

# 浅表浸润性食管鳞状细胞癌内镜黏膜下剥离术后的病理分析

何 度<sup>1</sup>, 江 丹<sup>1</sup>, 陈桃林<sup>2</sup>, 张文燕<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西医院 病理科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 放射科 华西磁共振研究中心(成都 610041)

**【摘要】** 目的 分析内镜黏膜下剥离术(ESD)切除的浅表浸润性鳞状细胞癌的病理特征。方法 收集2016年1月23日至2017年12月31日ESD术后的浸润性鳞状细胞癌病例187例。对每例标本的肿瘤分化程度、侵犯深度、浸润生长方式、肿瘤是否出芽、脉管是否侵犯、切缘状态进行判读。查询所有患者术后内镜活检记录及手术根治记录,进行分析总结。结果 患者年龄42~83岁,男性147例,女性40例。9.1%患者合并其他部位的癌/上皮内瘤变,以胃癌最常见。高、中、低分化鳞状细胞癌分别占0.5%、41.7%、15.0%,其余42.8%的病例仅有微灶浸润,难以分级。黏膜固有层、黏膜肌层及黏膜下层浸润者,分别占39.6%、32.6%、27.8%。黏膜下层浸润 $<200\ \mu\text{m}$ (SM1)占9.1%,黏膜下层浸润 $\geq 200\ \mu\text{m}$ (SM2)占18.7%。淋巴管侵犯与肿瘤侵犯深度、肿瘤出芽、浸润生长方式有关。淋巴管侵犯率随着浸润深度增加及出芽级别增加而增高。浸润方式为混合型 and 弥漫型的淋巴管侵犯率高于膨胀型。高、中分化鳞状细胞癌与低分化鳞状细胞癌之间淋巴管侵犯率差异无统计学意义。多因素分析显示肿瘤出芽是淋巴管侵犯的独立危险因素。肿瘤完整切除130例(占69.5%)。非完整切除者(57例,30.5%)切缘多为低级别上皮内瘤变。69例再次内镜下活检,病理证实无复发46例(66.67%),复发19例(27.54%),其他部位新发4例(5.80%)。完整切除者与非完整切除者之间病理活检复发率[28.3%(13/46) vs. 31.6%(6/19)]差异无统计学意义。结论 肿瘤浸润深度、肿瘤生长方式、肿瘤出芽、淋巴管侵犯均应作为ESD标本病理报告的必要指标,其中肿瘤出芽是淋巴管侵犯的独立危险因素。

**【关键词】** 鳞状细胞癌 早期食管癌 内镜黏膜下剥离 病理

**Pathological Analysis of Endoscopic Submucosal Dissection Specimen of Esophageal Superficial Infiltrating Squamous Cell Carcinoma** HE Du<sup>1</sup>, JIANG Dan<sup>1</sup>, CHEN Tao-lin<sup>2</sup>, ZHANG Wen-yan<sup>1△</sup>. 1. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Hua-xi MR Research Center (HMRRC), Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: zhangwenyanpath@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the pathological characteristics of superficial infiltrating squamous cell carcinoma of endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** 187 cases of invasive squamous cell carcinoma after ESD operation were collected from 2016 Jan 31 to 2017 Dec 31. The tumor differentiation, invasion depth, infiltrative growth pattern (INF), tumor budding, angiovascular lymphatic invasion and margin were determined. The pathological diagnosis of endoscopic biopsy and surgical operation after ESD were searched. **Results** The patients were aged from 42 to 83 years old, including 147 males and 40 females. 9.1% patients had carcinoma/intraepithelial neoplasia in other sites, among which gastric adenocarcinoma was the most common one. Well, moderately and poorly differentiated squamous cell carcinoma accounted for 0.5%, 41.7% and 15.0%, respectively, while the remaining 42.8% cases were microinvasion and were difficult to be graded. Mucosa lamina propria, muscularis mucosa and submucosa invasion accounted for 39.6%, 32.6% and 27.8%, respectively. Submucosa infiltration  $<200\ \mu\text{m}$  (SM1) accounted for 9.1% and submucosa infiltration  $\geq 200\ \mu\text{m}$  (SM2) accounted for 18.7%. Lymphatic vessel invasion was related to the depth of tumor invasion, tumor budding, INF. The invasion rate of lymphatic vessels increased with the increase of infiltration depth and the grade of tumor budding. The lymphatic invasion rate in INFb/c group was higher than that in INFa group. There was no statistical difference in the incidence of lymphatic vessel invasion between well/moderately differentiated squamous cell carcinoma and poorly differentiated squamous cell carcinoma. Multivariate analysis showed that tumor budding was an independent risk factor for lymphatic vessel invasion. The complete resection occupied 69.5% (130 cases), while most of incomplete resection cases (57 cases) were involved by low-grade intraepithelial neoplasia. 69 cases had biopsy

after ESD, among which there were 46 cases (66.67%) with no recurrence, 19 cases (27.54%) with recurrence, and 4 cases (5.80%) occurring in other sites. There was no statistical difference in recurrent rate between the complete resection (28.3%, 13/46) and the incomplete resection (31.6%, 6/19,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Tumor invasion depth, INF, tumor budding and lymphatic vessel invasion should all be disclosed for the ESD specimen pathological report. Tumor budding was an independent risk factor for lymphatic vessel invasion.

**【Key words】** Squamous cell carcinoma Early esophageal carcinoma Endoscopic submucosal dissection Pathology

随着消化内镜技术取得的突破性进展及内镜医生技术的提高,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已经成为治疗早期消化道癌及癌前病变的首选方式。2015年我国制定了食管鳞状细胞癌及癌前病变 ESD 标本的规范化病理报告指南<sup>[1]</sup>,除手术切缘状态、绘制病变谱系图和周围黏膜病变外,对于鳞状细胞癌要求报告分化、侵犯深度及脉管侵犯,以预测淋巴结转移风险。日本食管协会还要求将肿瘤浸润生长方式(infiltrative growth pattern, INF)列入 ESD 标本病理报告内容,以评估是否达到可治愈性切除<sup>[2-3]</sup>。近年来,肿瘤出芽被认为是提示食管癌预后的重要指标, JESINGHAUS 等<sup>[4]</sup>建议将肿瘤出芽和细胞巢大小共同作为食管癌新分级系统的评价标准。目前文献对食管癌 ESD 标本上述病理指标的总结尚少,本研究旨在了解食管癌 ESD 术后上述各病理指标的特征、相互关系及意义,现分析如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例收集

回顾 2016 年 1 月 23 日至 2017 年 12 月 31 日四川大学华西医院病理科接收的食管 ESD 病例 446 例,筛选出浅表浸润性鳞状细胞癌 187 例。所有患者 ESD 术后定期复查内镜,必要时再取活检行病理诊断。查询病理活检及手术根治病理记录,截止于 2018 年 3 月 31 日。患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 ESD 样本的处理** 消化内镜医生对本标进行伸展钉板,用体积分数为 4% 中性缓冲甲醛固定液。固定时间为 24~48 h,按照中国早期食管癌及癌前病变的 ESD 标本处理指南进行取材及制片<sup>[1]</sup>。

**1.2.2 组织病理学观察** 浅表浸润性鳞状细胞癌是指侵及黏膜和黏膜下层的鳞状细胞癌。经过病理科消化专业组病理医生阅片,确定:①组织学类型及分化:参照 2010 年版 WHO 消化道肿瘤分册<sup>[5]</sup>食管鳞状细胞癌的组织学诊断标准,必要时行免疫组化染色以区别浸润性癌的类型;癌的分化根据核分

裂、细胞异型性及鳞状上皮的分化程度分为高、中、低分化,对于仅有少数几灶浸润且难以评价分级的病例,列入微浸润,未进行分级;②肿瘤侵犯深度:根据肿瘤浸润最深处所在位置,浸润层次分为黏膜固有层、黏膜肌层和黏膜下层,其中黏膜下层浸润以 200  $\mu\text{m}$  为界,浸润深度  $< 200 \mu\text{m}$  为 SM1,  $\geq 200 \mu\text{m}$  为 SM2;③浸润生长方式:根据日本食管协会指南<sup>[3]</sup>,分为 3 种类型:INFa(膨胀型)、INFb(混合型)和 INFc(弥漫型);④肿瘤出芽:参照日本癌症协会结直肠癌推荐标准<sup>[6]</sup>进行,通过 200 倍镜观察一个 0.785 mm<sup>2</sup> 面积下出芽数量,浸润最前端间质中肿瘤细胞呈单个或小簇状( $\leq 5$  个)浸润称为 1 灶,1 级(Grade 1)为 0~4 灶,2 级(Grade 2)为 5~9 灶,3 级(Grade 3)为 10 灶及以上;⑤淋巴管侵犯:除 HE 染色观察外,必要时加做免疫组化 CD34 和 D2-40 显示血管内皮及淋巴管内皮,同时切 HE 连片进行对比观察以保证淋巴管侵犯的检出正确率;⑥水平切缘及垂直切缘:根据我国及日本相关共识,切缘指组织标本的电灼缘,切缘干净是指在各水平或垂直电灼缘未见到肿瘤细胞;⑦免疫组织化学检测:采用 Elivision 法(福州迈新公司),以 DAB 显色,苏木素对比染色,PBS 替代一抗作为空白对照,已知阳性组织切片为阳性对照,选用抗体有:PCK 和 P63(购自中杉金桥公司),CK5/6(购自福州迈新公司),CD34 和 D2-40(购自 Dako 公司)。

**1.2.3 统计学方法** 计量数据  $\bar{x} \pm s$  的比较采用  $t$  检验,两样本率的比较采用卡方检验,两个分类变量的相关性检验采用 Spearman 相关分析,用二元 logistic 回归分析脉管侵犯的影响因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。对于多个样本率的两两比较采用卡方分割法,调整检验水平,根据校正  $P$  值来判断差异是否有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

187 例浅表浸润性鳞状细胞癌患者年龄 42~83 岁,平均 63 岁,中位年龄 63 岁。有、无淋巴管侵犯

的年龄差异无统计学意义[(64.52 ± 7.57)岁 vs. (62.75 ± 7.97)岁,  $P < 0.05$ ]。男性 147 例(78.6%),女性 40 例(21.4%),男女比为 3.7 : 1。18 例男性(12.2%)和 3 例女性(7.5%)出现淋巴管侵犯( $P > 0.05$ )。17 例(9.1%)合并其他部位的癌,依次为胃腺癌(9 例)/上皮内瘤变(1 例),肠腺癌(2 例),肺非小细胞癌(2 例),肝细胞癌(1 例),甲状腺乳头状癌(1 例),舌鳞状上皮内瘤变(1 例)。标本最大径 1.0~11.5 cm,平均 4.4 cm。

**2.2 镜下病理指标**

**2.2.1 分化及特殊亚型** 高分化 1 例(0.5%)、中分化 78 例(41.7%)、低分化 28 例(15.0%),微浸润(难以分级)80 例(42.8%)。3 例为基底样鳞状细胞

癌,2 例腺鳞癌,1 例腺鳞癌合并梭形细胞癌,1 例梭形细胞癌。

**2.2.2 浸润深度** 浸润至黏膜固有层 74 例(39.6%),黏膜肌层 61 例(32.6%),黏膜下层 52 例(27.8%)。其中黏膜下层浸润者,浸润深度 50~2 500 μm,平均 695 μm,SM1 者 17 例(9.1%),SM2 者 35 例(18.7%)。

**2.2.3 脉管侵犯** 淋巴管侵犯根据 HE 切片观察,其中 40 例通过免疫组化协助判断。21 例(11.2%)发现脉管侵犯,且均为淋巴管侵犯(图 1)。

**2.2.4 INF** 187 例中,INFa 71 例(38.0%),INFb 69 例(36.9%),INFc 3 例(1.6%)(图 2)。其中 44 例(23.5%)由于浸润灶太小,难以分型。

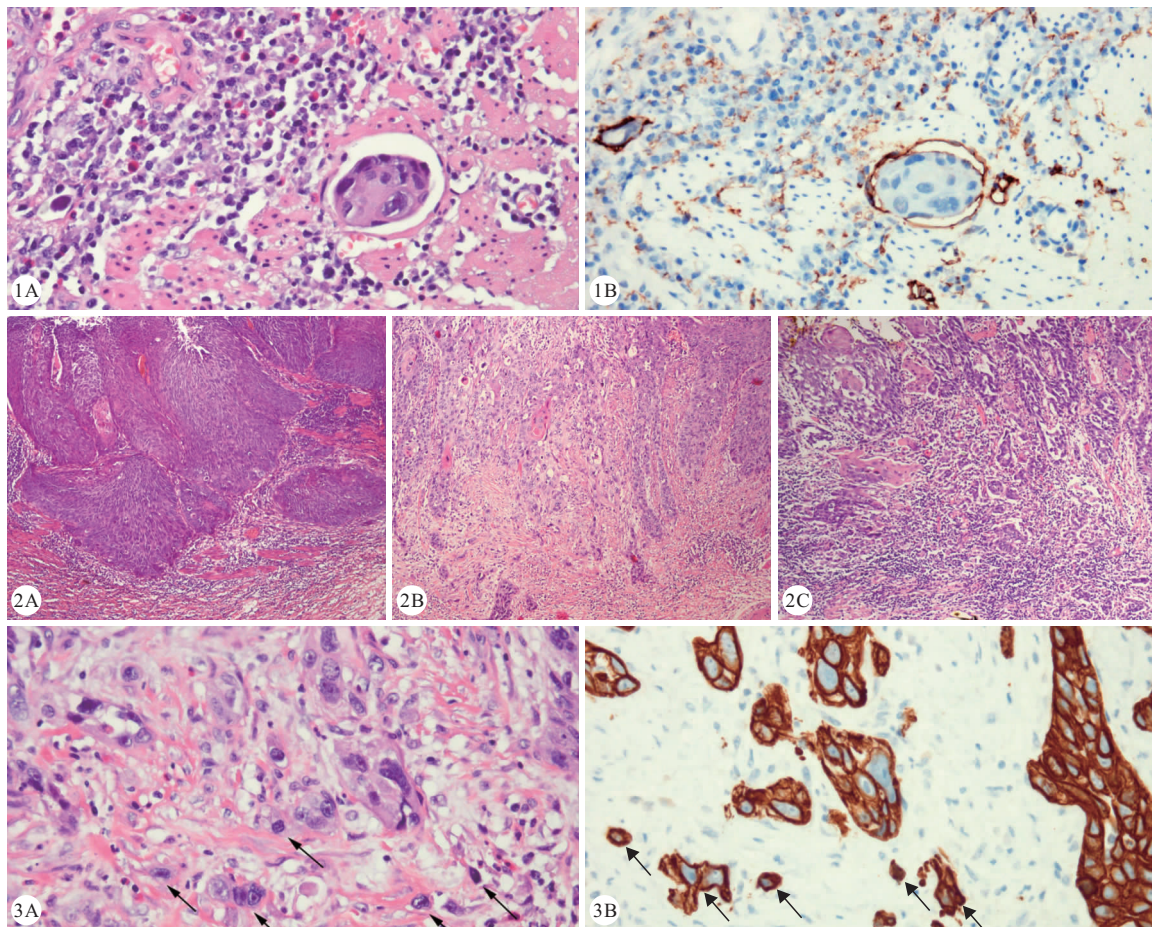


图 1 淋巴管侵犯。×400      图 2 INF 镜下表现。HE ×100      图 3 肿瘤出芽。×400

Fig 1 Lymphatic vessel invasion. ×400      Fig 2 Infiltrative growth pattern (INF). HE ×100      Fig 3 Tumor budding. ×400

1A: Tumor thrombus within the lymphatic vessels, HE staining; 1B: Lymphatic vessels were labeled with D2-40, immunohistochemical staining; 2A: INFa; 2B: INFb; C: INFc; 3A: HE staining; 3B: Tumor cells were labeled with CK5/6, immunohistochemical staining. Tumor buddings were indicated by arrows

**2.2.5 肿瘤出芽** 187 例患者中,无出芽 119 例(63.6%),出芽 68 例(36.4%)。出芽分级中:1 级(Grade 1) 40 例(58.8%),2 级(Grade 2) 11 例

(16.2%),3 级(Grade 3) 17 例(25.0%)(图 3),以 Grade 1 为主。

**2.2.6 切缘** 水平切缘未见肿瘤累及 138 例

(73.8%), 查见肿瘤累及 49 例(26.2%), 后者中, 低级别上皮内瘤变累及 16 例(32.7%), 高级别上皮内瘤变累及 32 例(65.3%), 鳞状细胞癌累及 1 例(2.0%)。垂直切缘未见肿瘤累及 175 例(93.6%), 查见癌累及 12 例(6.4%)。完整切除,(即水平切缘和垂直切缘均未见肿瘤累及)130 例, 占总病例数 69.5%, 非完整切除者 57 例占总病例数 30.5%。

**2.2.7 治愈性切除分级** 按照日本食管协会共识, ESD 术后治愈可能性 A 级、B 级、C 级(pCur A、B、C)分别为 55 例(29.4%), 48 例(25.7%), 84 例(44.9%), 以 pCur C 为主。

## 2.3 病理指标相关性分析

**2.3.1 肿瘤分化程度与浸润深度** 高、中分化鳞状细胞癌黏膜下层浸润率 45.6%(36/79), 低分化鳞状细胞癌黏膜下层浸润率 57.1%(16/28), 差异无统计学意义( $P=0.292$ )。

**2.3.2 肿瘤分化程度与淋巴管侵犯** 见表 1。高、中分化与低分化鳞状细胞癌淋巴管侵犯率相比, 差异无统计学意义( $P=0.780$ )。肿瘤分化程度与淋巴管侵犯之间无相关关系( $P=0.782$ )。

**2.3.3 肿瘤浸润深度与淋巴管侵犯** 见表 1。黏膜固有层浸润组与黏膜肌层浸润组之间( $P=0.006$ )、黏膜肌层浸润组与黏膜下层浸润组之间( $P=0.010$ )淋巴管侵犯率不同(校正  $P<0.017$ , 差异有统计学意义)。SM1 浸润与 SM2 浸润之间淋巴管侵犯率差异无统计学意义(17.6% vs. 34.3%,  $P=0.214$ )。肿瘤浸润深度与淋巴管侵犯之间呈正相关( $r=0.36, P<0.01$ ), 表明肿瘤浸润深度越深, 淋巴管侵犯率越高。

表 1 各项病理因素的淋巴管侵犯情况/例数(%)

Table 1 Lymphatic invasion in various pathological factors/case (%)

Variable	Lymphatic invasion		$\chi^2$	P
	No	Yes		
Differentiation			0.08	0.780
Well+moderately	64 (81.0)	15 (19.0)		
Poorly	22 (78.6)	6 (21.4)		
Depth of invasion			25.67	0.000
MLP	74 (100.0)	0 (0.0)		
MM	55 (90.2)	6 (9.8)		
SM	37 (71.2)	15 (28.8)		
INF type			6.88	0.032
a	66 (93.05)	5 (7.0)		
b	54 (78.3)	15 (21.7)		
c	2 (66.7)	1 (33.3)		
Tumor budding			44.97	0.000
Absent	117 (98.3)	2 (1.7)		
Grade 1	33 (82.5)	7 (17.5)		
Grade 2	8 (72.7)	3 (27.3)		
Grade 3	8 (47.1)	9 (52.9)		

MLP; Mucosa lamina propria; MM; Muscularis mucosa; SM; Submucosa

**2.3.4 肿瘤生长方式与淋巴管侵犯** 见表 1。肿瘤生长方式与淋巴管侵犯之间有关( $r=0.219, P=0.009$ ), 其中 INFa 与 INFb 之间淋巴管侵犯率不同( $P=0.013$ ), 差异有统计学意义(校正  $P<0.017$ , 差异有统计学意义)。INFb 与 INFc 之间, 淋巴管侵犯率差异无统计学意义( $P=0.636$ )。

**2.3.5 肿瘤出芽与淋巴管侵犯** 见表 1。无肿瘤出芽与出芽 Grade 1( $P=0.000$ )、Grade 2( $P=0.000$ )、Grade 3( $P=0.000$ )之间淋巴管侵犯率差异均有统计学意义, 出芽 Grade 1 与 Grade 3 之间淋巴管侵犯率不同( $P=0.006$ )(校正  $P<0.008$ , 差异有统计学意义)。出芽 Grade 1 与 Grade 2 之间( $P=0.470$ )、出芽 Grade 2 和 Grade 3 之间( $P=0.180$ )淋巴管侵犯率差异无统计学意义。肿瘤出芽与淋巴管侵犯之间呈正相关( $r=0.49, P=0.000$ ), 表明肿瘤出芽级别越高, 淋巴管侵犯率越高。

**2.3.6 淋巴管侵犯危险的多因素分析** 见表 2。多因素分析显示肿瘤出芽是淋巴管侵犯的独立危险因素(无出芽+Grade 1 vs. Grade 2+Grade 3,  $P=0.008$ ), 而肿瘤分化、浸润深度及浸润生长方式不是淋巴管侵犯的独立危险因素。

表 2 淋巴管侵犯危险因素的 logistic 多因素回归分析

Table 2 Multivariate logistics analysis of histopathological predictors of lymphatic invasion

Variable	OR (95%CI)	P
Differentiation		
Poorly vs. Well+moderately	0.689 (0.203-2.340)	0.551
Depth of invasion		
SM vs. MLP+MM	2.059 (0.655-6.473)	0.217
INF type		
INFb+INFc vs. INFa	1.226 (0.327-4.602)	0.762
Tumor budding		
Grade 2+Grade 3 vs. Absent+Grade 1	5.103 (1.545-16.858)	0.008

OR; Odds ratio; CI; Confidence interval

## 2.4 ESD 术后内镜活检/外科手术病理情况

69 例(36.9%)患者再次内镜下活检, 病理证实无复发 46 例, 复发 19 例, 其他部位新发 4 例。19 复发病例中, 13 例低级别上皮内瘤变, 5 例高级别上皮内瘤变, 1 例鳞状细胞癌。完整切除(46 例)与非完整切除(19 例)之间, 病理活检复发率差异无统计学意义[28.3%(13/46) vs. 31.6%(6/19),  $P=0.789$ ]。

11 例(5.9%)患者行食管癌外科根治手术, 所有病例均未发现 ESD 术区肿瘤残留及淋巴结转移, 其中 2 例 ESD 术区外发现高级别上皮内瘤变。

## 3 讨论

本研究中, 食管浅表浸润性鳞状细胞癌以中老

年为主,平均63岁,男女比例3.7:1,与食管癌前病变及进展期食管癌类似。9.1%浅表型食管癌合并其他部位的癌,以消化道癌(尤其是胃腺癌)最为常见。对消化道多源癌患者,ESD无疑能减少再次外科手术创伤,对无法再次外科手术的老年患者,提供再次切除治疗的机会。随着内镜医生ESD技术的提高,ESD切除范围更大,本组切除标本最长径达11.5 cm,平均4.4 cm,使得大面积的浅表型食管癌达到内镜根治性切除成为可能。

本研究中,42.8%的浅表浸润性癌,由于浸润灶太少,难以进行组织学分级。能进行分级的鳞状细胞癌中,中分化鳞状细胞癌最常见(41.7%),其次为低分化鳞状细胞癌(15.0%),高分化鳞状细胞癌仅1例(0.5%)。有研究对食管癌手术根治标本分析发现癌分化差是食管癌淋巴结转移的重要的危险因素<sup>[7-8]</sup>。由于本组ESD术后行根治手术的患者仅11例(5.9%),故难将淋巴结转移与其他病理学指标进行对比分析。淋巴管侵犯被认为是淋巴结转移最直观预测指标,是T1期食管癌淋巴结转移及无淋巴结转移者复发的高危因素<sup>[9]</sup>。故本研究将不同肿瘤分化的淋巴管侵犯率进行对比,未发现分化程度与淋巴管侵犯率间存在相关关系,可能系低分化癌病例数少以及浸润性成分少导致观察者主观判断误差有关。

浸润深度也被公认是食管淋巴结转移的危险因素,其中SM2(浸润深度>200 μm)者的淋巴结转移风险及血管侵犯比例增高,5年生存率更低<sup>[10]</sup>。本研究发现肿瘤浸润深度与淋巴管侵犯之间呈正相关,随浸润深度增加,淋巴管侵犯率增加。SM1与SM2之间淋巴管侵犯率差异无统计学意义,可能与病例数量少有关。

肿瘤生长方式(INF)在日本指南中作为食管癌ESD术后病理报告的指标之一<sup>[3]</sup>,我国食管癌共识,尚未纳入病理报告必报指标<sup>[1]</sup>。文献报道含有弥漫性生长方式(INFc)者,T分期增加,淋巴结转移风险增大<sup>[11]</sup>。本组病例发现肿瘤生长方式与淋巴管侵犯之间有相关关系,混合型生长方式(INFb)较膨胀性生长方式浸润(INFa)淋巴管侵犯率高(21.7% vs. 7.0%),而INFc与INFb之间脉管侵犯率(33.3% vs. 21.7%)差异无统计学意义,可能与INFc仅3例有关。

目前研究发现肿瘤出芽与多种肿瘤(如结直肠癌、喉癌、宫颈癌、乳腺癌等)淋巴结转移、肿瘤分期增加及预后不良有关。在食管癌研究中,肿瘤出芽

与浅表食管癌的淋巴结转移有关<sup>[11]</sup>,是T1期食管癌重要的预后指标<sup>[12]</sup>,被推荐为食管癌新分级系统的重要评价标准<sup>[4]</sup>。在日本食管协会指南<sup>[2]</sup>及我国食管早癌筛查及诊治共识<sup>[1]</sup>中,尚未将肿瘤出芽列入ESD术后病理必报指标。本组多因素分析显示肿瘤出芽是淋巴管侵犯的独立危险因素。肿瘤出芽与淋巴管侵犯之间呈正相关,肿瘤出芽级别越高,淋巴管侵犯率越高。无肿瘤出芽与出芽Grade 1之间、出芽Grade 1与Grade 3之间淋巴管侵犯率差异有统计学意义。出芽Grade 1与Grade 2之间、出芽Grade 2和Grade 3之间淋巴管侵犯率差异无统计学意义。因此,我们支持在食管癌ESD标本中报告出芽比例及出芽级别,增加ESD术后临床评估淋巴结转移风险的依据。文献报道的消化道肿瘤出芽评价标准不一<sup>[13]</sup>,本研究采用日本癌症协会直肠癌指南标准<sup>[6]</sup>评估,具体应采用哪种评估体系还需更多研究进行论证。

ESD术后内镜活检病理证实复发19例,多数为低级别上皮内瘤变,并且完整切除与非完整切除之间复发率差异无统计学意义,提示在内镜可视完整切除的情况下,显微镜下切缘残留并非复发的主要原因,可能是由于该部位再生鳞状上皮具有发生上皮内瘤变的基因突变所致。

综上,部分浅表鳞状细胞癌患者合并消化道其他癌,ESD对无法再次手术的患者提供手术切除的机会并减少再次外科创伤的风险。除肿瘤浸润深度以外,浸润生长方式及肿瘤出芽也与淋巴管侵犯有关,肿瘤出芽更是淋巴管侵犯的独立危险因素,均应在ESD术后进行病理报告,为临床提供更多评估淋巴结转移风险的依据。浅表鳞状细胞癌在内镜可视完整切除情况下,显微镜下切缘上皮内瘤变的残留,可能并非复发的主要原因。

## 参 考 文 献

- [1] 李 鹏,王拥军,陈光勇,等.中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年·北京).中国实用内科杂志,2016,36(1):20-33.
- [2] Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer. 11th edition: part I. Esophagus, 2017, 14(1):1-36.
- [3] Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition: part II and III. Esophagus, 2017, 14(1):37-65.
- [4] JESINGHAUS M, BOXBERG M, KONUKIEWITZ B, et al. A novel grading system based on tumor budding and cell nest size is a strong predictor of patient outcome in esophageal

- squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(8): 1112-1120.
- [5] BOSMAN F, CARNEIRO F, HRUBAN R, *et al.* World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. 4th Edition. Lyon: IARC Press, 2010; 18-24.
- [6] WATANABE T, ITABASHI M, SHIMADA Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(2): 207-239.
- [7] ZHOU Y, DU J, LI H, *et al.* Clinicopathologic analysis of lymph node status in superficial esophageal squamous carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 259 [2018-04-17]. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1016-0>.
- [8] RICE TW, ISHWARAN H, HOFSTETTER WL, *et al.* Esophageal cancer: associations with (pN+) lymph node metastases. *Ann Surg*, 2017, 265(1): 122-129.
- [9] WANG S, CHEN X, FAN J, *et al.* Prognostic significance of lymphovascular invasion for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(12): 4101-4109.
- [10] TAKUBO K, AIDA J, SAWABE M, *et al.* Early squamous cell carcinoma of the oesophagus: the Japanese viewpoint. *Histopathology*, 2007, 51(6): 733-742.
- [11] ITO E, OZAWA S, KIJIMA H, *et al.* New invasive patterns as a prognostic factor for superficial esophageal cancer. *J Gastroenterol*, 2012, 47(12): 1279-1289.
- [12] TERAMOTO H, KOIKE M, TANAKA C, *et al.* Tumor budding as a useful prognostic marker in T1-stage squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surgical Oncol*, 2013, 108(1): 42-46.
- [13] KOELZER VH, LANGER R, ZLOBEC I, *et al.* Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas. *Front Oncol*, 2014, 4: 216 [2018-04-17]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00216>.

(2018-09-09 收稿, 2018-09-21 修回)

编辑 吕 熙

## 本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖,首届国家期刊奖提名奖,第二、三届全国期刊奖百种重点期刊,四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖,2016年度中国高校百佳科技期刊,2016中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA),荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM),中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),中国学术期刊网全文数据库(CNKI),中国学术期刊(光盘版),万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。

本刊在线投稿网址: <http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段17号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码:610041

电话/传真:(028)85501320

E-mail: [scuxbyxb@scu.edu.cn](mailto:scuxbyxb@scu.edu.cn)

四川大学学报(医学版)编辑部