

· 综述 ·

胃黏膜低级别上皮内瘤变诊治的研究进展

邹龙 杨爱明

胃癌是全球发病率和死亡率较高的肿瘤,而以我国为主的东亚地区是胃癌的高发地区。胃癌在我国恶性肿瘤中的发生率和死亡率均居于第 2 位,仅次于肺癌^[1]。胃癌的预后与分期关系密切,进展期胃癌 5 年存活率不到 30%,而早期胃癌 5 年存活率可达到 90% 以上^[2-4]。故胃癌的早期诊断与早期治疗有着极为重要的意义。

胃黏膜上皮内瘤变是一种癌前病变,分为低级别上皮内瘤变(LGIN)和高级别上皮内瘤变(HGIN)。HGIN 具有较高的恶变及侵袭风险,需要内镜下局部治疗,这个观念已得到普遍共识。而 LGIN 的处理仍有争议,为此本研究对于胃黏膜 LGIN 诊断和处理的研究进展进行了综述。

一、LGIN 的基本概念

由于诊断标准及临床经验差异,以往欧美与日本病理学家对胃肠道上皮内肿瘤的诊断一致率较低。为建立统一的胃肠道上皮内肿瘤诊断标准,1998 年来自 12 个国家的 31 位病理学家共同制定了维也纳分类,2000 年对维也纳分类进行了修订,将胃肠道上皮内肿瘤分为 5 类(表 1)。以修订版维也纳分类为标准,欧美与日本对胃上皮肿瘤的诊断一致率由 37% 提高至 80%^[5]。其中,上皮内瘤变表示上皮浸润前的肿瘤性改变,包括细胞学及形态结构两方面的异常。细胞学的异常表现为细胞核不规则、深染,细胞核、质比增高,细胞核分裂活性增加等;形态结构的异常体现在正常的细胞极性消失、上皮细胞排列紊乱等。LGIN 的细胞学及结构异常局限于上皮的下半部,而 HGIN 的细胞学及结构异常累及上皮的上半部,甚至上皮全层。对于 HGIN(C4),修订版维也纳分类建议局部切除,但对于 LGIN(C3)的处理策略尚无定论。

二、LGIN 的病理认识分歧

幽门螺杆菌(*HP*)感染、非甾体类抗炎药等化学物质刺激的情况下,胃黏膜上皮细胞反应性增生。在这些上皮细胞未发育成熟时,可以有不典型增生的表现。这种细胞及腺体的病理改变与 LGIN 相类似,但并非肿瘤性病变。有时单纯依靠活检病理难以将反应性不典型增生与 LGIN 相鉴别,需要在去除刺激因素后进行随访,或取得更大范围组织进行病理学检查。

三、内镜下活检与切除的病理差异

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.019

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科

通信作者:杨爱明,Email: yangaiming@medmail.com.cn

表 1 胃肠道上皮内肿瘤的维也纳分类(修订版)

类别(Category)	处理
C1 无瘤变/异型增生	随访
C2 不明确的瘤变/异型增生	随访
C3 非侵袭性低级别瘤变(低级别腺瘤/异型增生)	随访/切除
C4 非侵袭性高级别瘤变	局部切除
4.1 高级别腺瘤/异型增生	
4.2 非侵袭性癌(原位癌)	
4.3 可疑侵袭性癌	
4.4 黏膜内癌	
C5 侵及黏膜下层或更深的癌	手术

病理是胃上皮病变诊断的金标准。然而,内镜活检病理可能与内镜切除病理或手术病理不相符。与活检诊断为胃癌的病变相比,活检诊断为胃黏膜上皮内瘤变的病变,这种病理差异发生率更高,分别为 25.6%、49.8%^[6]。内镜活检病理诊断为胃黏膜 LGIN,即 C3 类的病变,内镜切除后病理为 C1 类病变的发生率小于 5%,而病理升级为 C4 甚至 C5 类病变的发生率为 10.8%~42.2%^[6-13]。在一项纳入 16 个研究的荟萃分析中,共 3 033 处活检病理诊断为胃黏膜 LGIN 的病变,内镜切除后 25.0% (95%CI: 20.2%~29.8%) 的病变病理证实为胃黏膜 HGIN 或胃癌,二者发生率分别为 16.7% (95%CI: 12.8%~20.6%) 和 6.9% (95%CI: 4.2%~9.6%)^[14]。肿瘤具有非同质性,HGIN、癌变可能仅存在于病变的局部,或者与低级别瘤变混杂分布,而内镜活检取得的组织较小,只反映活检点的结果,难以反映病变整体情况,以及取材部位不准确等因素,是造成这种病理差异的主要原因。

四、胃黏膜 LGIN 的诊断

1. 普通白光内镜:普通白光内镜能够从整体评估病变性质,因此在胃黏膜病变的诊断方面,与活检病理相比有其优势。普通白光内镜下病变的大小、大体形态、颜色等特点,可以作为胃黏膜 HGIN、胃癌等病变的预测指标,而病变部位、是否有溃疡及糜烂、是否合并 *HP* 感染等因素则与最终诊断无明显相关性^[9]。较大的病变内镜切除病理证实是胃黏膜 HGIN、胃癌的风险更高。有研究表明,直径>2 cm 是内镜切除病理升级的独立危险因素,在病理升级的病变中占 55.5%~56.8%^[6,11-12];病变大小对病理升级产生显著影响的截点为 1.8 cm^[10];直径≥1 cm 内镜切除病理升级的风险即显著提高^[7-8,13]。病变凹陷也是切除病理升级的独立危险因素,

凹陷型病变在病理升级病变中占 32%~75.4%^[7,11-12]。病理升级的病变中表面红斑比例较高,占 37%~76.3%,差异有统计学意义^[6-7,9]。若存在上述多个危险因素,病理升级的概率明显提高,在多因素分析中 OR 值可高达 47.6(95%CI: 4.27~530.65)^[7]。也有研究表明,活检与切除病理不符与大体形态是否凹陷无关,而与表面是否为结节状有关^[8,10]。虽然白光内镜形态可作为胃黏膜病变的诊断依据,但仅通过白光内镜进行诊断仍是不充分的。

2.放大内镜:放大内镜结合窄带成像技术(ME-NBI)在早期胃癌的诊断中具有很高的价值。Yao 等^[15]建立的 VS 标准,可将早期胃癌与非癌性病变相鉴别,与白光内镜相比有更高的诊断价值。Miwa 等^[16]比较了普通白光内镜和 ME-NBI 在活检为 LGIN 的病变中的诊断价值,结果表明,虽然 ME-NBI 对隆起型和凹陷型病变诊断价值不同,但 ME-NBI 诊断的敏感度和特异度均高于白光内镜。ME-NBI 表现符合 VS 标准,是内镜活检诊断为 LGIN 的病变病理升级最有价值的预测因子,在多因素分析中的 OR 值可达到 42.46(95%CI: 17.16~105.04)^[17]。与上述白光内镜下的预测指标(如表面红斑)相比,VS 标准有更高的诊断敏感度(83.1%比 54.9%, $P=0.001$)、特异度(90.8%比 76.4%, $P<0.001$)及准确率(88.7%比 70.7%, $P<0.001$),而这种诊断优势对于直径 ≥ 1 cm 的病变意义更加显著^[18]。放大内镜可通过观察病变整体情况,协助诊断,同时也可以指导靶向活检,提高活检取材部位阳性率。

五、胃黏膜 LGIN 的处理

1.随访:长期随访研究结果表明,胃黏膜 LGIN 的组织学进展率较低。一项意大利的前瞻性研究对 90 例内镜活检诊断为胃黏膜 LGIN 的患者进行了平均 52 个月(16~206 个月)的随访,53.3%(48/90)自发缓解,31.1%(28/90)病变稳定^[19]。Yamada 等^[20]对 43 例患者进行了平均 6 年(3~18 年)的随访,97%(37/38)的 LGIN 维持稳定,仅 3%(1/38)的 LGIN 进展为原位癌;84%(32/38)的病变大小在随访过程中无肉眼可见变化,11%(4/38)的病变缩小,5%(2/38)的病变增大,其增长速度约为每年 1 mm。这些结果表明,胃黏膜 LGIN 的恶变率较低,部分甚至可以逆转。因此,胃黏膜 LGIN 可以随访,随访问期可计划为 1 年。但如上文所述,通过普通白光内镜及活检病理诊断准确率有限,随着内镜技术的发展,希望日后利用准确率更高的内镜技术进行这方面研究。

HP 感染引起的反应性增生可出现类似于 LGIN 的病理改变。根治 HP 感染后,随着活动期胃炎的消退,不典型增生的病理表现也能够得到改善甚至逆转^[21]。HP 感染会增加病变进展为胃癌的风险。一项纳入 1 476 例 HP 感染者的研究中,根治 HP 后,1.5%(6/404)在平均 3 年的随访时间中进展为胃癌,未治疗的患者进展为胃癌的比例达 4.3%(13/304),差异具有统计学意义($P=0.032$)^[22]。因此,对于诊断为 LGIN 且有 HP 感染的患者,应在根治 HP 后随访,一方面通过治疗活动期胃炎将反应性不典型增生与 LGIN 相

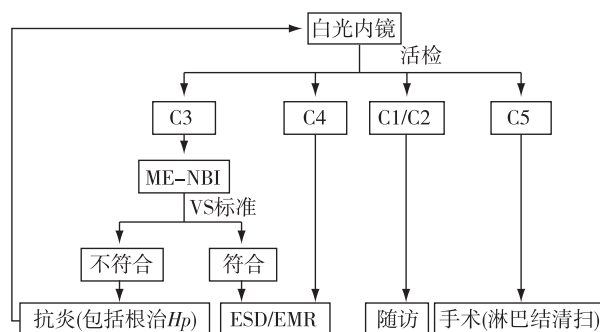
鉴别,另一方面可降低病变发展为胃癌的风险^[21]。

2.内镜下切除:虽然胃黏膜 LGIN 的恶变率较低,但仍有研究发现 15.5%~26.9%的病变在长时间随访过程中进展为 HGIN、早期胃癌,甚至进展期胃癌,早期治疗可作为预防胃癌的手段^[19,23]。而且,如上文所述,内镜下活检难得出完全准确的病理诊断。尤其对于具有病理升级危险因素的病变,内镜下切除亦可以作为一种诊断手段,提高诊断的准确率。

内镜下切除的方式主要包括 EMR 和 ESD。内镜下切除是一种创伤性较小的治疗手段,然而,也偶有穿孔、出血等并发症发生。Park 等^[24]对 158 例直径 ≤ 2 cm 胃黏膜 LGIN 进行 EMR,整块切除率和完全切除率分别为 91.1%和 90.5%,出血和穿孔的发生率均为 1.3%,局部复发率为 2.2%。与 EMR 相比,ESD 可应用于直径更大的病变,其整块切除率和完全切除率亦可达到 90%以上,而出血、穿孔等操作相关并发症的发生在 5%以下^[25-26]。

六、结论

维也纳分类标准(修订版)提高了胃肠道上皮肿瘤诊断一致性,指导不同类别上皮内瘤变的治疗。但对于 LGIN 的诊治目前仍无定论。单纯依靠普通白光内镜及内镜活检病理诊断胃黏膜 LGIN 准确率较低,HP 感染等因素引起反应性增生可出现类似于 LGIN 的病理改变;内镜活检病理诊断的 LGIN 也可能是漏诊的早期胃癌。ME-NBI 的 VS 标准对早期胃癌诊断的准确率与特异度较高,能够更好地将胃黏膜 LGIN 与早期胃癌进行鉴别,并且可以指导靶向活检。因此,对于活检诊断为胃黏膜 LGIN 的病变,尤其对于有直径大、表面红斑、表面凹陷等内镜特征的病变,应进一步行放大内镜检查。若符合 VS 标准,高度提示为恶性病变,可通过内镜下切除达到诊断与治疗的双重目的。否则,可以在根治 HP 等抗炎治疗后,对病变进行密切的随访。流程如图 1。



注:ME-NBI 为放大内镜结合窄带成像技术;活检参照胃肠道上皮内肿瘤的维也纳分类(修订版)

图 1 胃黏膜低级别上皮内瘤变的诊治流程

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

- [2] Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28):3507-3515. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.8028.
- [3] Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, et al. Survival rates in T1 and T2 gastric cancer: A Western report [J]. J Surg Oncol, 2016, 114(5):602-606. DOI: 10.1002/jso.24382.
- [4] Tanabe S, Hirabayashi S, Oda I, et al. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013 [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(5):834-842. DOI: 10.1007/s10120-017-0699-4.
- [5] Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists [J]. J Gastroenterol, 2001, 36(7):445-456.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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. DOI: 10.1007/s00464-015-4534-x.
- [12] Kasuga A, Yamamoto Y, Fujisaki J, et al. Clinical characterization of gastric lesions initially diagnosed as low-grade adenomas on forceps biopsy [J]. Dig Endosc, 2012, 24(5):331-338. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01238.x.
- [13] Min BH, Kim KM, Kim ER, et al. Endoscopic and histopathological characteristics suggesting the presence of gastric mucosal high grade neoplasia foci in cases initially diagnosed as gastric mucosal low grade neoplasia by forceps biopsy in Korea [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(1):17-24. DOI: 10.1007/s00535-010-0289-2.
- [14] Zhao G, Xue M, Hu Y, et al. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A Meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132699. DOI: 10.1371/journal.pone.0132699.
- [15] Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer [J]. Endoscopy, 2009, 41(5):462-467. DOI: 10.1055/s-0029-1214594.
- [16] Miwa K, Doyama H, Ito R, et al. Can magnifying endoscopy with narrow band imaging be useful for low grade adenomas in preoperative biopsy specimens? [J]. Gastric Cancer, 2012, 15(2):170-178. DOI: 10.1007/s10120-011-0093-6.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Rugge M, Cassaro M, Di MF, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia [J]. Gut, 2003, 52(8):1111-1116.
- [20] 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.
- [21] Suzuki S, Gotoda T, Suzuki H, et al. Morphologic and histologic changes in gastric adenomas after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term prospective analysis [J]. Helicobacter, 2015, 20(6):431-437. DOI: 10.1111/hel.12218.
- [22] Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(3):279-283. DOI: 10.1097/01.mcg.0000248006.80699.7f.
- [23] 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.
- [24] Park SM, Kim JS, Ji JS, et al. Efficacy of endoscopic mucosal resections for the management of small gastric adenomas with low-grade dysplasia [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(9):1175-1182. DOI: 10.3109/00365521.2015.1045023.
- [25] Sugimoto T, Okamoto M, Mitsuno Y, et al. Endoscopic submucosal dissection is an effective and safe therapy for early gastric neoplasms: a multicenter feasible study [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(2):124-129. DOI: 10.1097/MCG.0b013e32822f3988.
- [26] Akasaka T, Nishida T, Tsutsui S, et al. Short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasm: multicenter survey by Osaka University ESD study group [J]. Dig Endosc, 2011, 23(1):73-77. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01062.x.

(收稿日期:2018-02-09)

(本文编辑:顾文景)