检测技术的优化和 DNA 靶标的更新, 多靶点粪便 DNA (Multitarget stool DNA, MT-sDNA) panel 对结直肠癌检测展现出很好的结果。早在 2014 年, 美国 FDA 就批准 ColoGuard 用于结直肠癌筛查, 其利用粪便样本检测血红蛋白和多基因 (NDRG4 和 BMP3) 甲基化及 KRAS 在内 7 个基因突变, 作为世界上第一个获批的基于粪便 DNA 的结直肠癌筛查产品, 大样本临床试验证实了 ColoGuard 相比传统 FIT 对肠癌的识别更准确。除 ColoGuard 外, 目前其他成熟的商品化基于粪便 DNA 的肠癌检测试剂盒也有许多, 包括德国 Epigenomics 公司的 EpiProcolon, 以及国内诺辉健康的常卫清等。

除了甲基化外, 羟甲基化也是表观遗传修饰的重要标记, 研究证实羟甲基化在正常基因组中表达量相对稳定, 具有独特的表观修饰作用, 5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC) 在近年越来越被认为可能是下一代癌症检测的标志物, 目前认为该修饰与基因调控和肿瘤发病密切相关。在肝癌、胰腺癌等癌种中, 均有高质量研究证实了 5hmC 用于早期诊断的价值。笔者所在团队在 5hmC 用于肠癌早诊已经取得良好结果, 已开展多中心临床研究建立 5hmC 肠癌早诊模型, 相比于传统的 CEA 可以更精准更特异地发现早期肠癌。

4.3 展望

除了上述相对成熟的液态活检技术外, 各种新兴的生物标志物也在被研究, 包括外泌体、小分子 RNA 等。外泌体作为胞间通讯的一种手段, 在几乎所有体液中都非常丰富, 其可以包含蛋白质、RNA 等。目前已有基于外泌体 miRNA、lncRNA 及蛋白等对肠癌进行早期诊断的研究, 由于缺乏标准化的标本制备、外泌体分离和分析程序, 因此目前外泌体的临床应用仍然受限, 如何实现外泌体标准化标本制备、外泌体分离和分析仍是其发展的瓶颈。小分子 RNA (miRNA) 作为一种非编码 RNA, 主要参与基因转录后调节。与其他 RNA 相比, 其化学稳定性较高, 且在不同癌症中有相对特异的表达谱, 被认为可能是一种合适的肿瘤诊断标志物。许多研究报道了 miRNA 在肠癌早期诊断中的作用, 如 2021 年发表于 Nature Communication 的研究利用 7 种 miRNA 实现对结直肠癌发病风险的预测, 但其同样受检测方式的影响, 如何建立成熟的可复现的 miRNA 早诊模型仍值得探索。

在过去的几十年里, 液体活检领域发展迅速, 在肿瘤的诊断、监测、疗效预测和预测预后等方面有着鼓舞人心的结果。越来越多证据表明液体活检在结直肠癌早诊上可以发挥很大的作用, 其中 CTCs、cfDNA 等已经展现出巨大的潜力, 并在临床得到验证和使用。但是液态活检仍具有局限性, 结肠镜和活组织检查仍是肠癌诊断不可替代的金标准。

目前液态活检在技术上仍存在阻碍, 还缺乏分离、富集或检测的标准化方法, 应用不同



的技术或检测方法进行检测可能会导致不同的敏感性和特异性，成熟稳定的检测平台仍是目前临床转化的瓶颈。此外，仍需要开展多中心大

规模的前瞻性研究验证其使用价值，相信随着技术发展，液体活检在肠癌早诊上会发挥越来越大的作用。

5 本章小结

综上所述，结直肠癌的早期诊断和治疗仍是提高生存率和改善患者预后的重要诊疗手段。结肠镜检查结合活检病理作为结直肠癌早期诊断的重要手段，为患者后续治疗策略的制定提供重要参考。近年来，肠镜下结直肠癌的诊断方法技术逐步发展，放大内镜、电子染色内镜和共聚焦显微内镜等多种改良内镜技术手段的出现，为内镜医师整体评估病变状态提供依据。同时，术前全面的影像

学检查和相对成熟液态活检及分子检测技术在结直肠癌的早期诊断、监测、疗效预测和预测预后中发挥重要作用，助力结直肠癌早期诊断和制定诊治策略。通过临床现有手段，以规范化的结肠镜、病理诊断、影像学诊断结合迅速发展的液体活检技术，早期诊断结直肠癌并选择后续手术方式和个性化诊疗策略以阻止疾病的进一步发展，是改善患者预后的重要手段。

6 相关推荐

各种内镜的适用场景（表 9）：常规白光内镜适用于日常人群及高危患者的结直肠癌的筛查及初步诊断，并结合内镜下活检钳对病变组织进行靶向多点活检病理诊断，提高结直肠癌诊断准确率。色素内镜结合放大内镜适用于发现结直肠黏膜病变后，内镜医师在内镜下对于该病变的血管类型等其他分型的辅助判断。胶囊内镜可用于全消化道检查的辅助，既往常用于小肠肿瘤的诊断，同时适用于存在一定结肠镜检查禁忌证，例如：患有严重炎症性肠病或身体状况无法支持传统肠镜检查的患者，以避免肠镜检查所带来的风险。超声肠镜可以在一定程度上显示肠壁结构，提示病变浸润深度，

为后续选择手术方案提供重要参考。共聚焦显微内镜作为近年来新兴的内镜诊断技术，通过共聚焦的方式使肠道黏膜放大至 50~150 倍并且获得极高分辨率的图像，以观察组织形态，可以作为放大内镜及超声内镜的补充方式，辅助结直肠癌的诊断。

早期结直肠癌病理诊断的标准化格式应包含以下要点：基于早期癌内镜分型标准的肉眼分型、基于早期胃肠黏膜上皮肿瘤性病变的组织学类型、标本水平切缘及垂直切缘状态、肿瘤侵犯深度（黏膜下层存在浸润，深度则需详细描述）、脉管有无侵犯及是否存在溃疡及其他黏膜病变。

表 9 各类内镜特点和适用群体总结表

名称	群体	特点
常规白光内镜	日常人群及高危患者 筛查及初步诊断	结合内镜下活检钳：多点活检病理诊断，提高结直肠癌诊断准确率
色素内镜	发现结直肠黏膜病变	结合放大内镜：分型的辅助判断
胶囊内镜	存在结肠镜检查禁忌证群体	全消化道检查的辅助：为后续选择手术方案提供参考
共聚焦显微内镜	作为放大内镜及超声内镜的补充方式	50-150 倍并且获得极高分辨率的图像，辅助结直肠癌的诊断