



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.022

· 继续教育园地 ·

胃黏膜低级别上皮内瘤变的诊疗进展

兰 册 孙泽群

[摘要] 胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤,胃黏膜低级别上皮内瘤变(LGIN)是胃癌前病变,有进展为胃癌的潜在风险。内镜活检病理是其诊断的金标准,研究发现内镜活检与内镜下黏膜切除病理之间存在较大差异,使得 LGIN 不能得到最佳的临床处理。目前对 LGIN 自然史的研究较少,且现有研究结论差异较大,对 LGIN 的临床管理带来一定困扰。对于 LGIN 的治疗,不同研究的意见不同,国内外尚无指南给出明确的建议。

[关键词] 胃; 上皮内瘤变; 诊断; 自然史; 治疗

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤,全球新近的癌症调查数据发现胃癌的新发和死亡人数分别位居全部恶性肿瘤的第 6 位和第 3 位^[1]。不典型增生属于癌前病变,与胃癌的发生密切相关。2000 年,WHO 消化系统肿瘤新分类引入了上皮内瘤变的概念,将胃黏膜上皮内瘤变根据细胞及结构异型性程度分为低级别上皮内瘤变(LGIN)和高级别上皮内瘤变(HGIN),其中 LGIN 相当于轻中度不典型增生,HGIN 相当于重度不典型增生和原位癌。由于 HGIN 多与癌共存,或在短时间内可进展为癌,一般建议对其行积极的内镜下治疗或手术治疗。内镜活检病理是胃黏膜 LGIN 诊断的金标准,但许多研究表明,内镜活检与内镜下黏膜切除术后病理学检查之间存在较大差异。对于 LGIN 的治疗,由于在诊断、自然史等方面研究的缺乏和研究结论的差异性,有学者建议进行内镜随访,有学者建议行积极内镜下治疗,但国内外目前尚无指南给出明确的意见。

一、胃黏膜 LGIN 的诊断

内镜活检是胃癌前病变最重要的诊断工具^[2],但这种方法得到的组织标本并不能代表整个病变组织,约 1/4 活检证实的 LGIN 在内镜切除术后升级为 HGIN 或原位癌,甚至黏膜内癌^[3]。Kang 等^[4]对 1 006 例活检证实的胃黏膜 LGIN 患者进行研究,行内镜黏膜下剥离术(ESD)后病理升级的患者占 12.1%;病灶直径 ≥ 1 cm、表面红斑、表面结节、凹陷型病灶是术后发生病理升级的危险因素,所含危险因素越多,术后发生病理升级的危险性越高。Ryu 等^[5]研究发现 1 094 例内镜活检诊断的胃黏膜 LGIN 在 ESD 术后有 12.2% 的病变发生病理升级,其中升级为早期胃癌的占 6.0%,病灶中央凹陷、表面结节、表面发红是发生病理升级的危险因素。

目前认为导致内镜切除术后发生病理升级的原因包括:(1)在不典型增生病变的背景下存在局灶性癌前病变,病灶大小,以至于内镜活检难以发现。因此,内镜活检时取样误差是

导致发生病理差异的主要因素,采取恰当的活检取样非常重要。有研究表明,在内镜切除术前,内镜取 1 个活检标本时诊断准确率达 65.7%~70.8%,取 4 个活检标本时诊断准确率增至 79.1%~83.1%^[6]。然而,对于胃浅表性病变,特别是一些小的病变,反复内镜活检可能导致黏膜下纤维化,会对后期的内镜切除术产生影响。有研究表明,第 1 次内镜活检对微小胃癌的诊断率达 92.3%,第 2 次活检的诊断率 $< 63.6\%$ ^[7]。因此,对胃黏膜病变进行细致的首次活检对明确诊断至关重要,因为活检导致的出血可能掩盖病变,对后续活检产生影响。也有学者指出可通过大块活检提高诊断准确性,但研究发现采取大块活检并未提高诊断准确性^[6]。因此对有上述术后病理升级危险因素(病灶大、表面发红、溃疡、凹陷性病灶)的病变进行目标活检非常重要。(2)有些病灶的病变位置较深,而内镜取活检通常只能取到黏膜上皮层、黏膜固有层,而深层病灶无法取到。这种情况可以选择大杯口活检钳,增加取材的准确性。(3)病变部位也会影响胃癌的检出率,通常胃贲门或胃体,尤其是胃体胃小弯侧或后壁的早期胃癌易被忽略。通常这些部位的病变难以被观察到,取材困难。这一方面要求内镜医生在检查时不能撤镜太快,要仔细观察病变组织,另一方面要求内镜医生尽量避免镜罩本身的遮挡,在镜罩翻转时应从两面观察。(4)Hosokawa 等^[8]研究发现上消化道内镜操作经验 < 10 年的内镜医生对胃癌的漏诊率达 32.4%,而内镜操作经验 ≥ 10 年的医生对胃癌的漏诊率仅为 19.5%。因此,加强内镜下诊断的培训是医师的当务之急。有条件的内镜中心还可结合其他辅助方法,如染色内镜、超声内镜、自体荧光内镜、窄光谱成像等,指导内镜活检部位、范围,从而确保内镜下活检取材的准确性及提高活检阳性率。

与内镜切除术后发生病理升级相反,有研究发现活检诊断的胃黏膜 LGIN 在内镜切除术后病理降级率为 0.8%~4.5%^[9]。内镜切除后病理降级的原因可能是小的病灶可能在内镜活检时被完整切除,甚至可能不在制备的组织切片中,或切除的是其他部位。急性感染诱导的组织再生有时被误认为不典型增生,可能是内镜切除术后发生病理降级的另一原因。

二、胃黏膜 LGIN 自然史

上皮内瘤变作为癌前病变有进展为恶性肿瘤的潜能。因此预测其进展为恶性肿瘤的危险因素显得尤为重要。de Vries^[10] 等对 7 677 例 LGIN 患者进行研究,发现在 5 年的随访过程中每年有 0.6% 患者进展为胃癌,并发现男性及年龄是疾病进展的危险因素,其中年龄越大者恶变风险越高。国内有研究对 283 例 LGIN 患者进行平均 19 个月的随访,最终有 8.1% 患者病变进展,总癌变率为 1.8%;饮酒、消化道肿瘤家族史、病变部位、内镜下表现是 LGIN 病变进展的危险因素^[11]。对胃黏膜 LGIN 自然病史展开的长期随访研究较少,且已存在的研究结论差异较大。考虑导致这种差异的因素主要如下:(1)西方和日本学者对早期胃癌的诊断标准不一样,西方学者用不典型增生描述上皮细胞肿瘤性改变,认为必须有明确的浸润征象才能诊断为癌,浸润是诊断癌的前提。日本学者认为腺体结构和细胞形态达到一定严重程度,不管有无间质浸润都诊断为癌,很多西方学者诊断的不典型增生按日本标准都考虑诊断为腺癌。(2)病理医生之间存在诊断偏差,不同病理医师对同一病变的诊断可能存在较大差异,同一病理医师在不同时间对同一病变的诊断也存在偏差。其他原因包括活检与内镜切除标本之间存在诊断差异、恶变率的变异等。无论上述研究差异如何,部分 LGIN 有癌变潜力,需要我们采取更加积极的治疗措施,以改善预后。

三、胃黏膜 LGIN 的治疗

对 LGIN 的治疗目前仍存在分歧,既可采取内镜随访,也可采取积极的内镜下治疗。

1. 内镜随访:LGIN 的逆转空间大,恶性转化率相对低,且采取内镜治疗可致相关并发症而增加费用,因此,通常对内镜活检初次证实的 LGIN 患者采取内镜随访观察。日本和韩国胃癌的发病率虽然较高,但大规模内镜筛查时胃癌死亡率较低,充分说明内镜随访的必要性^[12]。临床可对不存在术后发生病理升级或进展危险因素的胃黏膜 LGIN 进行内镜随访。目前研究对随访间隔时间的建议尚不一致,应据患者年龄、家族史等临床特点、内镜检查特点及病理学检查特点制定合理随访方案。

2. 内镜下治疗:活检证实的 LGIN 并不能完全排除实际病变是更高级别病变的可能,而且部分 LGIN 有癌变潜力,故我们建议对有术后发生病理升级或进展危险因素特别是有多个危险因素的患者进行积极的内镜下治疗。内镜下黏膜切除术(EMR)、ESD 是目前临床最常用的内镜下治疗技术^[13-14]。这两种治疗方法均可将病变黏膜完整切除。EMR 技术相对简单,对操作者的要求较低,出血、穿孔等并发症发生率与 EMD 相比相对较低,EMR 的一个主要限制是对直径 >2 cm 的病灶不能完全切除,故 EMR 通常用于直径 <2 cm 病灶切除治疗。ESD 可对直径 >2 cm 的病变黏膜进行完整剥离,与 EMR 相比,ESD 的整块切除率和治愈性切除率更高,并可降低局部复发率,但术后并发症发生风险也高^[15]。出血是内镜下切除术(EMR、ESD)最常见的并发症。一项纳入 62 例前瞻性研究的 Meta 分析结果发现,ESD 术后有 5.1% 的患者发生出血,病灶直径 >2 cm、手术时间长、病灶溃疡、病灶位于胃小弯是发生术后出血最常见的

危险因素^[16]。赫晓磊等^[17] 研究发现,ESD 术后出血的危险因素为病变位于胃窦大弯侧,建议在此部位进行 ESD 术时应认真仔细,并做好术后创面处理,以降低出血风险。穿孔是内镜切除另一常见并发症,ESD 的穿孔发生率较 EMR 高。研究表明 ESD 术中穿孔的发生率为 1.0%~5.2%^[18]。穿孔发生的危险因素与出血相类似,包括病灶直径 >2 cm、手术时间长等。

四、结语

LGIN 的发现和诊断准确性随着内镜技术的发展而不断提高,但内镜活检病理与术后病理仍存在较大差异,从而要求我们采取措施进一步提高对 LGIN 的诊断准确性。部分 LGIN 有恶变潜能,需展开进一步研究提高对 LGIN 的认识,以制定更加合理的临床管理方案。对于 LGIN 的治疗,我们认为可对不存在病理升级或进展危险因素的患者进行内镜随访,对有相应危险因素,特别是多个危险因素患者进行积极的内镜下治疗。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 曹阳, 杨卓, 刘传宏, 等. 经内镜黏膜下不同术式治疗贲门周围黏膜下肿瘤疗效分析[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(2):149-151.
- [3] Zou L, Jiang Q, Guo T, et al. Endoscopic characteristics in predicting prognosis of biopsy-diagnosed gastric low-grade intraepithelial neoplasia [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(1):26-35.
- [4] 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.
- [5] Ryu DG, Choi CW, Kang DH, et al. Pathologic outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasia (Article) [J]. Medicine (United States), 2018, 97(33):e1802.
- [6] 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.
- [7] Iishi H, Tatsuta M, Okuda S, Okuda S. Endoscopic diagnosis of minute gastric cancer of less than 5 mm in diameter [J]. Cancer, 1985, 56(3):655-659.
- [8] Hosokawa O, Hattori M, Douden K, et al. Difference in accuracy between gastroscopy and colonoscopy for detection of cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(74):442-444.
- [9] Maekawa A, Kato M, Nakamura T, et al. Incidence of gastric adenocarcinoma among lesions diagnosed as low-grade adenoma/dysplasia on endoscopic biopsy: A multicenter, prospective, observational study [J]. Dig Endosc, 2018, 30(2):228-235.
- [10] de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. Gastroenterology, 2008, 134(4):945-952.
- [11] 缪子庭. 胃黏膜低级别上皮内瘤变患者的随访转归及相关影响因素分析[D]. 扬州:扬州大学, 2023.
- [12] Kim JW, Jang JY. Optimal management of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia [J]. World J Gastrointest Endosc, 2015, 7(4):396-402.
- [13] 贾冬梅, 邵元军, 童强, 等. 同步内镜黏膜下剥离术治疗多病灶早期食管癌及癌前病变的疗效及安全性 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(7):491-492.
- [14] 庄坤, 原姗姗, 闫媛, 等. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术与传统内镜下全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤的效果和安全性比较 [J]. 中国医药, 2022, 17(5):692-695.
- [15] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition) [J]. Dig Endosc, 2021, 33(1):4-20.
- [16] Libânio D, Costa MN, Pimentel-Nunes P, et al. Risk factors for bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(4):572-586.
- [17] 赫晓磊, 郭沁, 黄晓玲, 等. 胃镜黏膜下剥离术患者术后出血的危险因素分析 [J]. 临床内科杂志, 2017, 34(2):82-83.
- [18] Yumemi T, Yoshii S, Yamakawa T, et al. Red blood cell distribution width as a novel marker for predicting bleeding after endoscopic resection for early gastric cancer [J]. Den Open, 2023, 3(1):e123.

(收稿日期:2022-10-11)

(本文编辑:高婷)