

DOI: 10.12235/E20220066

文章编号: 1007-1989 (2022) 11-0048-09

论 著

内镜下不同方法治疗直肠神经内分泌肿瘤的 疗效分析*

曹友红¹, 庄端明¹, 邢一鸣¹, 马亦旻¹, 顾磊¹, 唐月华¹, 丁松¹, 徐桂芳²

(1. 南京大学附属鼓楼医院高淳分院 消化科, 江苏 南京 211300;

2. 南京大学附属鼓楼医院 消化科, 江苏 南京 210008)

摘要: **目的** 探讨内镜下不同方法治疗直肠神经内分泌肿瘤(NEN)的疗效。**方法** 回顾性分析2014年1月—2020年1月该院86例经肠镜白光及活检病理判断为直肠NEN患者的临床资料。其中, 23例采用内镜下黏膜切除术(EMR), 49例采用内镜黏膜下剥离术(ESD), 14例采用内镜全层切除术(EFR); 记录并评估3组患者病灶大小、切除面积、术前超声深度、手术时间、病灶切除大小、住院时间、一次性整块切除率、一次性R0切除率、侧切缘及基底切缘阳性率、并发出血、穿孔发生率和3年生存率等情况。**结果** EMR组、ESD组及EFR组病变切除面积中位数分别为100.00、240.00及320.00 mm², 呈明显递增趋势($P < 0.05$); 手术时间分别为(20.04±6.44)、(46.35±8.76)和(54.21±7.65) min, 明显延长($P < 0.05$); 术后住院时间分别为(2.17±0.42)、(4.40±0.90)和(5.07±0.68) d, 明显增加($P < 0.05$)。而病变R0切除率、血管浸润率、淋巴管浸润率、神经侵犯率、垂直切缘阳性率、CD56表达率、嗜铬粒蛋白A(CgA)表达率和术后并发症发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于位于直肠的、无淋巴结转移的、直径小于10 mm的直肠NEN, 可通过EMR、ESD及EFR安全切除。其中, EMR相对简单, 手术时间明显短于ESD及EFR; EFR具有较高的整体切除率和组织学切除率, 可能优于传统的EMR及ESD, 但手术时间明显长于ESD和EMR, 3种方法在R0切除率、术后并发症发生率及生存率上并无较大区别。

关键词: 神经内分泌肿瘤; 内镜下黏膜切除术(EMR); 内镜黏膜下剥离术(ESD); 内镜全层切除术(EFR)

中图分类号: R735.37

Efficacy analysis of different endoscopic treatments for rectal neuroendocrine neoplasms*

You-hong Cao¹, Duan-ming Zhuang¹, Yi-ming Xing¹, Yi-min Ma¹, Lei Gu¹,
Yue-hua Tang¹, Song Ding¹, Gui-fang Xu²

(1. Department of Gastroenterology, Gaochun Branch, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 211300, China; 2. Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of rectal neuroendocrine neoplasm (NEN) under different endoscopy surgeries. **Methods** From January 2014 to January 2020, 86 patients diagnosed as rectal NEN by white

收稿日期: 2022-02-06

* 基金项目: 江苏卫生健康职业学院校级科研项目 (No: JKC202007)

[通信作者] 徐桂芳, E-mail: 13852293376@163.com

light enteroscopy and pathological biopsy were collected for retrospective clinical analysis. Among them, 23 patients were resected by endoscopic mucosal resection (EMR), 49 patients by endoscopic submucosal dissection (ESD), and 14 patients by endoscopic full thickness resection (EFR). The size of lesion, resection area, preoperative ultrasound depth, duration of surgery, resection size of lesion, length of hospital stay, one-time lump-resection rate, one-time R0 complete resection rate, positive rate of lateral resection margin and basal resection margin, incidence of concurrent bleeding and perforation, and 3-year survival rate were recorded and evaluated in 3 groups. **Results** The lesion resection area of EMR group, ESD group and EFR group (100.00 mm^2 , 240.00 mm^2 and 320.00 mm^2 , $P < 0.05$) significantly increased. Operation time [$(20.04 \pm 6.44) \text{ min}$, $(46.35 \pm 8.76) \text{ min}$ and $(54.21 \pm 7.65) \text{ min}$, $P < 0.05$] significantly increased. The postoperative hospital stay [$(2.17 \pm 0.42) \text{ d}$, $(4.40 \pm 0.90) \text{ d}$ and $(5.07 \pm 0.68) \text{ d}$, $P < 0.05$] significantly increased. However, there were no significant differences in R0 resection, vascular infiltration, lymphatic infiltration, nerve invasion, vertical resection margin, CD56 expression, CgA expression and postoperative complications ($P > 0.05$). **Conclusion** For NEN patients with no lymph node metastasis less than 10 mm in diameter located in rectum, it can be safely resected by endoscopy. The resection methods can be EMR, ESD and EFR. EMR is relatively simple, and the operation time and postoperative hospital stay are significantly shorter than ESD and EFR. EFR has a successful overall resection and histological resection rate, which may be superior to traditional EMR and ESD, but the operation time and postoperative hospital stay are significantly higher than ESD and EMR. However, there is no significant difference in the curative resection (R0 resection), postoperative complications and follow-up survival rate among the three methods.

Keywords: neuroendocrine neoplasm; endoscopic mucosal resection (EMR); endoscopic submucosal dissection (ESD); endoscopic full thickness resection (EFR)

直肠神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 为分布于直肠神经内分泌细胞的少见肿瘤。直肠 NEN 较为罕见^[1], 其发病率约为 0.17%^[2]。结直肠、小肠、胃及胰腺部的 NEN 占全身的 2/3^[3]。传统上, 直肠 NEN 根据分化程度分为: 分化良好的直肠神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和分化较差的直肠神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)^[4]。由于直肠 NEN 的高度异质性和不确定性, 给临床诊治带来了困惑。本研究回顾性分析了内镜下 3 种不同手术方法治疗直肠 NEN 的 R0 切除率、安全性及生存情况, 探讨 3 种手术方式的优缺点, 以及临床采取何种方式更简便和高效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 1 月—2020 年 1 月南京鼓楼医院高淳分院消化科 86 例经肠镜白光及活检病理判断为直肠 NEN 的患者的临床资料, 根据不同手术方式, 将患者分为内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 组 (EMR 组, $n = 23$)、内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 组 (ESD 组, $n = 49$) 和内镜全层切除术 (endoscopic full

thickness resection, EFR) 组 (EFR 组, $n = 14$)。86 例患者中, 男 49 例, 女 37 例, 年龄 27 ~ 74 岁, 平均 (52.16 ± 11.07) 岁。3 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

本研究通过本院医学伦理委员会的审查。纳入标准: 病变位于直肠; 内镜治疗前行胸腹部 CT 检查, 确保无淋巴结及远处转移者; 患者均知情同意并签署同意书。排除标准: 有内镜下治疗绝对禁忌证的患者; 长期服用抗凝药物, 且未进行提前干预者; 有严重的基础疾病及心肺功能异常者。

1.2 器材

Olympus CV-290 主机、CF-HQ 290、GIF-Q 260J 治疗镜、尼龙圈和透明帽, 一次性使用高频电刀 (南微医学“黄金”刀), 波士顿科学注射针及圈套器、注水和热活检钳, ERBE 高频电外科工作站 (VIO300S), Olympus CO₂ 气泵, 西甲硅油乳剂 (德国柏林化学股份有限公司), 和谐夹 (南微医学科技股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 术前处理 由 2 名熟练掌握 ESD 操作技巧, 经验丰富的副主任医师及其以上级别者完成操作。3 组患者术前均行血小板、凝血常规、胸腹部增强 CT

表 1 3组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data among the three groups

组别	性别 例(%)		年龄/岁	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)
	男	女			
EMR组(<i>n</i> = 23)	16(69.6)	7(30.4)	50.43±9.69	7(30.4)	4(17.4)
ESD组(<i>n</i> = 49)	27(55.1)	22(44.9)	52.82±11.54	20(40.8)	17(34.7)
EFR组(<i>n</i> = 14)	6(42.9)	8(57.1)	52.71±11.97	4(28.6)	4(28.6)
χ^2/F 值	2.70		0.38 [†]	1.14	2.28
<i>P</i> 值	0.260		0.687	0.566	0.321

注：[†]为*F*值

和肠镜及超声内镜等检查，初步确定病灶的部位、大小、色泽、浸润深度和病变范围等。

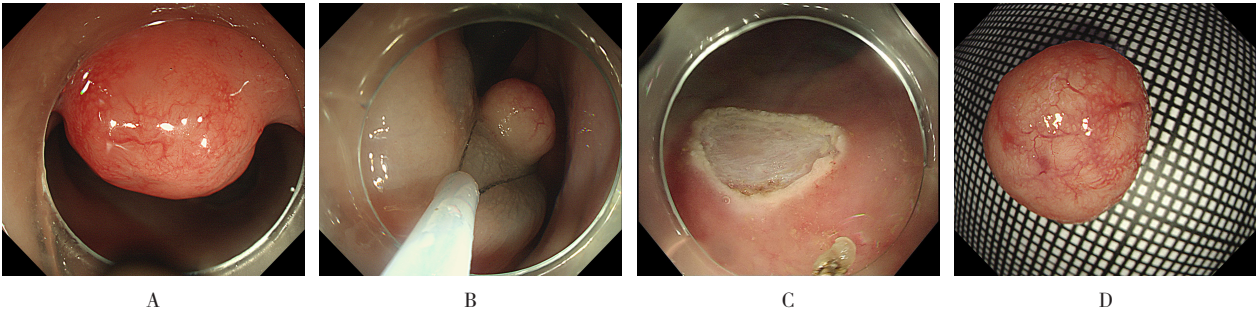
1.3.2 EMR 在病变处黏膜下注射生理盐水+肾上腺素，抬高病变组织，使黏膜层和固有肌层分离，使用圈套器圈套病变后，行高频电刀通电切除。见图1。

1.3.3 ESD 完成病灶边缘标记、黏膜下注射、切开边缘、剥离病变、止血和部分钛夹封闭创面等步

骤，最后切除病变组织。见图2。

1.3.4 EFR 完成病灶边缘标记、黏膜下注射、切开边缘步骤，再连同消化道管壁全层一并切除，最后切除病变组织，创面止血后，尼龙圈联合钛夹封闭创面或直接钛夹封闭创面。见图3。

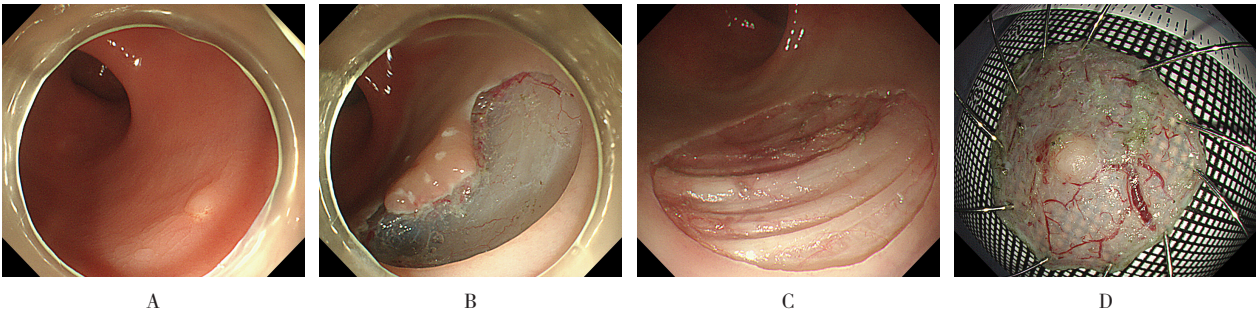
1.3.5 标本处理 3种手术方式取出离体标本后展开平，使用“大头针”反面或正面平铺固定于平面泡沫上。



A: 直肠NEN病变; B: 圈套器套切; C: 术后创面; D: 切除后离体标本

图1 EMR过程

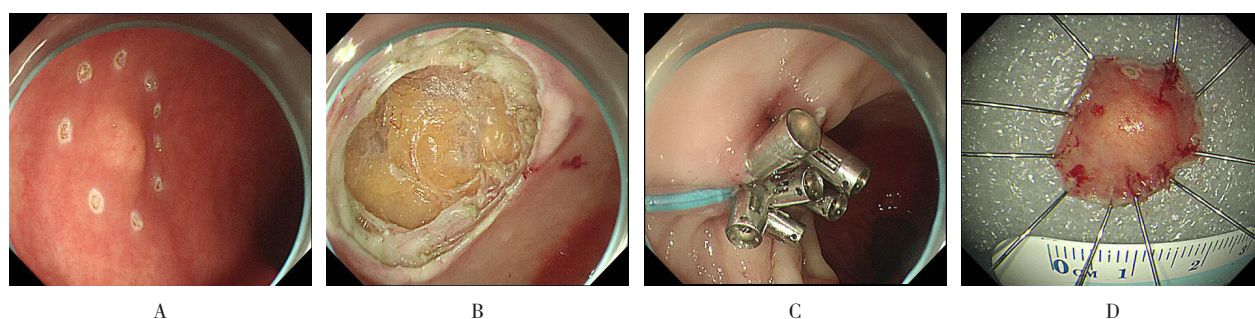
Fig.1 Process of endoscopic mucosal resection



A: 直肠扁平NEN病变; B: 剥切病变; C: 术后创面; D: 切除后离体标本

图2 ESD过程

Fig.2 Process of endoscopic submucosal dissection



A: 直肠 NEN 病变; B: 切除病变; C: 术后创面封闭; D: 切除后离体标本

图3 EFR过程

Fig.3 Process of endoscopic full thickness resection

1.4 随访

NEN 具有潜在恶性, 故需长期随访。治愈性切除的患者, 术后 6 个月以及之后每年进行一次肠镜检查, 同时复查胸腹部增强 CT, 以明确是否有淋巴结和其他脏器远处转移; 非治愈性切除的患者, 3 个月后复查内镜和胸腹部增强 CT。

1.5 观察指标

1.5.1 一般资料 性别、年龄、吸烟史和饮酒史。

1.5.2 病变资料 病灶部位、形态、色泽、病灶面积和术前超声深度等。

1.5.3 内镜疗效 手术时间、病灶切除面积、住院时间、一次性整块切除率、一次性 R0 切除率、术后并发症发生率和 3 年生存率。

1.5.4 术后病理 NEN 病理分型、脉管及神经浸润、浸润深度、水平及垂直切缘、突触小泡蛋白 (synaptophysine, Syn)、嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA) 和 CD56 表达情况。

1.6 统计学方法

选用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验, 符合正态分布的资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析进行组间比较, 进一步两两比较采用 SNK 法; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Kruskal-Wallis H 检验进行组间比较, 用 Nemenyi 法进行两两比较。计数资料以例 (%) 表示, 无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验, 进一步两两比较采用 χ^2 分割法; 有序分类资料组间比

较采用 Kruskal-Wallis H 检验。采用 Kplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验比较不同手术方式的 3 年生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者病变特征比较

EFR 组直肠周边有淋巴结人数所占比例明显高于 ESD 组及 EMR 组 ($P < 0.05$)。EFR 组病灶面积明显大于 EMR 组和 ESD 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者病灶部位、病灶形态和病灶色泽比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 3 组患者手术情况比较

经 Kruskal-Wallis H 检验结果显示, 3 组患者病变切除面积比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两两比较结果显示, EFR 组和 ESD 组病灶切除面积明显大于 EMR 组 ($P < 0.05$)。EFR 组和 ESD 组手术时间明显长于 EMR 组, EFR 组手术时间明显长于 ESD 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。EMR 组、ESD 组和 EFR 组术后住院时间分别为 (2.17 ± 0.42)、(4.40 ± 0.90) 和 (5.07 ± 0.68) d, EFR 组和 ESD 组术后住院时间明显长于 EMR 组, EFR 组术后住院时间明显长于 ESD 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者术后并发症发生率及 R0 切除率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。EFR 组外科手术追加率明显高于 EMR 组和 ESD 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3组患者病变特征比较

Table 2 Comparison of lesion characteristics among the three groups

组别	直肠周边淋巴结 例(%)		病灶面积/mm ²	活检类癌 例(%)	
	有	无		阳性	阴性
EMR组(<i>n</i> = 23)	0(0.0)	23(100.0)	40.00(25.00, 64.00)	9(39.1)	14(60.9)
ESD组(<i>n</i> = 49)	0(0.0)	49(100.0)	49.00(27.50, 80.00)	29(59.2)	20(40.8)
EFR组(<i>n</i> = 14)	2(14.3) ¹⁾²⁾	12(85.7)	90.00(40.00, 135.00) ¹⁾²⁾	6(42.9)	8(57.1)
χ^2/H 值	6.07 ³⁾		7.45 ⁴⁾	2.98 ⁵⁾	
<i>P</i> 值	0.025		0.024	0.225	

组别	病变部位 例(%)			病变形态 例(%)		病变色泽 例(%)		
	上段	中段	下段	隆起型	平坦型	黄色	白色	其他色
EMR组(<i>n</i> = 23)	6(26.1)	6(26.1)	11(47.8)	8(34.8)	15(65.2)	18(78.3)	4(17.4)	1(4.3)
ESD组(<i>n</i> = 49)	12(24.5)	19(38.8)	18(36.7)	18(36.7)	31(63.3)	37(75.5)	10(20.4)	2(4.1)
EFR组(<i>n</i> = 14)	2(14.3)	8(57.1)	4(28.6)	5(35.7)	9(64.3)	13(92.9)	1(7.1)	0(0.0)
χ^2/H 值	3.71 ⁵⁾			0.03 ⁵⁾		1.83 ⁵⁾		
<i>P</i> 值	0.447			0.987		0.838		

注：1) 与 EMR 组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；2) 与 ESD 组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；3) 为校正 χ^2 值；4) 为 H 值；5) 为 χ^2 值

表 3 3组患者手术情况比较

Table 3 Comparison of operation related situations among the three groups

组别	病变切除面积/mm ²	手术时间/min	住院时间/d	R0 切除率 例(%)	外科手术 追加率 例(%)	术后并发症 发生率 例(%)
EMR组(<i>n</i> = 23)	100.00(54.00, 180.00)	20.04±6.44	2.17±0.42	23(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
ESD组(<i>n</i> = 49)	240.00(180.00, 312.50) ¹⁾	46.35±8.76 ¹⁾	4.40±0.90 ¹⁾	45(91.8)	2(4.1)	4(8.2)
EFR组(<i>n</i> = 14)	320.00(256.00, 385.00) ¹⁾	54.21±7.65 ¹⁾²⁾	5.07±0.68 ¹⁾²⁾	9(64.3)	4(28.6) ¹⁾²⁾	0(0.0)
$\chi^2/F/H$ 值	24.32 ³⁾	107.86 ⁴⁾	85.95 ⁴⁾	9.82 ⁵⁾	8.56 ⁵⁾	1.95 ⁵⁾
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.103	0.010	0.361

注：1) 与 EMR 组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；2) 与 ESD 组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；3) 为 H 值；4) 为 F 值；5) 为校正 χ^2 值

2.3 3组患者病理特征比较

3组患者术后 NEN 病理分型比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3组患者血管浸润率、淋巴管浸润率、神经侵犯率、垂直切缘阳性率、CD56 表达率和 CgA 表达率比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，EFR 组病变固有肌层浸润人数所占比例明显高于 EMR 组，免疫组化显示：Syn 阳性人数所占比例明

显低于 EMR 组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4 和图 4。

2.4 3组患者随访情况比较

术后随访 22 ~ 81 个月，中位随访时间 52 个月。82 例患者完成随访，包括：EMR 22 例，ESD 47 例，EFR 13 例，4 例 (4.6%) 失访。其中，仅 1 例行 EFR 的患者在随访过程中发生死亡 (该患者合并肝脏

NEN 转移及心肌梗死, 与本身为直肠 NEN 发病无明显关联, 直肠病变为非直接死亡原因, 但也有一定关联性), 行 EMR 和 ESD 的患者在随访过程中均未发生死亡。Log-rank 检验结果显示, 不同手术组累积生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.17, P = 0.017$)。见图 5。

表 4 3 组患者病理特征比较 例(%)
Table 4 Comparison of pathological characteristics among the three groups n (%)

组别	病理分型			血管浸润	淋巴管浸润	神经侵犯
	G ₁	G ₂	G ₃			
EMR 组 (n = 23)	22(95.7)	1(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ESD 组 (n = 49)	48(98.0)	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)	2(4.1)	0(0.0)
EFR 组 (n = 14)	12(85.7)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	1(7.1)
χ^2 值		3.51 ¹⁾		1.17 ¹⁾	1.55 ¹⁾	3.68 ¹⁾
P 值		0.173		1.000	0.556	0.163

组别	水平切缘		垂直切缘		病变浸润深度		
	阴性	阳性	阴性	阳性	黏膜深层	黏膜下层	固有肌层
EMR 组 (n = 23)	23(100.0)	0(0.0)	23(100.0)	0(0.0)	6(26.1)	17(73.9)	0(0.0)
ESD 组 (n = 49)	49(100.0)	0(0.0)	47(95.9)	2(4.1)	3(6.1)	45(91.8)	1(2.0)
EFR 组 (n = 14)	14(100.0)	0(0.0)	12(85.7)	2(14.3)	0(0.0)	11(78.6)	3(21.4) ³⁾
χ^2 值	/		3.32 ¹⁾		13.01 ¹⁾		
P 值	/		0.179		0.003		

组别	免疫组化					
	Syn 阳性	Syn 阴性	CD56 阳性	CD56 阴性	CgA 阳性	CgA 阴性
EMR 组 (n = 23)	23(100.0)	0(0.0)	16(69.6)	7(30.4)	22(95.7)	1(4.3)
ESD 组 (n = 49)	44(89.8)	5(10.2)	35(71.4)	14(28.6)	38(77.6)	11(22.4)
EFR 组 (n = 14)	9(64.3) ³⁾	5(35.7)	6(42.9)	8(57.1)	11(78.6)	3(21.4)
χ^2 值	9.33 ¹⁾		4.13 ²⁾		3.97 ¹⁾	
P 值	0.004		0.127		0.135	

注: 1) 为校正 χ^2 值; 2) 为 χ^2 值; 3) 与 EMR 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

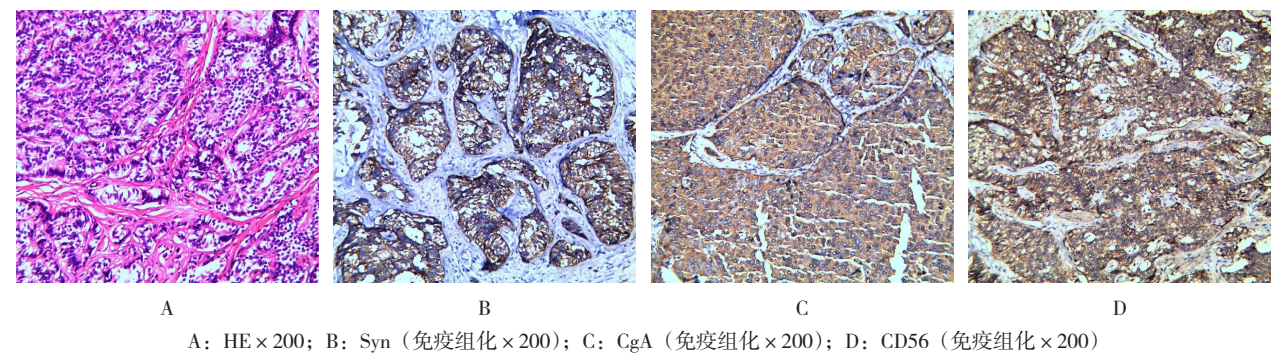


图 4 直肠 NEN 病理图片及免疫组化图片
Fig.4 Pathological and immunohistochemical images of rectal neuroendocrine neoplasm (NEN)

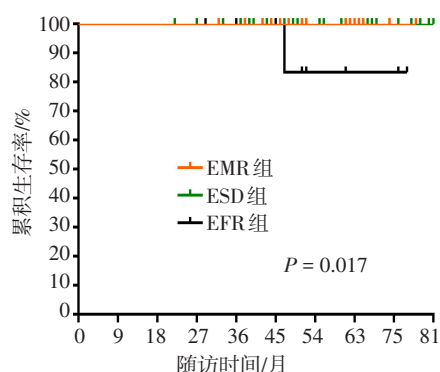


图5 不同手术方式累积生存率比较

Fig.5 Comparison of cumulative survival rates in different surgical methods

3 讨论

3.1 直肠 NEN

直肠 NEN 一般为无功能性肿瘤，多在健康体检时被发现，患者常无临床症状，或仅表现为粪便性状改变、肛门坠胀及下腹部隐痛不适，少部分患者可表现为：面色潮红、腹部包块或间接肿块压迫后继发症状，极少部分患者早期有肝、肾和淋巴结转移征象。随着内镜技术的提升及大型肠镜筛查的普及，直肠 NEN 的检出率越来越高，其常位于距肛缘 10 cm 以内^[5]，外观形态呈扁平或半球状隆起，色泽发黄或发白。本研究病变发黄率为 79.1%，发白率 17.4%，其他颜色占 3.5%。直肠 NEN 因病变表面绝大部分发黄，行结肠镜白光检查即能发现。直肠 NEN 质地硬，表面覆盖正常黏膜，黏膜下有滑动感，内镜下表现为可移动的黏膜下结节，80.0% 的直肠 NEN 直径 < 10 mm^[6]，本研究患者病变平均直径 7.71 mm。虽然直肠 NEN 直径小，但仍具有潜在恶性的可能^[7]。因此，内镜下切除是有必要的。

3.2 直肠 NEN 的干预

对于直肠 NEN 的干预，取决于其病变特点，尤其是大小、分化程度、深度、淋巴和血管浸润性、肿瘤增殖指数和转移的风险率。如无黏膜下层侵犯的证据，且不存在局部疾病，小于 10 mm 且分化良好的 NEN 被认为是淋巴管和血管侵袭风险较低者^[8]，需要内镜下切除。直肠 NEN 的生物学行为可能存在差异，但预测转移风险的因素已有结论。本研究中，直肠 NEN 直径 < 10 mm，分化程度为 $G_1 \sim G_3$ 的患者很少出现转移，与 KIM 等^[9]报道的直肠 NEN 转移扩散的趋势

通常取决于肿瘤大小、病变起源深度、淋巴血管的浸润以及组织病理学的分化一致。BASUROY 等^[5]亦报道，直径 < 10 mm 的直肠 NEN 发生远处转移的概率极低 ($< 3.0\%$)，大部分内镜下局部切除后，长期预后良好，5 年生存率较高，而直径 > 20 mm 的直肠 NEN，且有区域淋巴结肿大 (N_1) 和远处转移 (M_1) 的患者，预后较差，5 年生存率仅为 54.0% ~ 74.0% 和 15.0% ~ 37.0%，间接提示：直肠 NEN 病灶大小是预后的关键性指标之一。本组病例中，1 例直肠 NEN 病变大小为 18 mm \times 15 mm，行 EFR 后病理提示：肿瘤浸润深度达 SM3，后追加外科手术，以防止后期继发转移。10 mm 以下的 NEN 极少发生远处转移，以肝脏、淋巴结及腹腔转移为主。

3.3 直肠 NEN 的手术治疗

目前，治疗直肠 NEN 的内镜手术常规有 EMR、ESD 和 EFR，3 种手术方式均能达到切除病灶的目的。本研究结果提示，ESD 及 EFR 技术难度高于 EMR，手术时间和术后住院时间均明显长于 EMR ($P < 0.05$)，切除病灶大小亦明显大于 EMR 组；EFR 组手术时间及术后住院时间长于 ESD 组 ($P < 0.05$)，EFR 组和 ESD 组在 R0 切除率上与 EMR 组相似 ($P > 0.05$)，EFR 组外科手术追加率高于 EMR 组和 ESD 组，考虑原因为：EFR 组选择病例时，偏向于选择肿瘤组织过深及病灶面积较大的患者，与选择的主观性有一定关联。EMR 组和 EFR 组术后未出现明显并发症，ESD 组术后出现 1 例阴囊气肿，1 例迟发性出血，2 例创面小穿孔，经积极治疗后痊愈，3 组患者术后并发症发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此可见，内镜下切除直肠 NEN 是安全可靠的，采用 ESD 及 EFR 更能达到完整性切除的目的。此外，临床还发展了改良手术方法，包括：套扎辅助内镜黏膜切除术、透明帽辅助内镜黏膜切除术、预切开内镜黏膜切除术、双通道内镜辅助黏膜切除术和混合 ESD^[10-12]，以上方法的病变标本侧切缘及垂直切缘的病理阴性率较高，均能缩短手术时间，达到切除病灶的目的。ESD 及 EFR 相对于 EMR，能整块切除较大的黏膜病变及轻度侵袭性胃肠道肿瘤，但并发症风险较高（穿孔和出血）。本研究中，ESD 组及 EFR 组追加手术均为病灶浸润黏膜下层 SM2 以下及部分出现脉管浸润转移，而非病灶未完整切除。EFR 为病变处全程切除，全切率高，并发症少，更适用于难

以切除的病变,包括:解剖定位和黏膜下注射后不能抬起的病变(如:瘢痕组织),但其对患者肠道解剖破坏较大,术后恢复时间及住院时间长于ESD组,明显长于EMR组。有文献^[13-14]报道,EMR和ESD在切除直肠NEN时,分别实现了46.3%~65.5%和75.0%~82.6%的镜下完整切除,EFR及经肛门内镜微创手术可实现100.0%的病变游离切缘阴性。

3.4 直肠NEN的术后病理

本研究中,直肠NEN患者的术后病理组织学为瘤细胞呈腺体小梁管状结构,表现为巢状、条索状、玫瑰状。NEN最敏感的免疫组化标记物^[15]是Syn、CgA和神经元特异性烯醇化酶(neuro specific enolase, NSE)。本研究结果提示,Syn阳性率为88.4%(76/86),CgA为82.6%(71/86),CD56为66.3%(57/86)。但有文献^[16]报道,对直肠NEN最敏感的免疫组化标记物为SATB2,阳性表达率高达88.0%,同时其阳性率表明为直肠起源。术后病理及免疫组化对指导后续治疗及随访有重大意义,切缘阳性、浸润深度SM2以下或脉管转移均为术后追加手术的适应证。但国内窦晓坛等^[17]研究提示,未发现病灶切缘阳性者因未追加手术治疗而出现复发,考虑原因为:直径<10 mm的直肠NEN具有惰性生物学行为。因此,术后是否追加手术,目前仍存在争议。

3.5 本研究的局限性

本研究为单中心的回顾性研究,纳入样本量偏小,3组患者例数差异明显,且选择哪种手术方式有术者主观指导性,易导致研究结果发生偏倚。仍需进一步行前瞻性、多中心和大样本量的研究佐证,以得出更为准确的结论。

综上所述,对于直径为10 mm左右及以下的直肠NEN,生长于黏膜下深层的概率相对低,可通过内镜下切除,EMR法相对简单,手术时间和术后住院时间明显短于ESD及EFR。EFR是一种安全、有效的直肠壁全层切除技术,具有较高的整体切除率和组织学切除率,可能优于传统的EMR及ESD,但手术时间和术后住院时间明显长于ESD和EMR,而3种方法在病变治愈性切除(R0切除)、术后并发症及随访生存率上并无较大区别。因此,3种方法在完全切除方面具有类似的效果,哪种优势更大,有待进一步研究证实。

参考文献:

- [1] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10): 1335-1342.
- [2] MAIONE F, CHINI A, MILONE M, et al. Diagnosis and management of rectal neuroendocrine tumors (NETs) [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(5): 771.
- [3] FAN J H, ZHANG Y Q, SHI S S, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 71699-71708.
- [4] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2): 76-87.
- [4] Gastrointestinal Hormone and Neuroendocrine Neoplasm Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert Consensus on diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (2020, Guangzhou)[J]. Chinese Journal of Digestion, 2021, 41(2): 76-87. Chinese
- [5] BASUROY R, HAJI A, RAMAGE J K. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(4): 332-345.
- [6] BANG B W, PARK J S, KIM H K. Endoscopic resection for small rectal neuroendocrine tumors: comparison of endoscopic submucosal resection with band ligation and endoscopic submucosal dissection[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 6198927.
- [7] WANG A Y, AHMAD N A. Rectal carcinoids[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2006, 22(5): 529-535.
- [8] RAMAGE J K, DE HERDER W W, DELLE FAVE G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2): 139-143.
- [9] KIM H H, PARK S J, LEE S H, et al. Efficacy of endoscopic submucosal resection with a ligation device for removing small rectal carcinoid tumor compared with endoscopic mucosal resection: analysis of 100 cases[J]. Dig Endosc, 2012, 24(3): 159-163.
- [10] SO H, YOO S H, HAN S, et al. Efficacy of pre-cut endoscopic mucosal resection for treatment of rectal neuroendocrine tumors[J]. Clin Endosc, 2017, 50(6): 585-591.
- [11] CHEUNG D Y, CHOI S K, KIM H K, et al. Circumferential submucosal incision prior to endoscopic mucosal resection provides comparable clinical outcomes to submucosal dissection for well-differentiated neuroendocrine tumors of the rectum[J].

- Surg Endosc, 2015, 29(6): 1500-1505.
- [12] LEE H J, KIM S B, SHIN C M, et al. A comparison of endoscopic treatments in rectal carcinoid tumors[J]. Surg Endosc, 2016, 30(8): 3491-3498.
- [13] ORTENZI M, GHISELLI R, TROMBETTONI M M C, et al. Transanal endoscopic microsurgery as optimal option in treatment of rare rectal lesions: a single centre experience[J]. World J Gastrointest Endosc, 2016, 8(17): 623-627.
- [14] BRAND M, REIMER S, REIBETANZ J, et al. Endoscopic full thickness resection vs. transanal endoscopic microsurgery for local treatment of rectal neuroendocrine tumors-a retrospective analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2021, 36(5): 971-976.
- [15] KAWAHARA M, KAMMORI M, KANAUCHI H, et al. Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumors[J]. Eur J Surg Oncol, 2002, 28(2): 140-146.
- [16] MOHANTY S K, TIWARI A, BHARDWAJ N, et al. Positivity for SATB2 distinguishes Islet1 positive rectal neuroendocrine tumours from pancreaticoduodenal neuroendocrine tumours[J]. J Clin Pathol, 2021, 74(9): 582-588.
- [17] 窦晓坛, 夏满奎, 凌亭生, 等. 不同内镜下治疗方法治疗直肠神经内分泌瘤的回顾性临床研究[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(8): 566-569.
- [17] DOU X T, XIA M K, LING T S, et al. Retrospective clinical study of different endoscopic treatment for rectal neuroendocrine tumor[J]. Chinese Journal of Digestion, 2019, 39(8): 566-569. Chinese
- (吴静 编辑)
- 本文引用格式:**
曹友红, 庄端明, 邢一鸣, 等. 内镜下不同方法治疗直肠神经内分泌肿瘤的疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(11): 48-56.
CAO Y H, ZHUANG D M, XING Y M, et al. Efficacy analysis of different endoscopic treatments for rectal neuroendocrine neoplasms[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(11): 48-56. Chinese