

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.004

胃黏膜病变活检病理诊断与内镜下黏膜剥离术后病理诊断的差异及影响因素分析^{*}

王帆荣,许婷婷,胡书娅,李 韬,伏阳燕,陈俐巧,周 宁[△]

四川绵阳四〇四医院/绵阳市第一人民医院病理科,四川绵阳 621000

摘 要:目的 探讨胃黏膜病变活检病理诊断与内镜下黏膜剥离(ESD)术后病理诊断的差异及影响因素。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 11 月在该院行胃镜活检并行 ESD 术的 232 例患者的临床病理资料,并根据活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断的差异,将其分为降级组、一致组、升级组,分析导致不一致的影响因素。结果 ESD 术后病理诊断升级率为 23.3%(54/232),降级率为 10.3%(24/232)。3 组在性别、年龄、病灶部位、Hp 感染情况方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);3 组在病灶最大径、活检次数、肉眼分型、有无溃疡、病灶数量方面比较,差异均有统计学意义($P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,病灶有溃疡及肉眼分型为浅表凹陷型是 ESD 术后病理诊断升级的独立危险因素($P<0.05$),而病灶最大径 <1 cm 是 ESD 术后病理诊断降级的独立危险因素($P<0.05$)。结论 对于肉眼分型为浅表凹陷型或伴有溃疡的病灶,需警惕 ESD 术后病理诊断升级的可能,该类患者需积极进行内镜下治疗;而对于病灶最大径 <1 cm 的病灶,则需要警惕 ESD 术后病理诊断降级的可能,建议对该类患者进行临床密切随访和复查。

关键词:胃黏膜; 病理; 诊断; 内镜下黏膜剥离术

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)18-2645-05

Difference between gastric mucosal lesion biopsy pathology and pathological diagnosis after endoscopic submucosal dissection operation and influencing factors analysis^{*}

WANG Fanrong, XU Tingting, HU Shuya, LI Tao, FU Yangyan, CHEN Liliqiao, ZHOU Ning[△]

Department of Pathology, Mianyang 404 Hospital/Mianyang Municipal First People's Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: **Objective** To investigate the difference between gastric mucosal lesion biopsy pathology and the pathologic diagnosis after endoscopic submucosal dissection (ESD) and its influencing factors. **Methods** The clinico-pathological data in 232 cases of gastroscopic biopsy and ESD in this hospital from January 2019 to November 2022 were retrospectively analyzed, and according to the comparison of difference between biopsy pathological diagnosis and ESD postoperative pathological diagnosis, they were divided into the degraded group, consistent group and upgrade group. The influencing factors leading to inconsistency were analyzed. **Results** The pathological upgrading rate after ESD was 23.3% (54/232), and the downgrading rate was 10.3% (24/232). There was no statistical difference in the sex, age, lesion site and Hp infection among 3 groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in the lesion maximal diameter, biopsy times, macroscopic typing, presence or absence of ulcers and lesions number among the three groups ($P<0.001$). The multivariate Logistic regression analysis showed that the lesions with ulcers and the superficial sunken type by macroscopic classification were the independent risk factors for postoperative pathological diagnosis upgrade ($P<0.05$), but the lesion maximal diameter <1 cm was the independent risk factor of postoperative pathological diagnosis degrading ($P<0.05$). **Conclusion** For the superficial sunken type lesions by macroscopic classification or lesions accompanied by ulcer, it needs to be vigilant to the possibility of pathological upgrading after ESD operation, these kinds of patients need to actively conduct the endoscopic treatment, but for the lesion with maximal diameter <1 cm, it is vigilant to the possibility of pathological degrading after ESD operation, such patients may be recommended for close clinical follow-up and reexamination.

Key words: gastric mucosa; pathology; diagnosis; endoscopic submucosal dissection

^{*} 基金项目:国家卫生健康委员会疾病控制局癌症早诊早治项目(GTCZ-2020-SC-15-0009)。

作者简介:王帆荣,女,主治医师,主要从事消化病理方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:8933522@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230801.1456.006\(2023-08-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230801.1456.006(2023-08-01))

胃黏膜上皮内瘤变分为低级别上皮内瘤变(LGIN)和高级别上皮内瘤变(HGIN),是胃癌的癌前病变,随着胃镜检查的广泛普及以及电子放大内镜、染色内镜、窄带成像技术(NBI)等的应用,胃黏膜上皮内瘤变的检出率逐步升高,对于不同的胃黏膜上皮内瘤变对应的治疗策略也不相同,临床工作中医师时常发现活检病理诊断与内镜下黏膜剥离(ESD)术后病理诊断存在差异,特别是对于活检病理诊断为 LGIN 的患者,是选择随访还是治疗目前存在争议^[1-2]。本研究拟探讨胃黏膜病变活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断的差异及进行影响因素分析,以指导临床诊疗,从而改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 11 月在本院行胃镜活检并行 ESD 术的 232 例患者的临床病理资料。纳入标准:胃镜活检经两名高年资病理医师诊断具有上皮内瘤变并且在 1 个月内行 ESD 术治疗的病例。排除标准:(1)胃镜活检与 ESD 术间隔超过 1 个月;(2)ESD 术切除不完全;(3)合并有其他肿瘤。

1.2 方法 所有胃黏膜病变患者术前均接受全腹部增强 CT 及超声胃镜检查,明确病灶未累及固有肌层且无淋巴结转移,术前胃镜活检取病变部位组织至少 2 块。所有病例均符合内镜下切除的绝对适应证,ESD 术后标本冲洗、展平后,浸泡于 10% 的福尔马林溶液中固定 24 h,然后规范化切片、包埋、脱水、制片。手术前后的标本组织学诊断分类参照 WHO 肿瘤分类标准,以术后病理结果作为诊断金标准,术前与术后病理结果均由本院 2 位中级及以上职称、经验丰富的病理科医师共同阅片审核。记录患者的性别、年龄、碳 14 呼气试验检测的幽门螺杆菌(Hp)感染状态、病灶部位(贲门及胃底为胃上 1/3,胃体为胃中 1/3,胃窦及胃角为胃下 1/3)、病灶最大径、病灶肉眼

分型(巴黎浅表性肿瘤分类标准)、有无溃疡、病灶数量、活检次数、术前活检和术后病理结果等临床数据。根据以下方法分组:一致组为术前胃镜活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断均为同一级别,升级组为 ESD 术后病理诊断较术前胃镜活检病理诊断级别升高,降级组为 ESD 术后病理诊断较术前胃镜活检病理诊断级别降低。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析内镜活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断不一致的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 232 例胃黏膜上皮内瘤变患者中男 146 例,女 86 例;年龄 28~89 岁,平均(58.03±13.35)岁;病灶最大径平均(1.94±0.62)cm,病灶最大径<1 cm 98 例(42.2%),病灶最大径≥1 cm 134 例(57.8%);病灶部位,8 例(3.4%)位于贲门,4 例(1.7%)位于胃底,83 例(35.8%)位于胃体,21 例(9.1%)位于胃角,116 例(50.0%)位于胃窦。活检标本诊断为胃 LGIN 共 186 例,诊断为胃 HGIN 46 例。

2.2 术后病理诊断结果 活检病理诊断为 LGIN 的 186 例患者中,ESD 术后病理诊断有 13 例(7.0%)降级为炎症、142 例(76.3%)仍为 LGIN、13 例(7.0%)升级为 HGIN、18 例(9.7%)升级为早期胃癌。活检病理诊断为 HGIN 的 46 例患者中,ESD 术后病理诊断有 1 例(2.2%)降级为炎症、10 例(21.7%)降级为 LGIN、12 例(26.1%)仍为 HGIN、23 例(50.0%)升级为早期胃癌,ESD 术后病理诊断升级率为 23.3%(54/232)、降级率为 10.3%(24/232)。见表 1。一致组为 154 例(66.4%),升级组为 54 例(23.3%),降级组为 24 例(10.3%)。

表 1 内镜活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断比较(n)

活检病理诊断	ESD 术后病理诊断				合计
	炎症	低级别上皮内瘤变	高级别上皮内瘤变	早期胃癌	
LGIN	13	142	13	18	186
HGIN	1	10	12	23	46
合计	14	152	25	41	232

2.3 一致组、升级组、降级组患者临床病理特征比较 3 组在性别、年龄、病灶部位、Hp 感染情况方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);3 组在病灶最大径、活检次数、肉眼分型、有无溃疡、病灶数量方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

2.4 影响内镜活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断

一致的因素分析 以活检病理诊断与 ESD 术后病理诊断是否一致为因变量(一致=0,升级=1,降级=2),将表 2 中 $P < 0.05$ 的变量(病灶最大径、肉眼分型、有无溃疡、活检次数、病灶数量)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。自变量赋值为病灶最大径:≥1 cm=0,<1 cm=1;溃疡情况:无=0,有=1;

肉眼分型:浅表平坦型=0,浅表凹陷型=1,浅表隆起型=2;活检次数:1 次=0,≥2 次=1;病灶数量:单发=0,多发=1。病灶有溃疡及肉眼分型为浅表凹陷型是 ESD 术后病理诊断升级的独立危险因素($P<0.05$),而病灶最大径<1 cm 是 ESD 术后病理诊断降级的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 一致组、升级组、降级组患者临床病理特征比较[n(%)]

临床病理特征	一致组($n=154$)	升级组($n=54$)	降级组($n=24$)	χ^2	P
年龄(岁)				1.210	0.546
<60	84(54.5)	34(63.0)	13(54.2)		
≥60	70(45.5)	20(37.0)	11(45.8)		
性别				2.330	0.310
男	85(55.2)	21(38.9)	17(70.8)		
女	69(44.8)	33(61.1)	7(29.2)		
病灶部位				0.184	0.996
胃上 1/3	8(5.2)	3(5.6)	1(4.2)		
胃中 1/3	56(36.4)	19(35.2)	8(33.3)		
胃下 1/3	90(58.4)	32(59.2)	15(62.5)		
肉眼分型				392.548	<0.001
浅表平坦型	85(55.2)	28(51.9)	13(54.2)		
浅表凹陷型	7(4.5)	20(37.0)	9(37.5)		
浅表隆起型	62(40.3)	6(11.1)	2(8.3)		
有无溃疡				169.679	<0.001
有	5(3.2)	6(11.1)	1(4.2)		
无	149(96.8)	48(88.9)	23(95.8)		
病灶最大径(cm)				155.616	<0.001
<1	63(40.9)	15(27.8)	20(83.3)		
≥1	91(59.1)	39(72.2)	4(16.7)		
活检次数				125.212	<0.001
1 次	144(93.5)	46(85.2)	17(70.8)		
≥2 次	10(6.5)	8(14.8)	7(29.2)		
Hp 感染				3.236	0.198
阳性	89(57.8)	29(53.7)	18(75.0)		
阴性	65(42.2)	25(46.3)	6(25.0)		
病灶数量				60.510	<0.001
单发	121(78.6)	43(79.6)	18(75.0)		
多发	33(21.4)	11(20.4)	6(25.0)		

表 3 升级组及降级组的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	$OR(95\%CI)$	P
升级组					
病灶最大径<1 cm	0.013	0.446	0.120	1.013(0.423~2.428)	0.977
肉眼分型为浅表凹陷型	1.347	0.557	5.845	3.847(1.291~11.468)	0.016
病灶有溃疡	1.213	0.448	7.320	3.362(1.397~8.094)	0.007
活检次数(≥2 次)	0.638	0.471	1.833	1.893(0.751~4.766)	0.176
病灶数量(多发)	0.154	0.446	0.12	1.167(0.487~2.797)	0.729

续表 3 升级组及降级组的多因素 Logistic 回归分析					
因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
降级组					
病灶最大径<1 cm	0.946	0.443	4.568	2.576(1.082~6.135)	0.033
肉眼分型为浅表凹陷型	0.228	0.676	0.114	1.257(0.334~4.728)	0.736
病灶有溃疡	-0.674	0.487	1.914	0.510(0.196~1.324)	0.166
活检次数(≥2 次)	0.886	0.483	3.370	2.426(0.942~6.248)	0.660
病灶数量(多发)	0.902	0.487	3.427	2.465(0.948~6.407)	0.064

3 讨 论

LGIN 和 HGIN 的治疗策略不同,通常活检病理诊断为 HGIN 的患者会进行内镜下治疗,而活检病理诊断为 LGIN 的患者可以选择内镜复查、随访,也可以选择直接行内镜下 ESD 治疗。有研究指出,HGIN 患者中,有 60%~85%的患者在几个月至 3 年的随访中进展为胃癌^[3],而 LGIN 患者的胃癌年发生率为 0.6%,在长时间随访过程中病理进展的比例为 15.5%~26.9%^[4],因此临床对于活检病理诊断为 LGIN 患者的治疗策略选择存在争议。然而,在临床工作中,活检病理诊断常与 ESD 术后病理诊断存在差异。本研究结果显示:ESD 术后病理诊断升级率为 23.3%,降级率为 10.3%,与相关报道的差异率 10%~50%一致^[5-6];术后病理诊断一致率为 66.4%,稍低于相关研究报道的 77.21%^[7],有 13 例(7.0%) LGIN 病灶及 1 例(1/46) HGIN 病灶 ESD 术后病理诊断降级为炎症,大于相关研究报道的 5.00%^[1,8-9],可能原因为病灶小且表浅,活检完全咬除了病灶,或病灶炎症重干扰诊断导致误诊。

内镜活检是消化道早期胃癌筛查的必要手段,对消化道癌症早期发现至关重要,但影响活检病理诊断准确性的因素很多:首先,活检标本的质量,因为采样不足或定位不正确,会导致诊断结果差异;第二,病理检查无法识别某些肿瘤病例,因为病变炎症可能会影响病理医师对肿瘤的判断。对于 ESD 术后病理诊断升级的现象,相关研究表明,病灶最大径≥2 cm、病灶表面发红、表面凹陷或存在溃疡、病灶表面自发性出血及病灶位于近端胃是术后病理诊断升级的独立危险因素^[10]。也有研究显示病变最大径超过 1 cm、表面发红和结节表面情况是术后病理诊断升级重要的危险因素^[1]。KIM 等^[11]通过多变量分析发现,黏膜发白在活检病理诊断与术后病理诊断不一致的因素比较中差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中,一致组、升级组及降级组在性别、年龄、病灶部位、Hp 感染情况方面比较,差异均无统计学意义($P<0.05$);在病灶最大径、活检次数、肉眼分型、有无溃疡、病灶数量方面比较,差异均有统计学意义($P<0.001$)。本研

究进行多因素 Logistic 回归分析发现,病灶有溃疡及肉眼分型为浅表凹陷型是 ESD 术后病理诊断升级的独立危险因素($P<0.05$),而病灶最大径<1 cm 是 ESD 术后病理诊断降级的独立危险因素($P<0.05$)。这与 NOH 等^[12]的研究一致,该研究认为胃黏膜病变最大径超过 1 cm 是发生 HGIN 的独立危险因素,对其发生有预测作用,此时内镜下 ESD 术可以有效干预 LGIN 进展为 HGIN。因此,本研究发现病灶肉眼分型、有无溃疡及病灶最大径也可以预测内镜活检病理结果与 ESD 术后病理结果升级或降级的可能,从而可以建议患者采取适当的治疗方式,避免延误病情。

如何减少活检和术后病理诊断的差异是值得临床关注的问题,肿瘤具有异质性,病变不同部位分化程度不一致,随着病变程度进展,病灶越大,不同程度的病变范围越广,而门诊活检取材大小、内镜医师对病变的识别及精准活检能力的不同,容易造成漏检病变较重的部位,导致术后病理诊断与活检病理诊断不一致。在有凹陷或溃疡的病变中,应在不同部位进行活检并增加活检组织数量^[13]。但是增加活检组织数量会增加 ESD 术后非肿瘤病理结果的可能性,而且多次活检尝试可能会导致严重的黏膜下纤维化,最终可能导致 ESD 术的技术难度增加,从而对 ESD 术后病理诊断产生负面影响^[14]。YANG 等^[15]指出,非肿瘤病理学报告的可能性随着活检组织数量的增加而增加($OR=0.52,95\%CI:0.42\sim0.64,P<0.001$)。因此,活检的数量越多,ESD 术后非肿瘤病理报告的可能性就越高。本研究也发现活检次数在 3 组中比较,差异有统计学意义($P<0.05$),所以进行适量的活检并充分考虑 ESD 术后非肿瘤性病理结果的可能性,尤其是在小型病变中,对减少活检和 ESD 术后病理诊断的差异有帮助。同样,NBI 模式能减少活检和术后病理的差异。NBI 放大模式可能显示出分界线,不规则的微血管图案或具有白色球状外观的病变,这些很可能是癌症或癌前病变,应作为组织学检查的靶点^[16-17]。

大多数活检和 ESD 术后病理诊断差异研究都集

中在升级组上,本研究同时分析了升级组和降级组的独立危险因素。同时,本研究也存在一些局限性:在本研究中没有纳入病变发红、表面糜烂及 NBI 观察的相关数据对术后病理诊断的影响,因为在回顾性分析中仅凭借图片和报告来判断病变发红和表面糜烂的存在是不准确的,内镜医师之间的意见也有所不同,同时,NBI 的解释与内镜医师之间没有高度的共识,有望后期收集更多数据及获得可以统一的 NBI 数据后进行研究。

总之,术前胃镜活检病理诊断对于明确胃黏膜病变性质有较好的提示作用,但存在与术后病理诊断不一致的现象,需警惕病灶最大径<1 cm 的患者术后病理诊断有降级的可能,对这类患者建议进行临床密切随访或复查,而对于病灶肉眼分型为浅表凹陷型或伴有溃疡的病变则术后病理升级的可能性大,这类患者需积极行内镜下治疗。

参考文献

- [1] CHOI C W, KIM H W, SHIN D H, et al. The risk factors for discrepancy after endoscopic submucosal dissection of gastric category 3 lesion (low grade dysplasia) [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(2): 421-427.
- [2] DEN HOLLANDER W J, HOLSTER I L, DEN HOED C M, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions[J]. Gut, 2019, 68(4): 585-593.
- [3] 张颖. 提高对胃低级别上皮内瘤变中高级别上皮内瘤变诊断水平的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(1): 51-54.
- [4] RUGGE M, CASSARO M, DI MARIO F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia[J]. Gut, 2003, 52(8): 1111-1116.
- [5] ALIAGA R J, PEDROSA S M, YOSHIDA N, et al. Histopathologic diagnosis discrepancies between preoperative endoscopic forceps biopsies and specimens resected by endoscopic submucosal dissection in superficial gastric neoplasms[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 57(1): 74-81.
- [6] KIM M K, JANG J Y, KIM J, et al. Is lesion size an independent indication for endoscopic resection of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia? [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(2): 428-435.
- [7] LU C, LV X, LIN Y, et al. Retrospective study: the diagnostic accuracy of conventional forceps biopsy of gastric epithelial compared to endoscopic submucosal dissection (STROBE compliant) [J]. Medicine, 2016, 95(30):

e4353.

- [8] KIM M K, JANG J Y, KIM J W, et al. Is lesion size an independent indication for endoscopic resection of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia? [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(2): 428-435.
- [9] XU G, ZHANG W, LV Y, et al. Risk factors for under-diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia and early gastric carcinoma in endoscopic forceps biopsy in comparison with endoscopic submucosal dissection in Chinese patients [J]. Surg Endosc, 2016, 30(7): 2716-2722.
- [10] 余艳秋, 王建宁, 彭春艳, 等. 胃黏膜上皮内瘤变内镜切除术后病理与术前活检病理的差异比较及原因分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(12): 880-884.
- [11] KIM Y J, PARK J C, KIM J H, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions[J]. Endoscopy, 2010, 42(8): 620-626.
- [12] NOH C, JUNG M W, SHIN S J, et al. Analysis of endoscopic features for histologic discrepancies between biopsy and endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasms: 10-year results[J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(1): 79-85.
- [13] KATO M. Diagnosis and therapies for gastric non-invasive neoplasia[J]. World J Gastroentero, 2015, 21(44): 12513-12518.
- [14] FUKUNAGA S, NAGAMI Y, SHIBA M, et al. Impact of preoperative biopsy sampling on severe submucosal fibrosis on endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a propensity score analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(3): 470-478.
- [15] YANG M J, SHIN S J, LEE K S, et al. Non-neoplastic pathology results after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial dysplasia or early gastric cancer[J]. Endoscopy, 2015, 47(7): 598-604.
- [16] YAMADA S, DOYAMA H, YAO K, et al. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 79(1): 55-63.
- [17] OMURA H, YOSHIDA N, HAYASHI T, et al. Interobserver agreement in detection of "white globe appearance" and the ability of educational lectures to improve the diagnosis of gastric lesions[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(4): 620-628.

(收稿日期: 2023-04-24 修回日期: 2023-07-27)