

DOI: 10.12235/E20230263

文章编号: 1007-1989 (2024) 03-0014-11

论著

## 环周黏膜预切开内镜黏膜切除术与内镜黏膜下剥离术 治疗直肠神经内分泌肿瘤疗效的Meta分析

王绪, 高越, 田雨顺, 胡志朝

[北京怀柔医院(首都医科大学附属北京朝阳医院怀柔医院) 普外科, 北京 101400]

**摘要:** **目的** 系统评价环周黏膜预切开内镜黏膜切除术(EMR-CI)与内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗直肠神经内分泌肿瘤(RNEN)的安全性和有效性。**方法** 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、EMBASE、Web of Science、SinoMed、中国知网(CNKI)、万方数据和维普数据库等多个中英文数据库,检索时限为从建库至2022年11月22日。收集关于EMR-CI和ESD治疗RNEN疗效的中英文文献。按照纳入和排除标准,对文献进行筛选和数据提取,并对纳入文献采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS),进行方法学质量评价,使用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入7篇临床对照研究。EMR-CI组199例,ESD组443例。有效性结局指标Meta分析结果显示,EMR-CI组组织学完全切除率与ESD组比较,差异无统计学意义( $OR = 0.56$ , 95%CI: 0.30~1.02,  $P = 0.060$ );EMR-CI组内镜下完整切除率与ESD组比较,差异无统计学意义( $OR = 0.33$ , 95%CI: 0.09~1.17,  $P = 0.090$ );EMR-CI组病变直径较ESD组小,差异有统计学意义( $WMD = -0.86$ , 95%CI: -1.33~-0.40,  $P = 0.000$ );EMR-CI组手术时间明显短于ESD组,差异有统计学意义( $WMD = -12.48$ , 95%CI: -16.42~-8.54,  $P = 0.000$ );EMR-CI组水平切缘阳性率与ESD组比较,差异无统计学意义( $OR = 1.74$ , 95%CI: 0.64~4.75,  $P = 0.280$ );EMR-CI组垂直切缘阳性率高于ESD组,差异有统计学意义( $OR = 2.41$ , 95%CI: 1.09~5.32,  $P = 0.030$ )。因局部复发率和远处转移率发生率极低,无法进行Meta分析。安全性结局指标Meta分析结果显示,并发症总发生率、出血发生率和穿孔发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** EMR-CI治疗RNEN,可以在明显节约手术时间和不增加手术并发症的前提下,达到与ESD相似的内镜下完整切除率、组织学完全切除率和水平切缘阳性率,但需注意该术式与ESD在垂直切缘阳性率方面的差异。

**关键词:** 环周黏膜预切开内镜黏膜切除术(EMR-CI);内镜黏膜下剥离术(ESD);直肠神经内分泌肿瘤(RNEN);Meta分析

**中图分类号:** R735.37

## Meta-analysis of endoscopic mucosal resection with circumferential incision and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine neoplasm

Wang Xu, Gao Yue, Tian Yushun, Hu Zhichao

[Department of General Surgery, Beijing Huairou Hospital (Huairou Hospital, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University), Beijing 101400, China]

**Abstract: Objective** To evaluate the safety and effectiveness of endoscopic mucosal resection with circumferential incision (EMR-CI) and endoscopic submucosal dissection (ESD) for the rectal neuroendocrine

收稿日期: 2023-06-12

neoplasm (RNEN). **Methods** Databases such as PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, SinoMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data and Weipu database were searched by computer. The retrieval time limit was Nov. 22, 2022. The Chinese and English literatures on the efficacy of EMR-CI vs ESD in treatment of RNEN patients were collected. According to inclusion and exclusion criteria, the included literatures were screened, extracted data, and evaluated the methodological quality by Newcastle-Ottawa scale (NOS), Meta-analysis was performed using Rev Man 5.3 software. **Results** Seven clinical control studies were included, including 199 cases in the EMR-CI group and 443 cases in the ESD group. Results of Meta-analysis of validity outcome indicators, there was no significant difference in histological complete resection rate between the EMR-CI group and the ESD group ( $OR = 0.56$ , 95%CI: 0.30~1.02,  $P = 0.060$ ); The endoscopic complete resection rate of EMR-CI was similar to that of ESD with no significant difference ( $OR = 0.33$ , 95%CI: 0.09~1.17,  $P = 0.090$ ); The size of lesions removed by EMR-CI was smaller than that of ESD with significant difference ( $WMD = -0.86$ , 95%CI: -1.33~-0.40,  $P = 0.000$ ); The time EMR-CI required to remove the lesion was significantly shorter than that of ESD ( $WMD = -12.48$ , 95%CI: -16.42~-8.54,  $P = 0.000$ ). The positive rate of horizontal resection margin of EMR-CI was similar to that of ESD, with no significant difference ( $OR = 1.74$ , 95%CI: 0.64~4.75,  $P = 0.280$ ); The positive rate of vertical resection margin was significantly higher than that of ESD ( $OR = 2.41$ , 95%CI: 1.09~5.32,  $P = 0.030$ ). Due to the low local recurrence rate and distant metastasis rate, Meta-analysis couldn't be compared. Safety outcome index showed that, there were no significant differences in the incidence of total complications, bleeding and perforation among groups. **Conclusion** In the treatment of RNEN, EMR-CI can achieve the endoscopic complete resection, histological complete resection and positive rate of horizontal resection margin similar to ESD without increasing surgical complications and significantly saving surgical time. However, attention should be paid to the differences between EMR-CI and ESD in positive rate of vertical resection margin.

**Keywords:** endoscopic mucosal resection with circumferential incision (EMR-CI); endoscopic submucosal dissection (ESD); rectal neuroendocrine neoplasm (RNEN); Meta-analysis

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是一种异质性的上皮肿瘤, 包括: 从惰性高分化神经内分泌肿瘤到极具侵袭性的低分化神经内分泌癌<sup>[1]</sup>。全身各处均有发现, 但以肺和胃肠胰最常见。在我国, 直肠是仅次于胰腺的 NEN 第二大好发部位<sup>[2]</sup>。直肠神经内分泌肿瘤 (rectal neuroendocrine neoplasm, RNEN) 多为内镜筛查偶然发现, 通常较小, 很少转移, 局限性、低度恶性占比达 80.0% 以上<sup>[3]</sup>。随着内镜医师对该类疾病认识的提高, 以及结肠镜筛查的广泛开展, 其检出率也在不断提高<sup>[4-6]</sup>。由于所有 RNEN 均具有恶性倾向<sup>[7-8]</sup>, 故早期诊断和治疗非常重要。目前, 北美和欧洲神经内分泌肿瘤学会等相关指南<sup>[9-10]</sup>均一致推荐, 对于局限于黏膜和黏膜下层, 且无特殊临床表现的 RNEN (直径 < 10 mm), 可选择性内镜下切除。中国临床肿瘤学会<sup>[11]</sup>在 2016 年提出, 对于直径 < 2 cm 的 RNEN, 可选择经肛门或内镜下行局部切除, 但术前应行内镜超声检查, 以了解肿瘤侵犯深度。各指南对于采用何种内镜切除术式治疗 RNEN, 尚无统一结论。较为传统的内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 虽操作简

单, 但其肿瘤完全切除率明显偏低<sup>[12]</sup>。目前, 内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 是较为公认的病变完全切除率较高的术式, 但其手术时间长, 操作难度大, 且并发症多, 很大程度上限制了其广泛开展。探索操作更加简便且安全的术式, 一直是临床医生努力的方向, 经过不断改进, 相继出现透明帽辅助内镜黏膜切除术 (cap-assisted endoscopic mucosal resection, EMR-C)、环周黏膜预切开内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection with circumferential incision, EMR-CI)、双通道 EMR、套扎法 EMR<sup>[13]</sup>和内镜下黏膜挖除术等。众多手术方式中, 何种术式更加安全、有效, 尚无统一观点。EMR-CI 的设计理念融合了 EMR 和 ESD 各自的优点。对于 EMR-CI 的名称, 学术界尚无统一的称谓, 多数文献称之为 EMR-CI, 亦有学者称之为预切 EMR<sup>[14-15]</sup>和改良 ESD<sup>[16]</sup>等, 虽然名称略有差异, 但是操作步骤均包括: 沿病变周围正常黏膜环形预切开之后, 再用圈套器将病变切除的两个核心过程。目前, 有关 EMR-CI 的有效性和安全性的报道多为单中心、小样本量研究, 且结果存在一定的差异。本研究采用

Meta分析的方法，对EMR-CI与ESD治疗RNEN的疗效进行系统评价。现报道如下：

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究对象** 术前经组织病理学检查明确诊断的RNEN患者；内镜下临床表现符合RNEN，且术后病理证实为RNEN的患者。

**1.1.2 研究类型** 病例对照研究或随机对照试验。

**1.1.3 干预措施** 必须同时包括EMR-CI和ESD两种术式。

**1.1.4 文献语种** 中文或英文。

**1.1.5 结局指标** 原始文献需至少包含有效性指标和安全性指标中的一项。

**1.1.6 有效性指标** 包括：内镜下完整切除率、组织学完全切除率、手术时间、病变直径、水平切缘阳性率、垂直切缘阳性率、局部复发率和远处转移率等。

**1.1.7 安全性指标** 包括：穿孔发生率、出血发生率和手术并发症总发生率等。

### 1.2 排除标准

**1.2.1 研究对象** 包含非RNEN患者的研究。

**1.2.2 干预措施** 无EMR-CI与ESD对比的研究。

**1.2.3 文献类型** 综述、荟萃分析、会议摘要、个案报道或无法获取原文的研究。

**1.2.4 发表情况** 重复发表或数据提取困难的研究。

**1.2.5 病例数** 每种术式的病例数 < 5例。

### 1.3 检索策略

通过计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据和维普数据库等，时间从建库至2022年11月22日。英文关键词：endoscopic mucosal resection、EMR、endoscopic submucosal dissection、ESD、rectal neuroendocrine neoplasms 和 rectal neuroendocrine tumors 等；中文关键词：内镜黏膜切除术、EMR、内镜黏膜下剥离术、ESD、直肠和神经内分泌肿瘤等。检索时，采用先主题词再结合自由词的检索策略，并手工检索相关研究，以保证达到全面检索。

### 1.4 文献筛选与数据提取

使用 Note Express V3.0 整理文献，通过去重功能，删除所有重复文献。由两名研究者独立阅读文献题目和摘要，按照纳入和排除标准，初步确定可能纳入的相关研究。索取全文后，再次独立阅读全文，筛选文献，对于争议问题，由第三方裁定或小组讨论解决，确定最终纳入研究的文献。根据前期设计的表格进行数据提取，包括：1) 基本信息：题目、第一作者、年份和国籍等；2) 研究特征：研究类型、基线情况和随访时间等；3) 结局指标：组织学完全切除率、内镜下完整切除率、手术时间、病变直径、水平切缘阳性率、垂直切缘阳性率、局部复发率、远处转移率、手术并发症总发生率、出血发生率和穿孔发生率等。

### 1.5 文献质量评价

对纳入研究，应用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS)<sup>[17]</sup> 进行文献质量评价，从队列的选择 (4个条目)、可比性 (2个条目) 和结局 (3个条目) 三大项进行评价，分别对每项中对应的条目进行分析，符合为1分，不符合则为0分，总分为9分，≥7分为高质量文献。

### 1.6 统计学方法

应用 Rev Man 5.3 统计软件进行数据分析，计量资料采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示，计数资料采用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% CI 表示，通过绘制森林图，比较 EMR-CI 与 ESD 治疗 RNEN 的有效性和安全性， $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。采用  $\chi^2$  检验进行异质性分析，并以  $I^2$  作为衡量异质性大小的指标，若  $I^2 \geq 50.0\%$ ，认为纳入的研究间存在异质性，应用随机效应模型对效应量进行 Meta 分析。此外，对于异质性较大的危险因素，采用逐篇剔除法进行敏感性分析，以保证研究的可靠性和稳定性。若  $I^2 < 50.0\%$ ，则应用固定效应模型进行 Meta 分析。当结局指标纳入文献 ≥ 9 篇时，绘制漏斗图分析是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

通过计算机与手工检索，共获得文献 583 篇，使

用Note Express V3.0去除250篇重复文献, 阅读剩余333篇文献的题目与摘要, 再次去除254篇不符合标准的文献, 索取79篇文献全文, 并详细阅读后, 最终确定纳入研究文献7篇。文献筛选流程见图1。

### 2.2 文献基本特征和质量评价

纳入研究的7篇<sup>[14-15, 18-22]</sup>文献, 均为英文, 并获取全文, 发表于2015年—2022年, 包括: 6项回顾性研究和1项前瞻性研究, 中国4项、韩国1项、日本1项和泰国1项研究。共报道774例患者。其中, EMR-CI组199例, ESD组443例, 其他术式132例。见表1。

采用NOS量表对纳入的研究进行文献质量评价, 7篇文献质量评价得分均 $\geq 7$ 分, 文献总体质量较好。见表2。

### 2.3 有效性指标Meta分析结果

**2.3.1 组织学完全切除率** 纳入的7项研究<sup>[14-15, 18-22]</sup>报道了EMR-CI与ESD治疗RNEN的组织

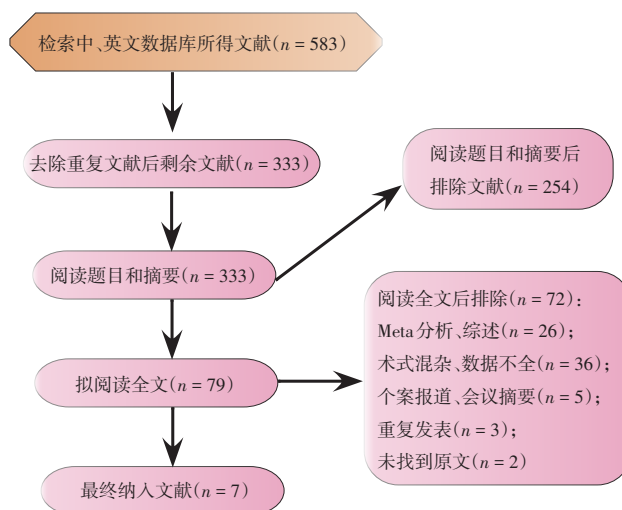


图1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature screening

学完全切除率。EMR-CI组的组织学完全切除率为87.4% (174/199), ESD组的组织学完全切除率为91.9% (407/443), 经过异质性检验,  $I^2 = 9.0%$ , 提

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 The basic characteristics of included literatures

第一作者和发表年份	国家	入组时段	研究类型	总人数/例	患者/例	
					EMR-CI	ESD
PATTARAJERAPAN 2022 <sup>[14]</sup>	泰国	2013年1月—2019年12月	回顾性	46	21	12
LIU 2022 <sup>[15]</sup>	中国	2014年8月—2021年11月	回顾性	98	40	58
CHEN 2016 <sup>[18]</sup>	中国	2008年1月—2013年12月	回顾性	61	33	28
CHEUNG 2015 <sup>[19]</sup>	韩国	2011年1月—2013年3月	前瞻性	33	16	17
INADA 2021 <sup>[20]</sup>	日本	2011年1月—2019年12月	回顾性	132	29	33
WANG 2020 <sup>[21]</sup>	中国	2007年4月—2019年1月	回顾性	338	30	259
ZHANG 2018 <sup>[22]</sup>	中国	2012年3月—2016年6月	回顾性	66	30	36

第一作者和发表年份	年龄/岁		病变大小/mm	中位随访时间/月	
	EMR-CI	ESD		EMR-CI	ESD
PATTARAJERAPAN 2022 <sup>[14]</sup>	60±9	61±12	≤ 10	27	39
LIU 2022 <sup>[15]</sup>	NG	NG	≤ 10	34	38
CHEN 2016 <sup>[18]</sup>	51.60±8.50	50.90±9.83	< 15	NG	NG
CHEUNG 2015 <sup>[19]</sup>	51.50±8.76	46.29±8.62	< 10	12	17
INADA 2021 <sup>[20]</sup>	NG	NG	≤ 10	57	57
WANG 2020 <sup>[21]</sup>	51.2±11.9	49.2±10.7	< 20	39	39
ZHANG 2018 <sup>[22]</sup>	49.6±12.4	45.5±12.2	< 20	20	20

注: NG为该数据未具体报告或提取困难; 文献14、20和21中存在其他术式的分组, 本研究只纳入EMR-CI和ESD两种术式, 故患者例数与总例数不一致。



表2 纳入文献的质量评价表

Table 2 The methodological quality assessment for included studies

第一作者	发表年份	队列选择				可比性		结局			总分/分
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	
PATTARAJERAPAN <sup>[14]</sup>	2022	1	1	1	1	0	1	1	0	1	7
LIU <sup>[15]</sup>	2022	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
CHEN <sup>[18]</sup>	2016	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
CHEUNG <sup>[19]</sup>	2015	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
INADA <sup>[20]</sup>	2021	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
WANG <sup>[21]</sup>	2020	1	1	1	1	0	1	1	0	1	7
ZHANG <sup>[22]</sup>	2018	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8

注：①暴露队列的代表性；②对照队列的代表性；③暴露方法明确；④确定研究开始时没有所研究的结局发生；⑤研究控制了最重要的混杂因素；⑥研究控制了其他混杂因素；⑦结局来自客观记录；⑧随访时间足够长；⑨队列全部随访或报道失访情况。

示：各研究间未见明显异质性，故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，组间比较，差异无统计学意义 ( $OR = 0.56$ , 95%CI: 0.30~1.02,  $P = 0.060$ )。见图2。

2.3.2 内镜下完整切除率 纳入的6项研究<sup>[14-15, 18-19, 21-22]</sup>报道了EMR-CI与ESD治疗RNEN的内镜下完整切除率。EMR-CI组内镜下完整切除率为

96.5% (164/170)，ESD组内镜下完整切除率为99.0% (406/410)，经过异质性检验， $I^2 = 0.0\%$ ，提示：各研究间无明显异质性，故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，组间比较，差异无统计学意义 ( $OR = 0.33$ , 95%CI: 0.09~1.17,  $P = 0.090$ )。见图3。

2.3.3 病变直径 纳入的6项研究<sup>[14, 18-22]</sup>报道了EMR-CI组与ESD组的病变直径。经过异质性检验，

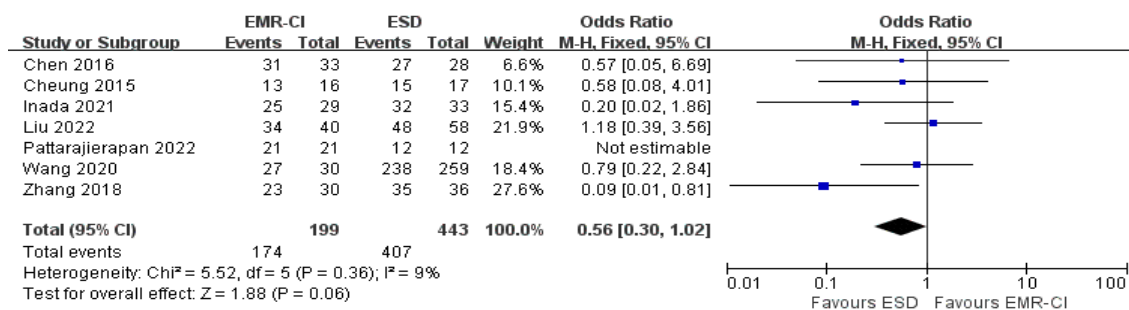


图2 两组患者组织学完全切除率比较的森林图

Fig.2 Forest plot of comparison of histological complete resection rate between the two groups

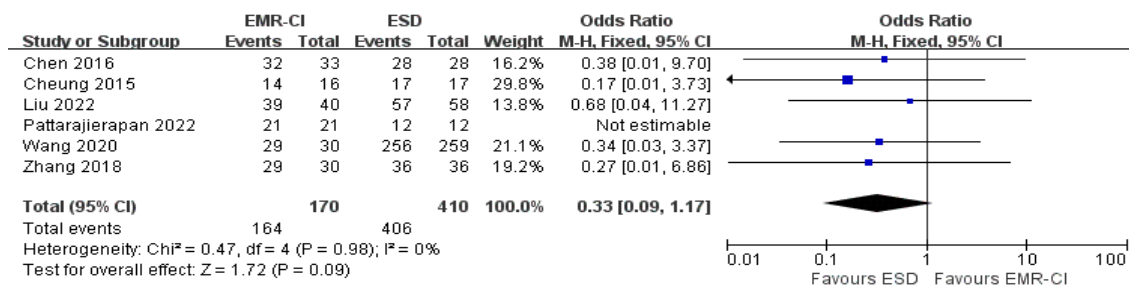


图3 两组患者内镜下完整切除率比较的森林图

Fig.3 Forest plot of comparison of endoscopically complete resection rate between the two groups

$I^2 = 49.0\%$ , 提示: 各研究间无明显异质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, EMR-CI组病变直径较ESD组病变直径小, 差异有统计学意义 ( $WMD = -0.86$ ,  $95\%CI: -1.33 \sim -0.40$ ,  $P = 0.000$ )。见图4。

**2.3.4 手术时间** 纳入的5项研究<sup>[18-22]</sup>报道了EMR-CI组与ESD组的手术时间。经过异质性检验,  $I^2 = 79.0\%$ , 提示: 各研究间可能存在异质性, 采用逐篇剔除法进行敏感性分析, 以探寻异质性来源, 逐篇去除后, 异质性均未见明显变化, 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,

EMR-CI组较ESD组手术时间短, 差异有统计学意义 ( $WMD = -12.48$ ,  $95\%CI: -16.42 \sim -8.54$ ,  $P = 0.000$ )。见图5。

**2.3.5 切缘阳性** 纳入的6项研究<sup>[14-15, 18-20, 22]</sup>报道了EMR-CI与ESD治疗RNEN术后病理标本的水平切缘阳性率。EMR-CI组水平切缘阳性率为5.3% (9/169), ESD组水平切缘阳性率为3.3% (6/184), 经过异质性检验,  $I^2 = 0.0\%$ , 提示: 各研究间无明显异质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 组间比较, 差异无统计学意义 ( $OR = 1.74$ ,  $95\%CI: 0.64 \sim 4.75$ ,  $P = 0.280$ )。见图6。

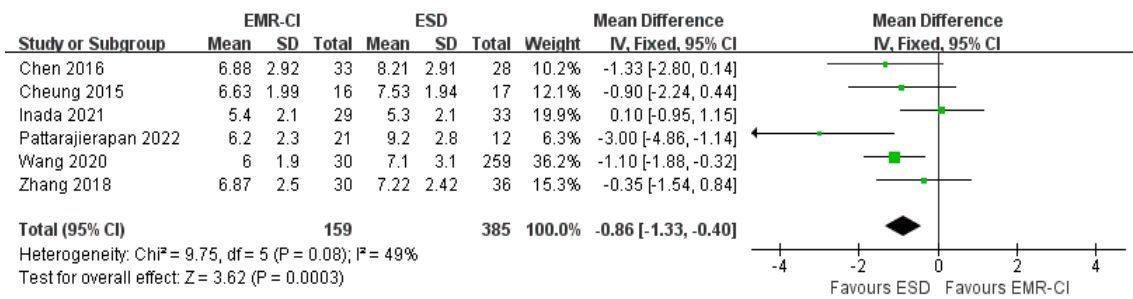


图4 两组患者病变直径比较的森林图

Fig.4 Forest plot of comparison of the size of lesions between the two groups

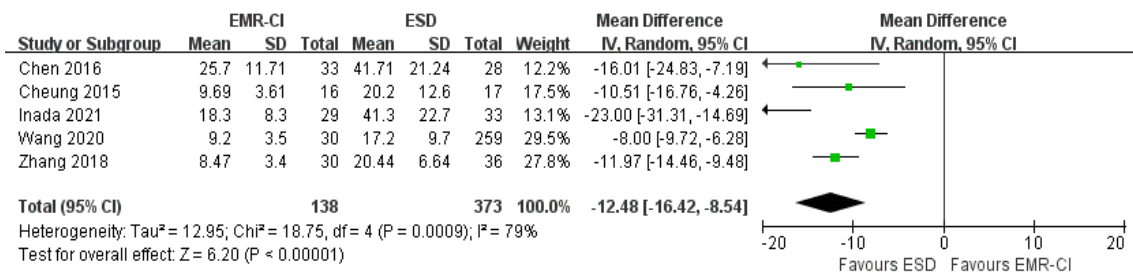


图5 两组患者手术时间比较的森林图

Fig.5 Forest plot of comparison of the operating time between the two groups

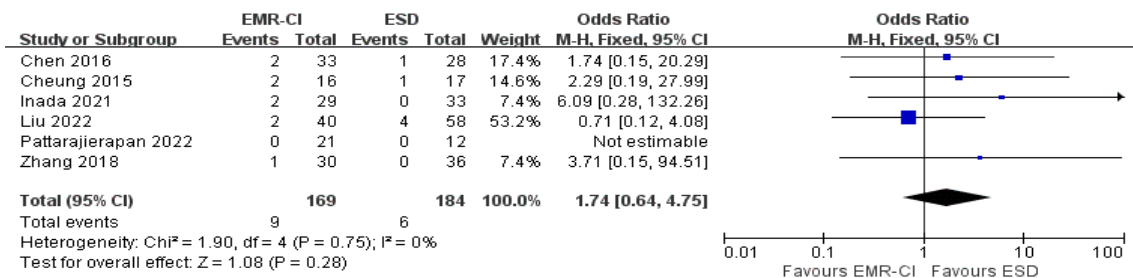


图6 两组患者水平切缘阳性率比较的森林图

Fig.6 Forest plot of comparison of the positive rate of horizontal resection margin between the two groups

纳入的 6 项研究<sup>[14-15, 18-20, 22]</sup>报道了 EMR-CI 与 ESD 治疗 RNEN 术后病理标本的垂直切缘阳性率。EMR-CI 组垂直切缘阳性率为 11.2% (19/169)，ESD 组垂直切缘阳性率为 6.0% (11/184)，经过异质性检验， $I^2 = 28.0\%$ ，提示：各研究间无明显异质性，故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，组间比较，EMR-CI 组垂直切缘阳性率高于 ESD 组，差异有统计学意义 ( $\hat{O}R = 2.41$ , 95%CI: 1.09 ~ 5.32,  $P = 0.030$ )。见图 7。

**2.3.6 复发率和远处转移率** 纳入的研究中，除 INADA 等<sup>[20]</sup>的研究外，剩余的 6 项研究<sup>[14-15, 18-19, 21-22]</sup>均报道了 EMR-CI 与 ESD 治疗 RNEN 的术后局部复发率和远处转移率。EMR-CI 组局部复发率为 0.0% (0/168)，ESD 组为 0.2% (1/408)，两组患者术后随访均未发现远处转移。WANG 等<sup>[21]</sup>的研究中报道了 259 例 ESD 患者，仅 1 例 30 岁男患者，在术后 1 年出现局部复发。两组患者局部复发率和远处转移率均极低，无法进行 Meta 分析。

**2.4 安全性指标 Meta 分析结果**

**2.4.1 并发症总发生率** 纳入的 7 项研究<sup>[14-15, 18-22]</sup>报道了 EMR-CI 与 ESD 治疗 RNEN 的并发症总发生率。EMR-CI 组并发症总发生率为 2.5% (5/199)，ESD 组并发症总发生率为 4.3% (19/443)，经过异质

性检验， $I^2 = 0.0\%$ ，提示：各研究间无明显异质性，故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，组间比较，差异无统计学意义 ( $\hat{O}R = 0.47$ , 95%CI: 0.18 ~ 1.23,  $P = 0.120$ )。见图 8。

**2.4.2 出血发生率** 纳入的 6 项研究<sup>[14-15, 18-20, 22]</sup>报道了 EMR-CI 与 ESD 治疗 RNEN 的出血发生率。EMR-CI 组出血发生率为 1.8% (3/169)，ESD 组出血发生率为 4.3% (8/184)，经过异质性检验， $I^2 = 0.0\%$ ，提示：各研究间无明显异质性，故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，组间比较，差异无统计学意义 ( $\hat{O}R = 0.43$ , 95%CI: 0.13 ~ 1.44,  $P = 0.170$ )。见图 9。

**2.4.3 穿孔发生率** 纳入的 6 项研究<sup>[14-15, 18-20, 22]</sup>报道了 EMR-CI 与 ESD 治疗 RNEN 的穿孔发生率。EMR-CI 组穿孔发生率为 0.6% (1/169)，ESD 组穿孔发生率为 2.2% (4/184)，经过异质性检验， $I^2 = 0.0\%$ ，各研究间异质性较小，故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，组间比较，差异无统计学意义 ( $\hat{O}R = 0.46$ , 95%CI: 0.09 ~ 2.46,  $P = 0.360$ )。见图 10。

**2.5 发表偏倚**

各结局指标因纳入研究均较少，故未予绘制漏斗图检测发表偏倚。

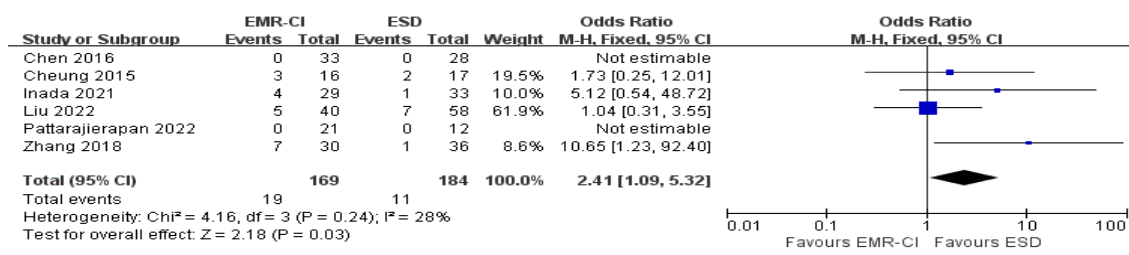


图 7 两组患者垂直切缘阳性率比较的森林图

Fig.7 Forest plot of comparison of the positive rate of vertical resection margin between the two groups

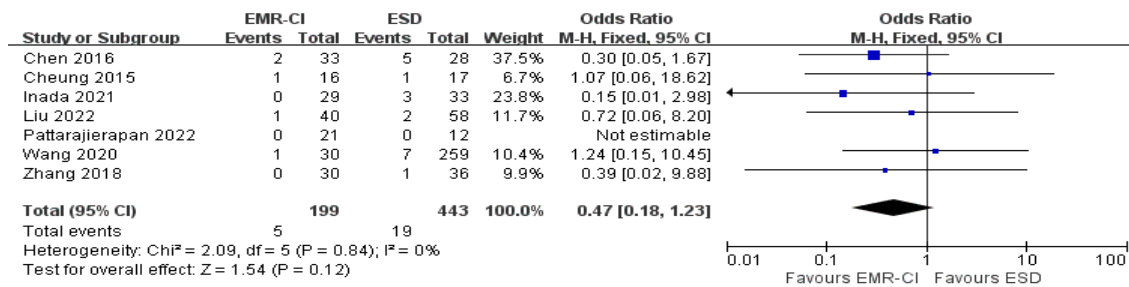


图 8 两组患者并发症总发生率比较的森林图

Fig.8 Forest plot of comparison of the total incidence of complications between the two groups

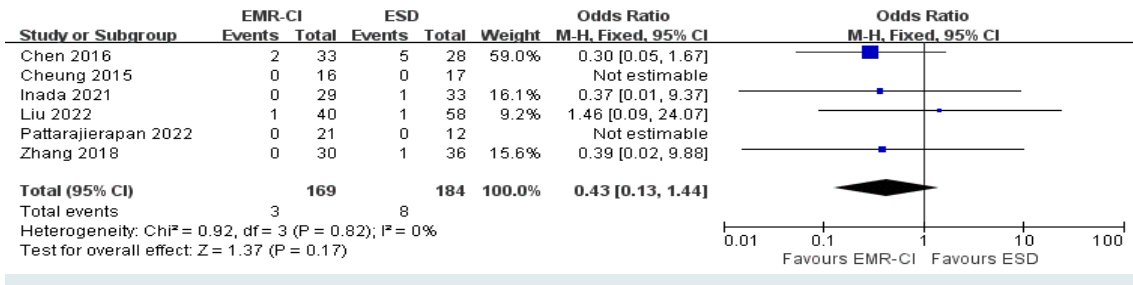


图9 两组患者出血发生率比较的森林图

Fig.9 Forest plot of comparison of the incidence of hemorrhage between the two groups

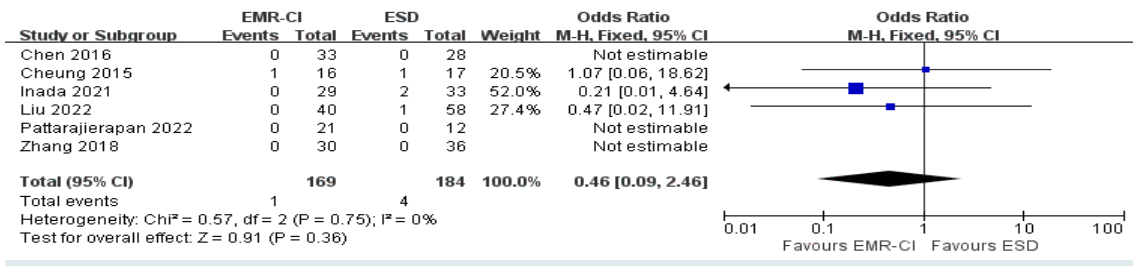


图10 两组患者穿孔发生率比较的森林图

Fig.10 Forest plot of comparison of the incidence of perforations between the two groups

### 3 讨论

#### 3.1 EMR-CI治疗RNEN的临床特点

EMR-CI的设计理念融合了EMR和ESD各自的特点,其优点在于:与ESD一致,先沿病变周边黏膜环周切开,再使用圈套器沿环形切口套扎病变,并切除。环形预切开使套扎位置更加精准。EMR直接套扎时,由于套扎环滑动,无法确保边缘切割准确,有肿瘤残留的风险。理论上,EMR-CI可以弥补EMR易发生肿瘤残留的劣势<sup>[23-24]</sup>。与ESD相比,EMR-CI将对技术要求最高的黏膜下剥离过程,改为简单易行的套扎电凝切除,对病变基底的处理为非直视下操作,这是与ESD的本质区别,虽然可能降低手术操作难度,缩短手术时间,但是其准确性可能与ESD存在差异。本研究通过Meta分析,评价两种术式治疗RNEN的疗效,结果表明:两种术式的组织学完全切除率和内镜下完整切除率均无明显差异,但EMR-CI组垂直切缘阳性率明显高于ESD组,差异有统计学意义。

#### 3.2 不同手术方法治疗RNEN的有效性和安全性

##### 3.2.1 内镜下完整切除率和组织学完全切除率

内镜下完整切除和组织学完全切除是RNEN内镜切除的首要评价指标,内镜下完整切除是评价是否达到组织学完全切除的前提。完整切除率是预防复发最重要

的因素。目前,学界对该观点存在不同意见,但内镜下完整切除仍是临床专家追求的目标<sup>[25]</sup>。对于病变直径 < 10 mm 的G<sub>1</sub>/G<sub>2</sub>级RNEN,若达到内镜下组织学完全切除,则无需频繁进行内镜检查随访。否则,需密切随访,观察有无复发和转移<sup>[26]</sup>。不完全切除的患者有转移的风险,需要进行补救性治疗,局部黏膜下纤维化会给二次手术带来操作风险<sup>[27]</sup>,而且,未实现完全切除,会给患者的心理带来一定的影响。本研究中,EMR-CI组与ESD组内镜下完整切除率分别为96.5%和99.0%,组织学完全切除率分别为87.4%和91.9%,差异均无统计学意义,与黄田等<sup>[28]</sup>的Meta分析结果一致。肖美英<sup>[13]</sup>的系统评价结果显示:m-EMR与ESD治疗直肠小类癌的组织学完全切除率比较,差异无统计学意义,由于纳入研究中的术式混杂,该作者对涉及EMR-CI与ESD对比的3项研究进行分层分析,结果显示:组织学完全切除率亦无明显差异。本研究中,纳入研究的文献数量和患者例数均优于前述两项研究。EMR-CI在套扎切除前,需进行沿病变黏膜的环周切开操作,这有效避免了EMR由于套扎环滑动造成的切除不准确,甚至分次切除的发生。在处理病变基底时,EMR-CI采取套扎切除的方式,其精准程度可能不如ESD,但病理结果显示,两者差异并无统计学意义,而套扎技术大幅地降低了手



术难度,这一结果为该技术的发展提供了极其有利的客观依据。需要注意的是,这一结果是在未对病变直径大小进行分组,且EMR-CI组病变偏小的前提下得出的。笔者认为,应注意病变直径大小这一重要因素对套扎效果的影响,并对病变直径大小做对比分析,以进一步明确EMR-CI适合的范围。在众多内镜下切除小RNEN的术式中,ESD可获得更高的内镜下完整切除率和组织学完全切除率,从目前统计结果看,EMR-CI在这两个方面能够达到与ESD基本一致的效果。

**3.2.2 切缘阳性** 在诊断RNEN时,80.0%为局限性、低度恶性肿瘤<sup>[3]</sup>,手术切缘情况直接影响患者的预后和随访,并可指导术后进一步治疗,故切缘阳性率也是评估内镜治疗效果的重要指标。本研究中,EMR-CI与ESD水平切缘阳性率比较,差异无统计学意义( $P=0.280$ ),而在垂直切缘阳性率方面,EMR-CI组(11.2%)明显高于ESD组(6.0%),差异有统计学意义( $P=0.030$ )。在黄田等<sup>[28]</sup>的Meta分析中,纳入了17篇文献,ESD与m-EMR的水平切缘阳性率和垂直切缘阳性率比较,组间差异均无统计学意义,该研究中,m-EMR包括多种术式,有混杂影响,该作者对EMR-CI与ESD的比较进行了亚组分析,但仅纳入两项研究,结果显示,切缘阳性率组间比较,差异仍无统计学意义。肠壁的解剖结构和NEN的黏膜下生长特性决定了在切除过程中,术者在处理病变基底时,应尽量减少对肠壁肌层的损伤,要求操作的解剖层次极其准确,两种术式比较,ESD直视下剥离精确性更高。与处理病变基底相比较,在水平方向,术者可操作的界限选择相对宽松,故在水平切缘阳性率方面,两组无明显差异,而垂直切缘阳性率可能存在差异,统计结果也与理论相一致。除上述EMR-CI基底采用非直视套扎切除方式,可能影响垂直切缘阳性率外,切割过程中对组织的热力损伤,也可能是导致垂直切缘阳性率有差异的另一重要原因。EMR-CI的“钝性”套扎切除,较ESD的“锐性”剥离,对局部组织热力损伤破坏更明显,组织结构的破坏,会直接影响临床病理学者对术后切缘阳性的判断。临床病理学者在切缘判定方面倾向持谨慎态度,本研究纳入的7篇文献中,均对该指标定义为明确的垂直或水平切

缘无肿瘤残留,而将不能确定的边缘状态归为切缘阳性组,这可能导致切除过程中,使用套扎切除的EMR-CI组存在更多的假阳性病例。对切缘阳性患者进行长期、大样本量的追踪随访,可能有助于进一步揭示其临床意义。

**3.2.3 手术时间** 本研究中,EMR-CI组较ESD组的手术时间更短,组间比较,差异有统计学意义。考虑原因可能为:由EMR-CI术式本身的特点所决定。该术式与ESD相比,省略了将肿物沿黏膜下层剥离这一对技术要求极高,又相对耗时的过程;且病变大小也是影响手术时间的重要因素,ESD组病变直径较EMR-CI组偏大,但由于资料限制,未针对病变大小进行分组研究。另外,还应注意,由于纳入文献是涉及手术的临床研究,自身特点决定了患者无法做到随机分组,医生在决定术式选择时,难免因病变部位、深度和大小等存在选择偏倚。

ESD可以获得满意的组织学完全切除率,但技术难度大,并发症发生率高<sup>[16, 19, 29-30]</sup>。EMR-CI的并发症发生率也是临床关注的重点问题。本研究中,EMR-CI在出血、穿孔和手术总并发症方面,虽然与ESD无明显差异,但笔者认为,有关其安全性的评价,需要与公认的安全性更高的EMR进行对比。

### 3.3 本研究的局限性

由于涉及手术操作和知情同意的限制,无法实现随机分组,由临床医师决定入组,可能产生选择偏倚。纳入研究人群仅限于亚洲国家,未纳入西方国家的相关研究,可能存在地域偏倚。原始研究中的数据有限,无法根据病变直径大小进行分层分析,以明确病变直径大小对两种术式疗效的影响。虽然本研究存在一定的局限性,但本研究作为手术干预措施的系统评价,其研究对象和术式明确统一,且结局指标多有实际测量和病理支持结果,可信度较高。

综上所述,EMR-CI作为EMR和ESD的衍生术式之一,可以在明显节约手术时间和不增加手术并发症的前提下,达到与ESD相似的内镜下完整切除率、组织学完全切除率和复发率,但应该注意该术式与ESD在垂直切缘阳性率方面的差异,加强对垂直切缘阳性患者的长期随访,可能有助于进一步揭示其临床意义。

## 参 考 文 献 :

- [1] GALLO C, ROSSI R E, CAVALCOLI F, et al. Rectal neuroendocrine tumors: current advances in management, treatment, and surveillance[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(11): 1123-1138.
- [2] 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.
- [3] MODLIN I M, LYE K D, KIDD M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 934-959.
- [4] LEE J, PARK Y E, CHOI J H, et al. Comparison between cap-assisted and ligation-assisted endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumors[J]. *Ann Gastroenterol*, 2020, 33(4): 385-390.
- [5] 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.
- [6] HRABE J. Neuroendocrine tumors of the appendix, colon, and rectum[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2020, 29(2): 267-279.
- [7] WEINSTOCK B, WARD S C, HARPAZ N, et al. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 98(3): 180-187.
- [8] LAWRENCE B, GUSTAFSSON B I, CHAN A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(1): 1-18.
- [9] DELLE FAVE G, O'TOOLE D, SUNDIN A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 119-124.
- [10] ANTHONY L B, STROSBURG J R, KLIMSTRA D S, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum[J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 767-774.
- [11] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(10): 927-946.
- [11] Clinical Expert Committee On Neuroendocrine Neoplasms, Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese expert consensus on gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (2016 edition) [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2016, 21(10): 927-946. Chinese
- [12] 陈朔, 杜时雨. 改良法内镜下黏膜切除术在直肠神经内分泌肿瘤治疗中的应用[J]. *中日友好医院学报*, 2020, 34(3): 173-175.
- [12] CHEN S, DU S Y. The application of endoscopic mucosal resection by modified method in the treatment of neuroendocrine neoplasms of rectum[J]. *Journal of China-Japan Friendship Hospital*, 2020, 34(3): 173-175. Chinese
- [13] 肖美英. 不同内镜技术治疗直肠小类癌有效性及安全性的系统评价[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [13] XIAO M Y. Systematic evaluation of the efficacy and safety of different endoscopic techniques in the treatment of rectal small carcinoid[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2019. Chinese
- [14] PATTARAJIERAPAN S, KHOMVILAI S. Recurrence after endoscopic resection of small rectal neuroendocrine tumors: a retrospective cohort study[J]. *Ann Coloproctol*, 2022, 38(3): 216-222.
- [15] LIU Z H, ZHENG C S, DING S H, et al. EMR-P for small rectal neuroendocrine tumors: is it a preferred treatment[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57(12): 1503-1508.
- [16] WANG X Y, CHAI N L, LINGHU E Q, et al. Efficacy and safety of hybrid endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic submucosal dissection for rectal neuroendocrine tumors and risk factors associated with incomplete endoscopic resection[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 368.
- [17] STANG A, JONAS S, POOLE C. Case study in major quotation errors: a critical commentary on the Newcastle-Ottawa scale[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(11): 1025-1031.
- [18] CHEN R, LIU X, SUN S Y, et al. Comparison of endoscopic mucosal resection with circumferential incision and endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumor[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26(3): e56-e61.
- [19] 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.
- [20] INADA Y, YOSHIDA N, FUKUMOTO K, et al. Risk of lymph node metastasis after endoscopic treatment for rectal NETs 10 mm or less[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(3): 559-567.
- [21] WANG X Y, CHAI N L, LINGHU E Q, et al. The outcomes of modified endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine tumors and the value of endoscopic morphology classification in endoscopic resection[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 200.
- [22] ZHANG J Y, LIU M, LI H, et al. Comparison of endoscopic therapies for rectal carcinoid tumors: endoscopic mucosal resection with circumferential incision versus endoscopic submucosal dissection[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(1): 24-30.
- [23] BYEON J S, YANG D H, KIM K J, et al. Endoscopic submucosal dissection with or without snaring for colorectal neoplasms[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(5): 1075-1083.
- [24] SAKAMOTO T, MATSUDA T, NAKAJIMA T, et al. Efficacy of endoscopic mucosal resection with circumferential incision for patients with large colorectal tumors[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(1): 22-26.
- [25] CHA B, SHIN J, KO W J, et al. Prognosis of incompletely resected

- small rectal neuroendocrine tumor using endoscope without additional treatment[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 293.
- [26] AHMED M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(8): 791-807.
- [27] HAN K S, SOHN D K, CHOI D H, et al. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(1): 97-102.
- [28] 黄田. m-EMR与ESD术治疗直肠神经内分泌肿瘤疗效与安全性荟萃分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [29] HUANG T. Efficacy and safety of m-EMR versus ESD in the treatment of rectal neuroendocrine neoplasms: a Meta-analysis [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2021. Chinese
- [30] PARK H W, BYEON J S, PARK Y S, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(1): 143-149.
- (彭薇 编辑)

**本文引用格式:**

王绪, 高越, 田雨顺, 等. 环周黏膜预切开内镜黏膜切除术与内镜黏膜下剥离术治疗直肠神经内分泌肿瘤疗效的Meta分析[J]. *中国内镜杂志*, 2024, 30(3): 14-24.

WANG X, GAO Y, TIAN Y S, et al. Meta-analysis of endoscopic mucosal resection with circumferential incision and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine neoplasm[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2024, 30(3): 14-24. Chinese