·论著·

胃黏膜低级别上皮内瘤变及早期胃癌活检病理与术后病理差异的危险因素分析

李风　项平　欧阳琪　徐富星　黄任翔　肖子理　季大年　周鋆　孙涛

【摘要】 **目的**　探讨胃黏膜低级别上皮内瘤变及早期胃癌活检病理与术后病理差异的危险因素。**方法**　回顾性分析行内镜黏膜下剥离术或手术切除，且术后病理诊断为低级别上皮内瘤变或早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）的 235 例患者资料，按活检病理与术后病理是否有显著差异分组，采用单因素和多因素分析探索病理结果发生显著差异的危险因素。**结果**　235 例患者中 33 例（14.0%）活检病理与术后病理差异显著。单因素分析结果提示，隆起型病变、病变表面不发红、病变不伴糜烂及溃疡、组织学类型为弥散型及活检块数与病理差异相关（$P<0.05$）。多因素分析结果提示活检块数少（$OR=0.574$，95%CI：0.363～0.908，$P=0.018$）是发生活检病理与术后病理差异的独立危险因素。**结论**　胃黏膜低级别上皮内瘤变及早期胃癌活检病理与术后病理不符的情况临床上较多见，多块活检能提高活检的准确性，降低病理不符情况的发生。

【关键词】 危险因素；　低级别上皮内瘤变；　早期胃癌；　病理差异

Risk factors of pathological discrepancy between biopsy and excisional specimen from gastric low-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancer

*Li Feng**, *Xiang Ping*, *Ouyang Qi*, *Xu Fuxing*, *Huang Renxiang*, *Xiao Zili*, *Ji Danian*, *Zhou Yun*, *Sun Tao*. * *Department of Endoscopy*, *Huadong Hospital Affiliated to Fudan University*, *Shanghai 200040*, *China*

Corresponding author: *Xiang Ping*, *Email*: *xiangping813@126.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the risk factors of pathological discrepancy between biopsy and excisional specimen from gastric low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) and early gastric cancer (EGC). **Methods**　A retrospective analysis was conducted on the data of 235 patients who underwent endoscopic submucosal dissection or surgical resection and diagnosed as LGIN or EGC (including high-grade intraepithelial neoplasia) by postoperative pathology. Patients were grouped by whether there was significant pathological discrepancy between biopsy and excisional specimen. Univariate and multivariate analyses were used to analyze the risk factors for significant pathological discrepancy. **Results**　Significant pathological discrepancy occurred in 33 cases (14.0%). Univariate analysis showed that protruding lesion, non-reddish surface, without erosion or ulcer, diffused pathological type and number of biopsy were related to the pathological discrepancy (all $P<0.05$). Multivariate analysis suggested that small number of biopsy blocks ($OR=0.574$, 95%CI: 0.363-0.908, $P=0.018$) was an independent risk factor for significant pathological discrepancy. **Conclusion**　The pathological discrepancy between biopsy and excisional specimen from gastric LGIN and EGC are common. Multiple biopsies can improve the accuracy of biopsy and reduce the occurrence of pathological discrepancy with excisional specimen.

【**Key words**】 Risk factors;　Low-grade intraepithelial neoplasia;　Early gastric cancer;　Pathological discrepancy

临床对于胃黏膜低级别上皮内瘤变和早期胃癌的诊断，术前依靠内镜下活检，术后依靠内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection, ESD）或手术病理[1]。早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）一旦确诊，临床多选择内镜下切除或手术。低

DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.05.008

作者单位：200040 上海，复旦大学附属华东医院消化内镜室（李风、项平、徐富星、黄任翔、肖子理、季大年、周鋆、孙涛），病理科（欧阳琪）

通信作者：项平，Email：xiangping813@126.com

级别上皮内瘤变选择随访还是治疗，目前仍有争议。选择治疗的理由之一是活检病理有时不能反映病变的实际情况，对胃黏膜上皮异型程度的低估可能会延误诊治，影响预后。本文旨在探讨胃黏膜低级别上皮内瘤变和早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）活检病理和术后病理差异的危险因素，指导临床，降低延迟诊治情况的发生。

资料与方法

一、研究资料

回顾性分析 2009 年 1 月至 2017 年 3 月在我院行 ESD 或外科手术切除，术后病理诊断为低级别上皮内瘤变或早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）的 235 例胃黏膜病变患者资料。记录：（1）患者相关因素：性别、年龄；（2）病变相关因素：病变部位、大小、形态、颜色、表面结构、有否糜烂溃疡、组织学类型；（3）操作相关因素：活检医师年资、活检块数；（4）病理相关因素：活检标本制片质量、术后标本制片质量、活检病理医师年资。

二、研究方法

1.操作过程：临床筛查发现胃黏膜病变，术前根据普通白光内镜表现结合活检病理判断病变性质和浸润深度。一般低级别上皮内瘤变首选 ESD 治疗，早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）根据患者全身情况及知情同意行 ESD 或手术切除。ESD 使用 Olympus GIFQ260J 内镜，相关附件包括注射针、Flush 刀、IT2 刀、Dual 刀、钛夹、一次性热活检钳等。外科手术包括腹腔镜手术和传统手术。本文旨在讨论病理结果前后不一致的原因，并不细究手术指征。

2.术后病理评估：活检、ESD 及手术标本均经 10%中性福尔马林固定 16～48 h，其中 ESD 及手术标本均经规范化取材[2-3]，常规脱水，石蜡包埋，4 μm厚切片，经 HE 染色，光镜观察，必要时辅以免疫组化染色。病理报告描述切缘情况、浸润深度、组织学类型和脉管浸润情况。组织学分型依据 2000 年世界卫生组织维也纳分类标准[4]，胃黏膜上皮内瘤变的诊断标准是仅有腺体结构改变和细胞学异型性，但未侵犯到固有层；早期胃癌的诊断标准是瘤变上皮明确侵犯固有层、黏膜肌层或黏膜下层。

3.病理显著差异的定义和分组方法：本研究中，病理显著差异是指术后病理诊断与术前活检病理诊断的差异会影响患者的治疗方法或临床决策（因之前的决策基于活检病理报告）。差异组：活检病理为低级别上皮内瘤变，术后病理为早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）。此类病变若不通过 ESD 或手术切除，有可能被低估从而选择随访。一致组：活检病理和术后病理相同或临床差异不显著，不会影响患者的治疗方法或临床决策，包括：① 活检和术后病理相同，都为低级别上皮内瘤变或早癌（包括高级别上皮内瘤变）；② 活检为高级别上皮内瘤变，术后病理为早癌（浸润至黏膜固有层及以下）。

三、统计分析

采用 SPSS 22.0 软件处理数据，单因素分析计数资料使用 χ^2 检验，计量资料使用配对 t 检验，取其中 $P<0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析，多因素分析结果采用 OR 值及其 95%CI 表示，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1.入组情况：235 例病灶中 92 例病灶通过 ESD 切除，143 例通过手术切除。其中一致组 202 例，差异组 33 例。一致组中活检病理和术后病理都为低级别上皮内瘤变的 34 例，都为高级别上皮内瘤变的 36 例，都为早期胃癌的 105 例，由高级别上皮内瘤变升级为早期胃癌的 27 例。差异组中由低级别上皮内瘤变升级为高级别上皮内瘤变的 18 例，由低级别上皮内瘤变升级为早期胃癌的 15 例。

2.单因素分析结果：单因素分析提示，病变形态为隆起型、病变表面不发红、病变不伴糜烂及溃疡、组织学类型为弥散型、活检块数与病理差异相关（$P<0.05$），见表 1。因术后病理标本信息全面，诊断相对较易，故术后病理医师年资未纳入统计。

3.多因素分析结果：将单因素分析中 $P<0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析；活检内镜医师年资单因素分析 $P=0.101$，处于临界值，亦纳入分析。结果显示，活检块数少是导致术后病理差异的独立危险因素（$P<0.05$），见表 2。

讨　论

虽然活检是胃黏膜低级别上皮内瘤变和早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）诊断的金标准，但内镜医师经常发现活检病理与术后病理不符。产生差异的原因可分为内镜方面因素和病理方面因素，内镜方面因素包括：（1）活检取材方式本身的局限

表 1　影响胃黏膜病变活检病理和术后病理一致性的单因素分析结果

因素	一致组（n=202）	差异组（n=33）	P 值
性别[例(%)]			0.179
男	123(60.9)	16(48.5)	
女	79(39.1)	17(51.5)	
年龄[例(%)]			0.373
<60 岁	58(28.7)	12(36.4)	
≥60 岁	144(71.3)	21(63.6)	
病变部位[例(%)]			0.666
胃窦	102(50.5)	18(54.5)	
胃底、胃体	100(49.5)	15(45.5)	
病变大体形态[例(%)]			0.020
隆起型	123(60.9)	27(81.8)	
平坦、凹陷型	79(39.1)	6(18.1)	
病变大小[例(%)]			0.757
<2 cm	116(57.4)	18(54.5)	
≥2 cm	86(42.6)	15(45.5)	
病变颜色[例(%)]			0.020
不发红	57(28.2)	16(48.5)	
发红	145(71.8)	17(51.5)	
病变表面结构[例(%)]			0.311
规则	85(42.1)	17(51.5)	
不规则	117(57.9)	16(48.5)	
糜烂及溃疡[例(%)]			0.011
无	99(49.0)	24(72.7)	
有	103(51.0)	9(27.3)	
组织学类型[例(%)]			0.039
肠型	159(78.7)	31(93.9)	
弥散型	43(21.3)	2(6.1)	
活检块数[$M(P_{25},P_{75})$]	2.0(2.0,4.0)	2.0(1.0,2.0)	0.000
活检内镜医师年资[例(%)]			0.101
低年资	110(54.5)	23(69.7)	
高年资	92(45.5)	10(30.3)	
活检标本制片质量[例(%)]			0.333
低质量	2(1.0)	1(3.0)	
高质量	200(99.0)	32(97.0)	
术后标本制片质量[例(%)]			0.142
低质量	1(0.5)	1(3.0)	
高质量	201(99.5)	32(97.0)	
活检病理医师年资[例(%)]			0.865
低年资	58(28.7)	9(27.3)	
高年资	144(71.3)	24(72.7)	

性。活检标本组织小，有文献报道，活检每次能取约 1.0 mg 的表层胃黏膜，难取到黏膜下层[2]。术后

表 2　影响胃黏膜病变活检病理和术后病理一致性的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	OR 值(95%CI)	P 值
病变形态	1.751(0.616~4.977)	0.293
病变颜色	0.769(0.329~1.793)	0.543
病变有否糜烂、溃疡	0.786(0.290~2.130)	0.636
组织学类型	1.818(0.380~8.700)	0.454
活检块数	0.574(0.363~0.908)	0.018
活检病理医师年资	0.914(0.385~2.170)	0.839

标本比活检标本能提供更多的信息，如脉管侵犯和组织均匀性只能通过术后标本来评估[5]。(2)病变的组织类型和生物学特性导致不容易取到病变。弥散型胃癌有上皮下生长的生物学特性，若取材表浅，也易造成差异。(3)内镜医师的年资。医师经验不足导致活检没有取到病变，或虽取到病变，但没有取到最严重的地方。本研究中病变的组织学类型、活检内镜医师年资与病理差异无显著相关。病理方面因素包括：(1)制片质量差，如脱水不充分，活检切面不正而引起干扰判断。(2)活检病理报告医师的年资、经验不足，导致活检病理报告和术后病理报告不一致[6]。病理医师在把握诊断标准时因活检标本小，可诊断组织较少，标准会比较严格、谨慎。对待 ESD 及切除标本，病变全面，组织包埋方向符合要求，可诊断组织充分，标准把握适宜。本研究中制片质量、活检病理医师年资与病理差异无显著相关。

在本研究中导致病理前后差异的因素，内镜方面占 87.9%(29/33)，病理方面占 12.1%(4/33)。内镜因素的 29 例中，22 例活检标本中可以发现切除标本中相似的病变，但没有取到最严重的部分(图 1~3)，其中 18 例没有取到低级别上皮内瘤变背景中同时存在的高级别上皮内瘤变，4 例没有取到低级别上皮内瘤变背景中同时存在的早期胃癌；另 7 例活检标本中不能发现切除标本中相似的病变(图 4~6)。病理因素的 4 例活检标本中皆可以发现切除标本中相似的病变，且取到了病变最严重的部分，但仍作出不一致的诊断(图 7~9)，其中 3 例活检示低级别上皮内瘤变，切除标本示高级别上皮内瘤变，因活检标本炎症较重，无法判断腺体改变是反应性还是肿瘤性，术后标本证实为肿瘤性；另 1 例活检标本示慢性非萎缩性胃炎，切除标本示早期胃癌且浸润至黏膜固有层，此例活检标本脱水不

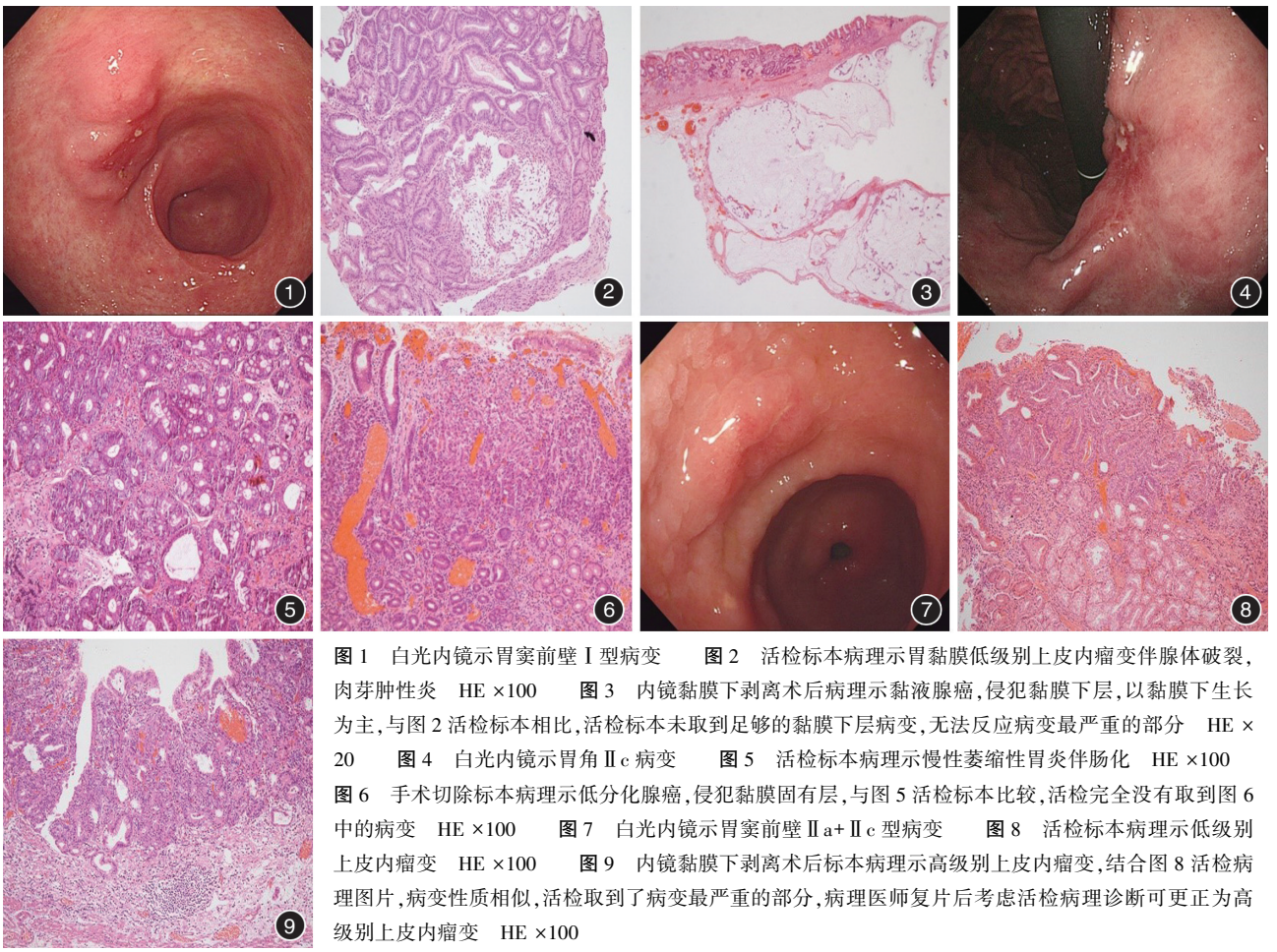


图 1　白光内镜示胃窦前壁Ⅰ型病变　**图 2**　活检标本病理示胃黏膜低级别上皮内瘤变伴腺体破裂，肉芽肿性炎　HE ×100　**图 3**　内镜黏膜下剥离术后病理示黏液腺癌，侵犯黏膜下层，以黏膜下生长为主，与图 2 活检标本相比，活检标本未取到足够的黏膜下层病变，无法反应病变最严重的部分　HE ×20　**图 4**　白光内镜示胃角Ⅱc 病变　**图 5**　活检标本病理示慢性萎缩性胃炎伴肠化　HE ×100　**图 6**　手术切除标本病理示低分化腺癌，侵犯黏膜固有层，与图 5 活检标本比较，活检完全没有取到图 6 中的病变　HE ×100　**图 7**　白光内镜示胃窦前壁Ⅱa+Ⅱc 型病变　**图 8**　活检标本病理示低级别上皮内瘤变　HE ×100　**图 9**　内镜黏膜下剥离术后标本病理示高级别上皮内瘤变，结合图 8 活检病理图片，病变性质相似，活检取到了病变最严重的部分，病理医师复片后考虑活检病理诊断可更正为高级别上皮内瘤变　HE ×100

佳，故未作出一致的诊断。

因此我们的结果提示，在活检中发现低级别上皮内瘤变，不能保证整个病变中没有早期胃癌（包括高级别上皮内瘤变）部分的存在。Lee 等[7]也报道了类似的情况，认为在涉及到临床决策时，凭活检诊断低级别上皮内瘤变并不完全可靠。一些早先的研究报告显示，对于直径<2 cm 的病变，也可能存在活检标本和内镜切除标本病理的显著差异，并建议所有活检为低级别上皮内瘤变的病例，不论大小都要内镜下切除，因为都有潜在恶变的可能[8-11]。本研究中，病变中位直径 1.5 cm（1.0～2.5 cm），与文献数据接近。

活检提示低级别上皮内瘤变在临床很常见，是胃腺癌的危险因素之一，但其自然演进过程仍未知，对其治疗也存在争议。维也纳分类推荐，临床对非侵袭性低级别瘤变可以内镜切除或者随访[12]，但没有提供具体的指南。选择随访的理由是低级别上皮内瘤变临床发展缓慢。然而，最近对于胃癌前病变的长期随访研究[13-15]对此观点产生了质疑。相比而言，多数研究直接比较活检结果和切除标本，认为仅凭活检可能不能作出正确的诊断，推荐行内镜下切除，既能精确诊断又能恰当治疗[16-18]。

我们的研究结果显示，活检块数少是活检病理和手术病理差异的独立危险因素。多块活检能减少活检病理和术后病理差异情况的发生，更多的组织能提供更多的信息。Lee 等[7]指出，对于新发现的低级别上皮内瘤变也推荐多块活检和密切随访，防止低估病变的严重程度，延误诊治。

本研究活检取材的病例来源于筛查，在普通白光内镜下完成，没有应用放大内镜、色素内镜和窄带成像技术。一些学者推荐对于胃黏膜病变采用放大内镜、色素内镜结合窄带成像技术行靶向活检，可观察判断病灶不同部位腺管开口、黏膜血管等细微结构，发现病变进展最突出的部分，有助于提高活检阳性率，且可避免过多活检[19-21]。对于筛查病例，我们建议有条件的单位应用新技术行靶向活检，能提高活检的准确性，若没有条件则推荐多块活检。

总之,对于大多数胃黏膜低级别上皮内瘤变或早期胃癌(包括高级别上皮内瘤变)的病变,活检能够明确病变的性质并指导后续治疗。但仍存在少部分病变由于种种原因活检病理并没有达到准确定性的目的,故探讨这部分病变活检病理与术后病理不一致的原因就显得尤为重要,也是本文意义所在。在做临床决策或治疗之前,医师必须告知患者存在术前无法确定评估胃黏膜上皮内瘤变程度的可能性[22]。经充分术前评估再行内镜下切除,可提供准确的病理诊断信息[21, 23]指导临床。

参 考 文 献

[1] Cheung DY, Park SH. How to interpret the pathological report before and after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. Clin Endosc, 2016, 49(4): 327-331. DOI: 10.5946/ce.2016.082.

[2] 中华人民共和国卫生部医政司.胃癌诊疗规范(2011 年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(5):62-71.

[3] 陈光勇, 黄受方, 石晓燕, 等. 内镜下胃黏膜切除标本病理学规范化检查的建议[J].中华病理学杂志,2014,43(5):344-347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.05.016.

[4] Hamilton SR, Aaltonen LA, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System[M]. Lyon: IARC Press, 2000.

[5] Pei Q, Wang L, Pan J, et al. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015,30(11):1566-1573. DOI: 10.1111/jgh.13014.

[6] 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.

[7] Lee CK, Chung IK, Lee SH, et al. Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia?[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010,25(9):1507-1513. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.006367.x.

[8] Yoon WJ, Lee DH, Jung YJ, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen[J]. World J Gastroenterol, 2006,12(25):4029-4032.

[9] Szalóki T, Tóth V, Németh I, et al. Endoscopic mucosal resection: not only therapeutic, but a diagnostic procedure for sessile gastric polyps[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008,23(4):551-555. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05247.x.

[10] Sung HY, Cheung DY, Cho SH, et al. Polyps in the gastrointestinal tract: discrepancy between endoscopic forceps biopsies and resected specimens[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009,21(2):190-195. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283140ebd.

[11] 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.

[12] Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia[J]. Gut, 2000,47(2):251-255.

[13] Rugge M, Cassaro M, Di MF, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia[J]. Gut, 2003, 52(8): 1111-1116.

[14] Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia[J]. Endoscopy, 2004,36(5):390-396. DOI: 10.1055/s-2004-814330.

[15] Park SY, Jeon SW, Jung MK, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008,20(10):966-970. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283013d58.

[16] Jung MK, Jeon SW, Park SY, et al. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation[J]. Surg Endosc, 2008, 22(12): 2705-2711. DOI: 10.1007/s00464-008-9875-2.

[17] Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with special reference to validation for curability criteria[J]. Endoscopy, 2009, 41(2): 118-122. DOI: 10.1055/s-0028-1119452.

[18] Yu CH, Jeon SW, Kim SK, et al. Endoscopic resection as a first therapy for gastric epithelial atypia: is it reasonable?[J]. Dig Dis Sci, 2014,59(12):3012-3020. DOI: 10.1007/s10620-014-3249-5.

[19] 王芳军, 汪娟, 赵可, 等. 放大结合窄带成像在上消化道内镜检查中指导靶向活检的价值[J].中华消化内镜杂志,2014,31(7):393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.07.007.

[20] Singh R, Hussain A, Loong CK. Narrow band imaging with magnification for the diagnosis of lesions in the upper gastrointestinal tract[J]. World J Gastrointest Endosc, 2013,5(12):584-589. DOI: 10.4253/wjge.v5.i12.584.

[21] Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study[J]. Gut, 2009, 58(3): 331-336. DOI: 10.1136/gut.2008.165381.

[22] Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia[J]. Korean J Intern Med, 2016,31(2):201-209. DOI: 10.3904/kjim.2016.021.

[23] 崔建芳, 杨爱明, 姚方, 等. 胃上皮内瘤变内镜活组织检查与内镜切除标本病理结果差异分析[J].中华消化内镜杂志,2017,34(1):30-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.01.006.

(收稿日期:2017-12-01)

(本文编辑:朱悦)