

活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理诊断升级相关危险因素的 meta 分析

王昉宁 周姝彤 李鹏

首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 国家消化系统疾病临床医学研究中心 首都医科大学消化病学系 消化疾病癌前病变北京市重点实验室, 北京 100050

通信作者: 李鹏, Email: lipeng@ccmu.edu.cn

【摘要】目的 系统评价活检病理诊断为低级别上皮内瘤变或低度异型增生的病变发生内镜下切除术后病理诊断升级的危险因素。**方法** 对 Web of Science、Embase、PubMed 和 Cochrane Library 数据库进行系统检索, 关键词包括“Risk Factor”“Low-Grade Dysplasia 或 Low-Grade Intraepithelial Neoplasia”“gastric 或 stomach”, 截止日期为 2022 年 10 月。收集活检病理诊断为胃低级别上皮内瘤变或低度异型增生病变而内镜下切除术后病理升级的危险因素相关的观察性研究, 并行 meta 分析, 使用随机效应模型计算合并 OR 值。**结果** 共纳入 15 项研究, 包括 5 个影响因素: 表面发红、病变直径、凹陷型病变、结节样表面以及病变位置。meta 分析结果显示: 病变表面发红 ($P < 0.01$, $OR_{\text{合并}} = 2.87$, $95\%CI: 1.94 \sim 4.25$)、病变直径增加 ($P < 0.01$, $OR_{\text{合并}} = 2.50$, $95\%CI: 1.85 \sim 3.37$)、凹陷性病变 ($P = 0.02$, $OR_{\text{合并}} = 1.70$, $95\%CI: 1.09 \sim 2.64$) 和结节样表面 ($P < 0.01$, $OR_{\text{合并}} = 2.95$, $95\%CI: 1.81 \sim 4.81$) 会明显增加内镜下切除术后病理诊断升级的风险; 相较于胃下 1/3 部位病变, 胃上 1/3 部位病变内镜下切除术后病理诊断升级的风险相似 ($P = 0.86$, $OR = 1.03$, $95\%CI: 0.72 \sim 1.47$), 而胃中 1/3 部位病变术后病理诊断升级的风险更低 ($P < 0.01$, $OR_{\text{合并}} = 0.75$, $95\%CI: 0.60 \sim 0.93$)。**结论** 病变直径、部位及表面形态等内镜下特征是活检病理诊断胃低级别上皮内瘤变或低度异型增生发生内镜下切除术后病理诊断升级的危险因素, 临床需警惕较大、胃下 1/3 部位、表面发红、凹陷型、结节样表面病变发生内镜下切除术后病理诊断升级的风险。

【关键词】 胃肿瘤; 内镜下切除; 低级别上皮内瘤变; 高级别上皮内瘤变; 危险因素; meta 分析

A meta-analysis of factors predicting pathological upstaging of gastric low-grade intraepithelial neoplasia post endoscopic resection

Wang Fangning, Zhou Shutong, Li Peng

Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Faculty of Gastroenterology of Capital Medical University, Beijing Key Laboratory for Precancerous Lesion of Digestive Diseases, Beijing 100050, China

Corresponding author: Li Peng, Email: lipeng@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To identify the risk factors that predict pathological upstaging of low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) or low-grade dysplasia (LGD) in forceps biopsy after endoscopic resection. **Methods** A systematic search of Web of Science, Embase, PubMed and Cochrane Library was

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231024-00431

收稿日期 2023-10-24 本文编辑 顾文景

引用本文: 王昉宁, 周姝彤, 李鹏. 活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理诊断升级相关危险因素的 meta 分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2025, 42(6): 480-486. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231024-00431.



conducted using the terms "Risk Factor" "Low-Grade Dysplasia or Low-Grade Intraepithelial Neoplasia" "gastric or stomach" with a deadline of October 2022. Observational studies related to risk factors for biopsy pathology diagnosis of gastric LGIN or LGD lesions with pathology escalation after endoscopic resection were included. Meta-analysis was performed using random-effects models to calculate pooled odds ratio (OR). **Results** Fifteen studies were identified on pathologic upstaging associated with 5 different risk factors: erythema, lesion diameter, depressed lesions, nodularity, and lesion location. Factors that significantly increase the risk of upgrading the pathological diagnosis after endoscopic resection included erythema ($P < 0.01$, $OR = 2.87$, $95\%CI: 1.94-4.25$), lesion diameter ($P < 0.01$, $OR = 2.50$, $95\%CI: 1.85-3.37$), depressed morphology ($P = 0.02$, $OR = 1.70$, $95\%CI: 1.09-2.64$), and nodularity ($P < 0.01$, $OR = 2.95$, $95\%CI: 1.81-4.81$). The risk of pathologic diagnostic escalation after endoscopic resection was similar for lesions in the upper 1/3 of the stomach compared to lesions in the lower 1/3 of the stomach ($P = 0.86$, $OR = 1.03$, $95\%CI: 0.72-1.47$), whereas the risk of pathologic diagnostic escalation for lesions in the middle 1/3 of the stomach was even lower ($P < 0.01$, $OR = 0.75$, $95\%CI: 0.60-0.93$). **Conclusion** Several endoscopic factors, including lesion diameter, location and surface morphology, are associated with the pathologic upstaging of LGIN/LGD on pre-treatment forceps biopsy. Clinical attention should be paid to the risk of pathological diagnosis upgrading after endoscopic resection of large lesions, including redness, depression, and nodular surface lesions in the lower 1/3 of the stomach.

【Key words】 Stomach neoplasms; Endoscopic resection; Low-grade intraepithelial neoplasia; High-grade intraepithelial neoplasia; Risk factors; Meta-analysis

随着消化内镜技术的发展,内镜下切除已被推荐为早期胃癌及其癌前病变的一线治疗方法。根据维也纳和世界卫生组织的分类,低级别上皮内瘤变或低度异型增生被定义为癌前病变^[1]。而研究表明,38%~75%的患者该类型病变的异型性会消失,19%~50%的患者病变长期稳定,只有少数病例发展为进展期癌^[2]。因此,目前内镜下切除的时机存在一定的争议。但是,由于仅仅依靠活检病理标本进行诊断,组织量少,有一部分的低级别上皮内瘤变会被误诊为低级别上皮内瘤变。文献报道,有12.1%~63%的依据活检病理诊断的低级别上皮内瘤变会在内镜下切除术后的病理诊断中升级为高级别上皮内瘤变或浸润性癌^[3-7]。

在过去的几年里,一些研究评估了内镜下切除术后低级别上皮内瘤变升级为癌或高级别上皮内瘤变的风险因素,但结论存在差异。因此,我们开展了本项 meta 分析。

对象与方法

一、研究对象

本项 meta 分析严格遵循 PRISMA 声明开展,并在 PROSPERO 国际化注册平台进行注册(注册号:CRD42023388507)。纳入了符合以下标准的病例对照和队列研究:(1)病例(暴露)组为内镜下切除术前活检病理为胃低级别上皮内瘤变或低度异型增生,术后切除标本病理诊断为胃高级别上皮内瘤变或癌;对照组内镜切除术前活检病理与术后切除

标本病理诊断一致,均为胃低级别上皮内瘤变或低度异型增生。(2)患者年龄>18岁。

二、检索策略

我们对 Web of Science、Embase、PubMed 和 Cochrane Library (CENTRAL) 数据库进行了全面检索,截止日期为 2022 年 10 月。所有研究的标题和摘要均由两名研究人员独立阅读,去除与该主题无关的文章。我们纳入了仅以摘要形式发表的研究以及以全文形式发表的研究。去除重复的文章后,我们对其余研究的全文进行了阅读。我们还对纳入研究的参考文献进行了审核。当两名研究者意见不一致时,我们会参考原始文章并咨询第三位研究者,以达成共识。

三、数据提取和质量评估

我们设计了一个标准的表格用来记录提取出来的原始数据,内容包括研究类型、发表年限、样本量、患者信息、危险因素等。数据质量评估参考的是 New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS),该量表通过对原始研究的各个方面进行评分后汇总,总分 0~3 分为低质量,4~6 分为中等质量,7~9 分为高质量研究。

四、数据分析

我们分别对表面发红、病变直径、病变表面形态、结节样病变、病变位置、溃疡是否存在、幽门螺杆菌感染状态对内镜下切除术后病理诊断升级的影响进行了分析。我们通过随机效应模型计算合并 OR 值及其 95% 可信区间 (95%CI)。通过 Egger 回归评估研究的发表偏倚。研究的异质性通过构

建森林图及随机效应模型计算 I^2 值进行评估,取值 0%~40%、30%~60%、50%~90% 以及 75%~100% 分别对应低度异质性、中等程度异质性、高异质性以及显著异质性。通过累积 meta 分析来评估发表年限对 OR 值产生的动态影响。通过敏感性分析评估是否具有明显离群值。所有数据分析通过 R 软件进行,双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献纳入情况

总共检索到 958 篇文献,初步筛选出 35 篇文献进行详细阅读,最终纳入 15 篇文献^[3-6,8-18]进行 meta 分析,文献筛选流程图见图 1。大部分研究来自韩国,有两项来自中国,还有一项来自日本,纳入各研究的质量评估结果见表 1。

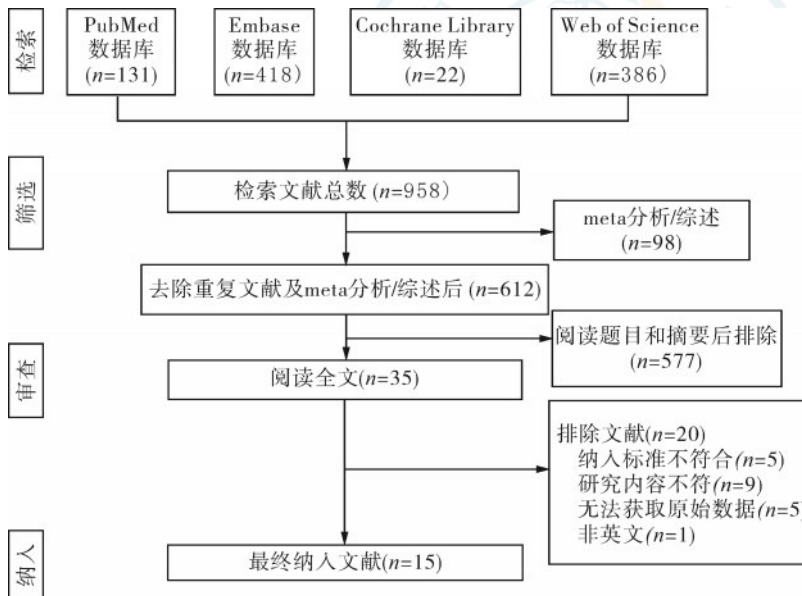


图1 文献筛选流程图

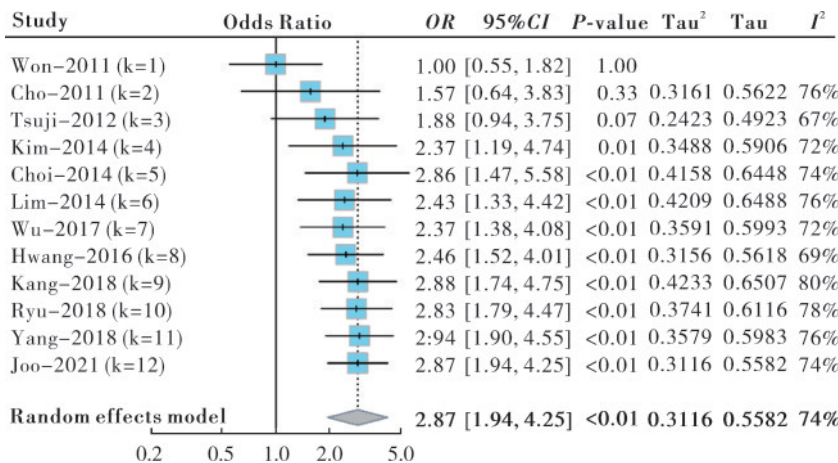


图2 病变表面发红对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的 meta 分析

二、危险因素分析

1. 表面发红:共有 12 篇研究评估了病变表面发红与术前病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系^[3-6,8-14,18]。病变表面发红会显著增加术后病理诊断升级的风险($P < 0.01$),合并 OR 值 2.87(95%CI: 1.94~4.25),但各研究间具有高异质性($I^2=74%$),见图 2,无明显发表偏倚($P=0.22$)。敏感性分析未发现明显离群值。

2. 病变直径:共有 10 篇研究评估了病变直径与术前病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系^[3-4,6,9,11,13-16,18]。病变直径增加,内镜下切除术后病理升级的风险也会显著上升($P < 0.01$),合并 OR 值 2.50(95%CI: 1.85~3.37),各研究间具有中等程度异质性($I^2=54%$),见图 3,无明显发表偏倚($P=0.81$)。有 2 项研究表明病变直径 >20 mm 会显著增加术后病理升级的风

险^[3,6],3 项研究将病变直径的 cut-off 值定义为 15 mm^[4,13,16],5 项研究则认为病变直径 >10 mm 会增加术后病理升级的风险^[9,11,14-15,18]。亚组分析表明,在将病变直径 >10 mm 定义为 cut-off 值的 5 项研究中的异质性相较于其余两个分组具有更强的异质性(>10 mm、15 mm、 >20 mm 的 I^2 分别为 71%、31%、54%)。敏感性分析未发现明显离群值。

3. 凹陷性病变:15 项研究均评估了凹陷型病变与术前病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系。凹陷性病变会明显增加术后病理诊断升级的风险($P=0.02$),合并 OR 值 1.70(95%CI: 1.09~2.64),各研究间具有高异质性($I^2=72%$),见图 4。通过敏感性分析,在剔除 Tsuji 等^[10]和 Kim 等^[17]的两项研究后, I^2 值降至 54%,合并 OR 值为 2.20(95%CI: 1.63~2.97)。

4. 结节样表面:有 6 项研究评估了病变结节样表面与术前

表 1 纳入各研究的质量评估

第一作者	国家	发表年份	NOS(分)			
			选择	可比性	暴露	合计
Jeon ^[15]	韩国	2021	3	2	2	7
Yang ^[3]	中国	2018	2	2	2	6
Kang ^[11]	韩国	2018	3	2	2	7
Ryu ^[18]	韩国	2018	3	2	2	7
Wu ^[12]	中国	2017	2	0	2	4
Hwang ^[8]	韩国	2016	2	2	2	6
Kim ^[6]	韩国	2014	3	0	2	5
Choi ^[9]	韩国	2014	3	2	2	7
Cho ^[14]	韩国	2011	3	2	2	7
Kim ^[17]	韩国	2010	2	2	2	6
Lim ^[5]	韩国	2014	2	2	2	6
Tsuji ^[10]	日本	2012	3	2	2	7
Won ^[13]	韩国	2011	2	2	2	6
Kim ^[16]	韩国	2006	2	0	2	4
Joo ^[4]	韩国	2021	3	2	2	7

注: NOS指 New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale

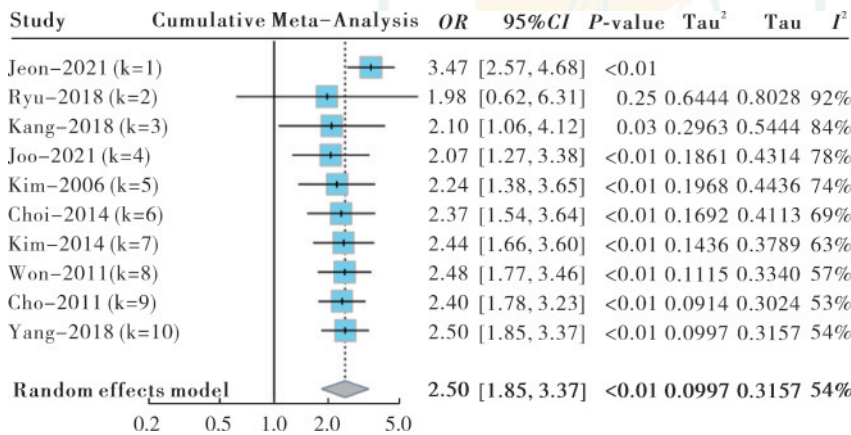


图 3 病变直径对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的 meta 分析

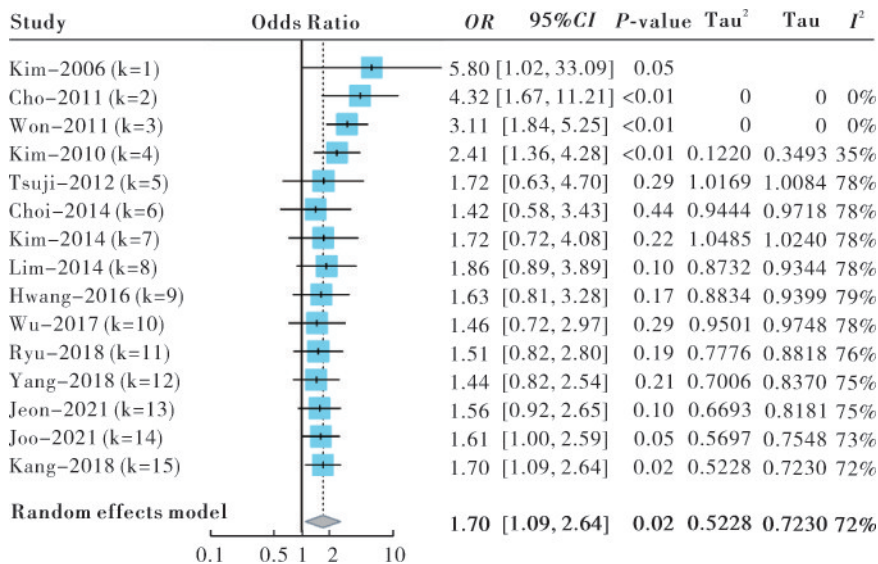


图 4 凹陷型病变对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的 meta 分析

病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系^[5,9,11,13-14,18]。结节样表面会明显增加术后病理诊断升级的风险($P<0.01$),合并 OR 值 2.95(95%CI: 1.81~4.81),各研究间具有高度异质性($I^2=81%$),见图 5。敏感性分析未发现明显离群值。基于 meta 回归的结果,按出版年份进行了亚组分析,结果显示出版年份是异质性的来源,见图 6。因为研究数量相对较少,未考虑和分析发表偏倚。

5. 存在溃疡:有 6 项研究评估了病变存在溃疡与术前病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系^[9-12,14,18],除了 Tsuji 等^[10]发表的研究,其余 5 项研究均对溃疡进行了明确的定义,以区分溃疡和糜烂。溃烂并不会明显增加术后病理诊断升级的风险($P=1.00$),合并 OR 值为 1.00(95%CI: 0.67~1.49),各研究间具有中等程度异质性($I^2=46%$),见图 7。敏感性分析未发现明显离群值。

6. 幽门螺杆菌感染:有 7 项研究评估了幽门螺杆菌感染与术前病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系^[4,6,8-9,12-14]。幽门螺杆菌感染并不会明显增加术后病理诊断升级的风险($P=0.99$),合并 OR 值为 1.00(95%CI: 0.80~1.24),各研究间具有中度异质性($I^2=47%$),见图 8。当除外 Hwang 等^[8]的研究后,异质性显著降低。

7. 病变位置:一共有 6 篇文献评估了病变位置与术前病理诊断低级别上皮内瘤变的病变在内镜下切除术后病理诊断升级的关系^[3-5,9,15,18]。5 篇评估了病变位置位于胃上 1/3 相较于位于胃下 1/3 位置的风险^[3-5,15,18],6 篇均评估了病变位置位于胃中 1/3 相较于位于胃下 1/3 位置的风险,结果显示位于胃中 1/3 位置的病变相较于位于胃下 1/3 的病变,术后病理诊断升级的风险更低

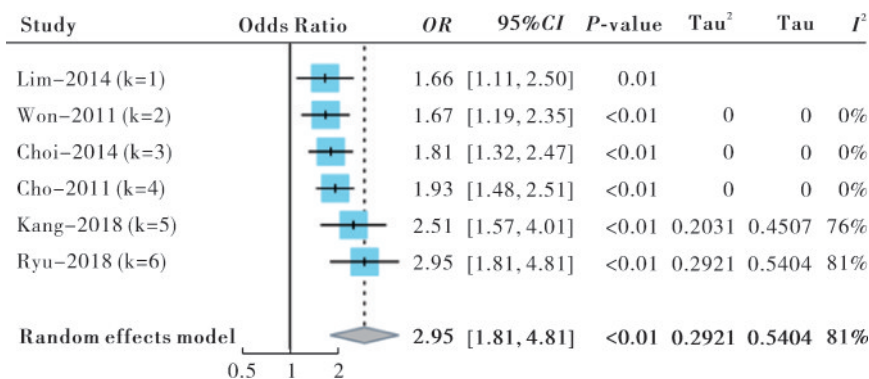


图5 结节样表面对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的meta分析

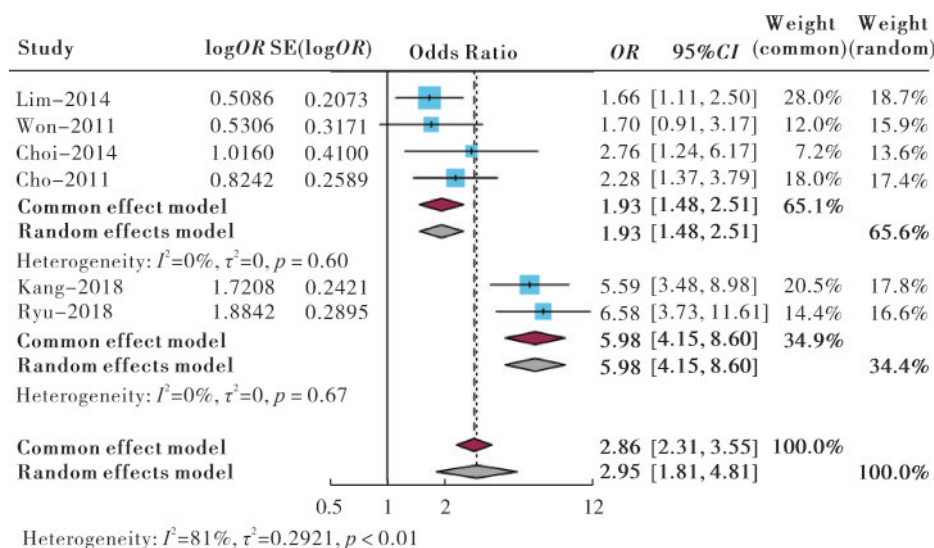


图6 结节样表面对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的亚组meta分析

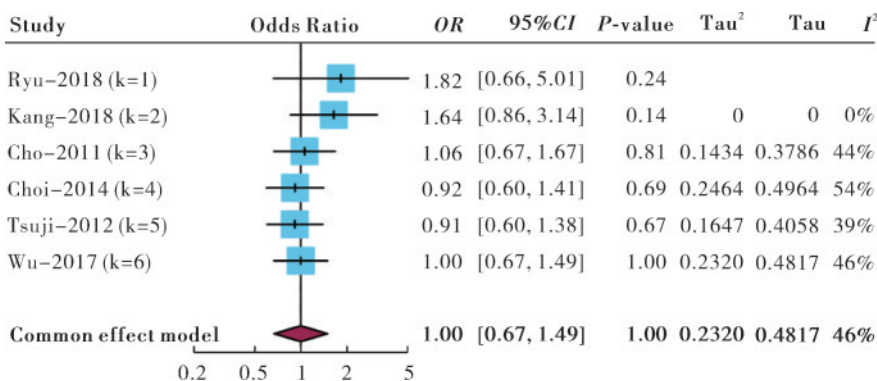


图7 病变存在溃疡对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的meta分析

($P<0.01$), 合并 OR 值为 0.75 (95%CI: 0.60~0.93), 各研究间具有低度异质性($I^2=31%$), 见图9。

讨 论

根据我们的 meta 分析, 在经过术前病理诊断为胃低级别上皮内瘤变的病变中, 病变表面发红、病变直径增加、结节样表面、凹陷型病变都是内镜

下切除术后病理升级诊断的危险因素。而位于胃中 1/3 的病变相较于胃下 1/3 的病变而言, 其升级诊断的风险更低。根据对现有研究的汇总分析, 并没有发现幽门螺杆菌感染及病变表面溃疡与病理诊断升级的关系。

病变直径增加是术前病理诊断为胃低级别上皮内瘤变发生内镜下切除术后病理诊断升级的危险因素之一, 然而病变直径的 cut-off 值在不同文献中具有一定的差异。我们对不同的直径进行了亚组分析, 发现具有高异质性。有文献通过 ROC 曲线的方式确定 18 mm 为界值, 其敏感度和特异度分别为 60.3% 和 64.4%^[5]。内镜下很难对病变的直径进行精确评估, 尤其是边界不清的凹陷型病变, 我们认为这是造成研究结果间异质性的主要原因。在临床中, 往往通过使用内镜钳子来估计病变的大小, 但未来需要更精确、更标准化的方法进行病变大小的评估。此外, 对于直径大于 10 mm 的病变, 建议使用放大内镜检查。

除了病变直径, 在内镜检查过程中对于病变表面形态的评估也很重要。病变表面发红是指相较于病变周围黏膜而言, 病变部位的黏膜颜色泛红, 这往往与病变部位的血管结构更加丰富有关^[19]。但是, 一些早期的胃印戒细胞癌的病变表面往往呈现出褪色性的改变^[20], 所以在评估病变颜色时有必要结合病变周围黏膜的颜色进行判断。结节样表面是指病变表面存在不规则类似结节状的隆起。根据巴黎分型, 0-IIc 及 0-III 型病变被认为属于凹陷型病变。病变中央凹陷及结节样的表面被认为是病变进展的表

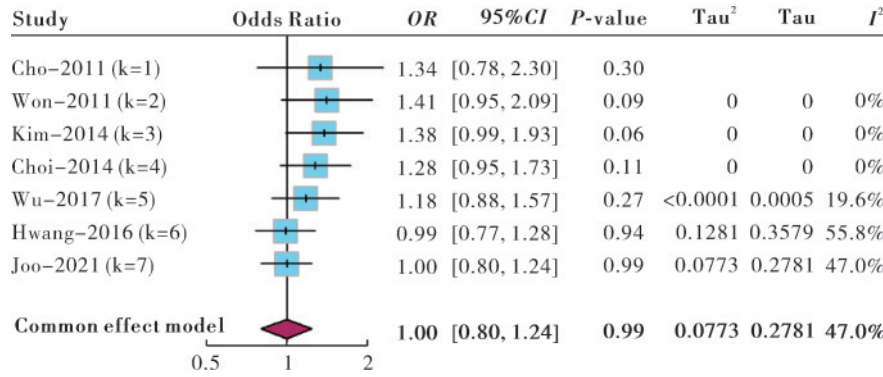


图8 幽门螺杆菌感染对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的meta分析

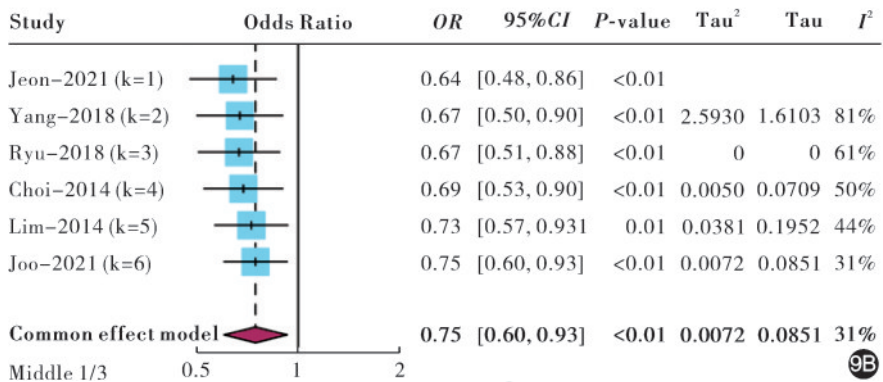
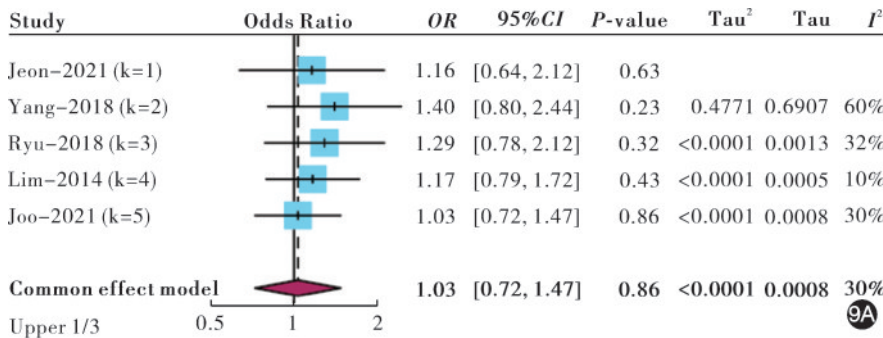


图9 病变位置对活检病理胃低级别上皮内瘤变内镜下切除术后病理升级影响的meta分析 10A:胃上1/3部位病变相较于胃下1/3部位病变的分析结果;10B:胃中1/3部位病变相较于胃下1/3部位病变的分析结果

现^[21],在分析凹陷型病变时剔除 Tsuji 等^[10]和 Kim 等^[17]的两项研究后,异质性大大减低,这两项研究并没有对病变的大体形态进行很细致的区分,并将凹陷型病变和平坦型病变一起纳入分析,可能造成异质性较大。但是,病变位置与术后病理升级背后的原因目前尚不清楚。我们认为位于胃的下1/3的病变更容易被发现,因此位于胃上1/3和中1/3的病变往往会被忽略掉,但未来需要进一步研究证明这一假设。而幽门螺杆菌感染与内镜下切除术后病理诊断升级的相关性也需要进一步的研究进行探究。大多数现有研究并没有明确说明幽门螺杆菌感染的诊断方法,同时幽门螺杆菌感染比例在各个研究中相

对较低,因此对研究结果造成了影响。

需要指出的是,内镜下活检的部位及数量往往也会对结果造成一定的影响。由于内镜下活检的面积较小,往往不能完全代表整块病变的病理类型。活检取材的部位和数量目前也没有绝对的标准方案。当前对病变取4块活检时,活检病理诊断与内镜黏膜下剥离术后病理诊断的符合率可达到79.1%^[22]。然而,过多的活检数量往往会造成黏膜下纤维化的产生,进而造成切除困难。因此,首次活检的部位及取材数量至关重要。

本研究存在的局限性主要在于:(1)由于研究数量有限,一些风险因素没有得到评估。多因素分析显示,吸烟是病变升级的一个风险因素。然而,大多数研究并不包括吸烟,因此我们无法对这一因素进行分析。溃疡的影响并不显著,这是因为溃疡后黏膜肌层会遭到破坏并形成纤维化,对病变浸润深度的判断往往会受到影响。(2)研究间异质性的来源并没有很好地被明确。我们认为异质性可能来源于活检部位和数量的差异。

但是,大多数研究并没有对活检的部位和数量展开详细的描述,因此我们无法将其纳入分析。(3)我们只纳入了英文发表的研究,因此可能存在选择偏倚。

此外,长期以来关于消化道早期癌症和癌前病变的诊断标准,日本和西方一直存在争议。维也纳标准是由西方和日本的病理学家和胃肠病学家共同制定的。根据日本标准,维也纳/世界卫生组织的3类病变可能被诊断为4或5类病变,对于这一类病变推荐进行内镜下切除^[23]。病理学医师在使用活检标本诊断低级别上皮内瘤变或低度异型增生时需要更加谨慎。在病变未被遗漏的情况下,

内镜医师需要关注病变的大小、表面形态等各方面因素,并在合适部位进行活检,以避免遗漏病变^[14]。

综上所述,通过本研究,我们发现术前病理诊断为胃低级别上皮内瘤变的病变中,病变表面发红、病变直径增加、结节样表面、凹陷型病变都是内镜下切除术后病理升级诊断的危险因素,位于胃中 1/3 部位的病变术后病理升级的风险相对较低。未来需要进一步的研究来评估幽门螺杆菌感染状态、背景黏膜状态和活检条件的影响。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王昉宁:研究设计,数据收集,统计分析,论文撰写;周姝彤:数据收集,统计分析;李鹏:论文修改,研究设计

参 考 文 献

- [1] Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages[J]. *Virchows Arch*, 2003, 442(2): 99-106. DOI: 10.1007/s00428-002-0680-3.
- [2] Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(8): 641-649. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.039.
- [3] Yang L, Jin P, Wang X, et al. Risk factors associated with histological upgrade of gastric low-grade dysplasia on pretreatment biopsy[J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(10):596-604. DOI: 10.1111/1751-2980.12669.
- [4] Joo JS, Park JH, Kim JS, et al. Risk factors for the histologic discrepancy of gastric adenomatous lesions and long-term outcome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(45): e27827. DOI: 10.1097/MD.00000000000027827.
- [5] Lim H, Jung HY, Park YS, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4): 1256-1262. DOI: 10.1007/s00464-013-3316-6.
- [6] Kim MK, Jang JY, Kim JW, 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. DOI: 10.1007/s10620-013-2805-8.
- [7] Zhu Y, Sun C, Wang K, et al. Great discrepancies between histological outcomes of forceps biopsy and endoscopic submucosal dissection: ESD shows its importance in diagnose of early gastric cancer and precancerous lesions[J]. *J Dig Dis*, 2014,15:171.
- [8] Hwang JW, Bae YS, Kang MS, et al. Predicting pre- and post-resectional histologic discrepancies in gastric low-grade dysplasia: A comparison of white-light and magnifying endoscopy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2): 394-402. DOI: 10.1111/jgh.13195.
- [9] Choi CW, Kim HW, Shin DH, 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. DOI: 10.1007/s10620-013-2874-8.
- [10] Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging helps determine the management of gastric adenomas[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(4): 414-418. DOI: 10.1007/s10120-011-0133-2.
- [11] Kang DH, Choi CW, Kim HW, et al. Predictors of upstage diagnosis after endoscopic resection of gastric low-grade dysplasia[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(6): 2732-2738. DOI: 10.1007/s00464-017-5971-5.
- [12] Wu S, Zhu X, Xiang L, et al. The diagnostic accuracy of conventional forceps biopsy compared to ESD[J]. *Open Med (Wars)*, 2017, 12:261-265. DOI: 10.1515/med-2017-0039.
- [13] Won CS, Cho MY, Kim HS, et al. Upgrade of lesions initially diagnosed as low-grade gastric dysplasia upon forceps biopsy following endoscopic resection[J]. *Gut Liver*, 2011, 5(2): 187-193. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.187.
- [14] Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, et al. Risk of high-grade dysplasia or carcinoma in gastric biopsy-proven low-grade dysplasia: an analysis using the Vienna classification[J]. *Endoscopy*, 2011, 43(6):465-471. DOI: 10.1055/s-0030-1256236.
- [15] Jeon JW, Kim SJ, Jang JY, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for low-grade dysplasia and high-grade dysplasia on gastric pretreatment biopsy: Korea ESD Study Group[J]. *Gut Liver*, 2021, 15(2): 225-231. DOI: 10.5009/gnl19275.
- [16] Kim HS, Kim JW, Park DH, et al. Features of gastric low-grade dysplasia at first biopsy showing advanced histology after endoscopic resection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(5):AB150.
- [17] Kim YJ, Park JC, Kim JH, 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. DOI: 10.1055/s-0030-1255524.
- [18] Ryu DG, Choi CW, Kang DH, et al. Pathologic outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(33): e11802. DOI: 10.1097/MD.00000000000011802.
- [19] Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading [J]. *Hum Pathol*, 1997, 28(2): 127-133. DOI: 10.1016/s0046-8177(97)90095-2.
- [20] Xu J, Zhu J, Lin L, et al. Endoscopic and clinicopathologic features of early gastric signet ring cell carcinoma ≤ 20 mm: a retrospective observational study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2023, 58(1):38-44. DOI: 10.1080/00365521.2022.2100227.
- [21] Park DI, Rhee PL, Kim JE, et al. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis[J]. *Endoscopy*, 2001, 33(6): 501-506. DOI: 10.1055/s-2001-15089.
- [22] Jeon HK, Ryu HY, Cho MY, et al. A randomized trial to determine the diagnostic accuracy of conventional vs. jumbo forceps biopsy of gastric epithelial neoplasias before endoscopic submucosal dissection; open-label study[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(4): 661-668. DOI: 10.1007/s10120-013-0322-2.
- [23] 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.