

DOI: 10.12235/E20240290

文章编号: 1007-1989 (2024) 12-0043-12

论著

带结扎装置的内镜下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 (≤ 10 mm) 疗效的 Meta分析

王绪, 付永纯, 张锦纯

[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 系统评价带结扎装置的内镜下黏膜切除术 (EMR-L) 与内镜黏膜下剥离术 (ESD) 治疗直肠神经内分泌肿瘤 (rNEN) (≤ 10 mm) 的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、SinoMed、中国知网、维普数据库和万方数据库, 时限为建库至2023年12月13日, 收集观察EMR-L与ESD治疗rNEN疗效的文献, 由两位研究者独立筛选文献并提取数据, 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 进行文献质量评价, 应用Rev Man 5.3软件行Meta分析, 并绘制漏斗图, 采用STATA 18.0软件行发表偏倚检测。**结果** 最终有14篇文献纳入研究, 共报道患者1 234例。其中, EMR-L组488例, ESD组518例, 其他术式228例。Meta分析结果显示: 两组患者组织学完全切除率比较, 差异无统计学意义 ($OR = 1.24$, 95%CI: 0.54~2.86, $P = 0.610$); 两组患者病变直径比较, 差异无统计学意义 ($WMD = -0.27$, 95%CI: -0.77~0.23, $P = 0.290$); EMR-L组手术时间明显短于ESD组 ($WMD = -12.71$, 95%CI: -17.51~-7.92, $P = 0.000$); 两组患者水平和垂直切缘阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者并发症总发生率、术后延迟出血发生率和肠穿孔发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 与ESD相比, EMR-L治疗直径 ≤ 10 mm的rNEN手术时间更短, 并未增加手术风险, 疗效相当, 且操作简便, 对手术器械和内镜医师的操作技术要求不高, 更适于临床推广。

关键词: 带结扎装置的内镜下黏膜切除术 (EMR-L); 内镜黏膜下剥离术 (ESD); 直肠神经内分泌肿瘤 (rNEN); 有效性; 安全性; Meta分析

中图分类号: R735.37

Meta-analysis of endoscopic mucosal resection with ligation device and endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal neuroendocrine neoplasm (≤ 10 mm)

Wang Xu, Fu Yongchun, Zhang Jinchun

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

Abstract: Objective To evaluate the safety and effectiveness of endoscopic mucosal resection with ligation device (EMR-L) and endoscopic submucosal dissection (ESD) for the rectal neuroendocrine neoplasm (rNEN) (≤ 10 mm). **Methods** Databases such as the Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, SinoMed, China National Knowledge Infrastructure, Weipu and Wanfang database were searched by computer. The retrieval time

收稿日期: 2024-05-25

limit was December 13, 2023. The literatures on the efficacy of EMR-L and ESD in treatment of rNEN patients were collected. Two researchers independently screened the literatures and extracted the data, evaluated the methodological quality by Newcastle-Ottawa Scale (NOS). The Rev Man 5.3 software was used for Meta-analysis and funnel plot, and STATA 18.0 was used for publication bias detection. **Results** 14 literatures were included in the study involving 1,234 patients, including 488 patients in the EMR-L group, 518 patients in the ESD group and other operation types 228 cases. Meta-analysis showed that there was no significant difference in histological complete resection rate between the EMR-L group and the ESD group ($OR = 1.24$, $95\%CI: 0.54 \sim 2.86$, $P = 0.610$); The difference was not statistically significant of lesion diameter ($WMD = -0.27$, $95\%CI: -0.77 \sim 0.23$, $P = 0.290$); The operative time of EMR-L group was significantly shorter than that of ESD ($WMD = -12.71$, $95\%CI: -17.51 \sim -7.92$, $P = 0.000$); There was no significant difference in the positive rate of horizontal and vertical margins between groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the incidence of total complications, postoperative delayed bleeding and intestinal perforation among the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with ESD, the treatment of rNEN with diameter ≤ 10 mm by EMR-L is comparable effective and save more time. EMR-L is suitable for extensive using because of simple technical requirements for surgical instruments and endoscopists.

Keywords: endoscopic mucosal resection with ligation device (EMR-L); endoscopic submucosal dissection (ESD); rectal neuroendocrine neoplasm (rNEN); efficacy; safety; Meta-analysis

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是一类在全身各内分泌组织和器官中均可发生的异质性肿瘤, 但以胃、肠和胰腺等消化系统多发^[1]。有研究^[2]报道, 在日本, 直肠 NEN (rectal NEN, rNEN) 占胃肠道 NEN 的 60.0% ~ 89.0%。在我国, rNEN 发病率仅次于胰腺 NEN^[3-4]。rNEN 起病隐匿, 漏诊和误诊率较高。目前, 普遍认为, 内镜筛查的普及, 病理和影像学的发展, 明显提高了 rNEN 的诊断率^[5-7]。欧洲、北美^[8-9]和中国^[4]相关 NEN 专业委员会均推荐, 无特殊临床表现、局限于黏膜和黏膜下层, 且直径 < 10 mm 的 rNEN, 建议行内镜下切除。目前, 内镜下治疗 rNEN 的术式有多种, 但哪种术式更优, 学术界尚无统一意见。内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 是公认的内镜下完整切除率和组织学完全切除率较高的术式。但其手术操作复杂, 且对术者操作技术要求较高, 严重制约了其在临床中的广泛开展^[10]。带结扎装置的内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection with ligation device, EMR-L) 是透明帽辅助的内镜下黏膜切除术 (EMR with cap, EMR-C) 的演变术式之一。笔者查阅文献发现, 临床尚未统一该术式的名称, 但操作步骤均包括: 先注射抬举病变基底, 再以带结扎装置的内镜, 将病变及周边黏膜吸入透明帽, 释放结扎装置套扎病变形成带“假蒂”的息肉样病变, 最后套扎切除并止血。EMR-L 在 EMR-C 基础上增加了套扎环节, 提高

了切除平面的稳定性, 避免了 EMR-C 的缺点。但目前有关 EMR-L 疗效的报道多为小样本和单中心研究, 且结果存在差异。本研究拟系统评价 EMR-L 与 ESD 治疗 rNEN 的有效性和安全性。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究对象 术前经活体组织检查明确, 或内镜下符合 rNEN 表现, 术后病理证实为 rNEN 的患者, 且病变直径 ≤ 10 mm。

1.1.2 研究类型 病例对照研究。

1.1.3 干预措施 研究包括 EMR-L 与 ESD 的对比观察; 术式名称未定义为 EMR-L, 但明确说明手术操作步骤包括: 病变基底注射抬举、吸引、套扎和切除。

1.1.4 文献语种 限英文或中文。

1.1.5 结局指标 原始研究需报告至少一项以下评价指标: 1) 有效性指标: 组织学完全切除率、内镜下完整切除率、病变直径、手术时间、垂直和水平切缘阳性率、复发率和转移率; 2) 安全性指标: 并发症、肠穿孔和术后延迟出血发生率。

1.2 排除标准

1) 入组对象包括非 rNEN 的患者; 2) 手术方式中无 EMR-L 与 ESD 对比; 3) 会议摘要、综述、Meta 分析或个案报道; 4) 无法获取原文、数据不完整、

提取困难或重复发表;5)入组病例数<5例。

1.3 检索策略

应用计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、SinoMed、中国知网、维普数据库和万方数据库,时间限定为从建库至2023年12月13日。以 rectal neuroendocrine neoplasms/rectal neuroendocrine tumors、endoscopic mucosal resection/EMR、endoscopic submucosal dissection/ESD 等检索英文数据库;以直肠、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 等检索中文数据库。布尔逻辑运算符组内用“or”组间用“and”,以主题词与自由词结合的检索策略进行检索,最后手工检索相关研究的参考文献,以达到全面检索。

1.4 文献筛选与数据提取

1.4.1 文献筛选 应用文献管理软件 Note Express V3.0 删除所有重复文献,由两名研究者分别独立阅读文献题目和摘要等信息,确定可能纳入研究的相关文献,索取全文并阅读,出现争议问题时,邀请第三方共同商议解决,最终将符合标准的文献纳入研究。

1.4.2 数据提取 包括:1)文献基本特征信息:题目、第一作者、发表年份、患者入组情况、研究类型和随访等;2)手术安全性和有效性结局指标。

1.5 文献质量评价

应用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)^[11]对纳入研究的文献进行质量评价,从队列的选择、组间可比性和结局情况3个维度共9个条目进行评价,按照条目内容对照文献报道的情况进行比较,对符合的条目记1分,总分9分,<4分为低质量文献,4~6分为中等质量文献,>6分为高质量文献,并对评价质量较低的文献予以分析说明。

1.6 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 和 STATA 18.0 统计软件分析数据。对结局指标中的计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)和95%可信区间(confidence interval, CI)表示;计数资料以比值比(odds ratio, OR)和95%CI表示。异质性分析用 χ^2 检验,以 I^2 衡量异质性大小,若 $I^2 < 50.0%$,认为异质性较小,应用固定效应模型进行Meta分析,反之,则应用随机效应模型进行分析,并采用逐篇剔除法进行敏感性分析,以寻找异质性来源。绘制漏斗图,并采用 Begg's 和 Egger's 检验检测发表偏倚。 $P < 0.05$

表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

计算机和手工检索共获得文献938篇,使用 Note Express V3.0 去除重复文献后,剩余686篇,阅读题目和摘要后,去除文献614篇,索取72篇文献全文,通过详细阅读全文,再次排除58篇文献,最终确定纳入研究的文献14篇。见图1。

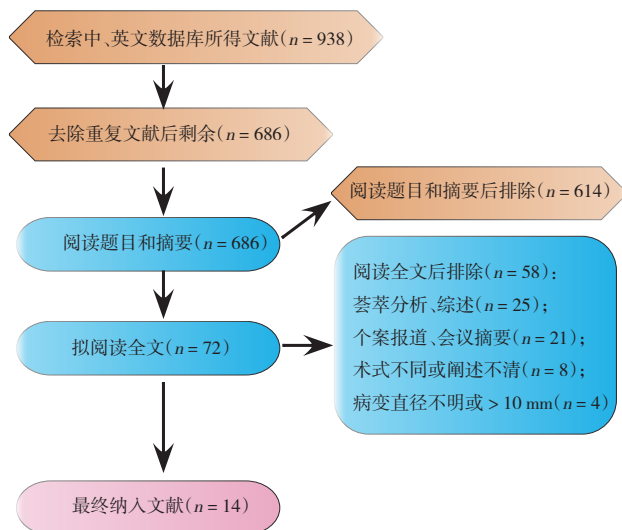


图1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 文献基本特征和质量评价

文献基本特征和质量评价见表1。

2.2.1 纳入文献的基本特征 最终纳入研究14篇文献^[12-25],全部获得全文,包括:13项回顾性研究和1项前瞻性研究,发表于2012年—2023年,共报道1234例患者。其中,EMR-L组488例,ESD组518例,其他术式228例,研究来自中国、日本和韩国3个亚洲国家。

2.2.2 文献的质量评价 采用NOS文献质量评价量表,对纳入的文献进行质量评价,3篇文献为中等质量,11篇文献为高质量文献,纳入研究的文献总体质量较好。

2.3 有效性指标的Meta分析结果

2.3.1 组织学完全切除率 有14篇文献^[12-25]报道了组织学完全切除率。EMR-L组为92.2%(450/488),ESD组为90.0%(466/518),异质性检验提示:

表 1 纳入研究文献基本特征和质量评价结果

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation results of the included studies

第一作者	发表年份	国家	入组时段	研究中心类型	中心总患者数/例	入组数/例		随访时间/月		质量评价/分
						EMR-L	ESD	EMR-L	ESD	
BANG ^[12]	2016年	韩国	2012年1月—2016年2月	前瞻	单 77	53	24	7.8±11.2	22.3±16.8	8
陈功 ^[13]	2022年	中国	2018年9月—2022年5月	回顾	单 56	26	30	N	N	6
CHOI ^[14]	2017年	韩国	2008年12月—2015年11月	回顾	单 134	16	53	27.8±16.7	27.8±16.7	7
HAMADA ^[15]	2023年	日本	2005年4月—2020年7月	回顾	多 139	16	90	median:32	median:32	7
HARADA ^[16]	2017年	日本	2008年8月—2016年3月	回顾	单 39	20	15	31.6±21.9	9.1±5.8	7
INADA ^[17]	2021年	日本	2011年—2019年	回顾	多 132	58	33	median:57	median:57	6
KAMIGAICHI ^[18]	2022年	日本	2001年1月—2019年12月	回顾	单 96	21	21	mean:53.8	mean:53.8	7
KANEKO ^[19]	2016年	日本	2001年4月—2013年8月	回顾	单 46	22	24	median:61.6	median:61.6	7
KIM ^[20]	2013年	韩国	2005年1月—2011年6月	回顾	单 115	40	44	median:13.1	median:13.1	7
LIM ^[21]	2019年	韩国	2011年1月—2012年12月	回顾	单 82	66	16	mean:41.9	mean:41.9	7
MATSUNO ^[22]	2022年	日本	2010年1月—2019年12月	回顾	多 205	89	116	median:35	median:35	7
NIIMI ^[23]	2012年	日本	2003年9月—2011年4月	回顾	单 24	11	13	24.0±32.5	65.1±5.7	7
吴利娟 ^[24]	2020年	中国	2014年8月—2016年3月	回顾	单 43	23	20	18.7±4.5	16.6±3.9	7
杨根源 ^[25]	2016年	中国	2011年1月—2014年1月	回顾	单 46	27	19	12~42	12~42	6

注：N 为未提供；median 为中位数；mean 为均数。

各研究间可能存在异质性 ($I^2 = 50.0\%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示：两组患者组织学完全切除率比较，差异无统计学意义 ($\hat{OR} = 1.24$, $95\%CI: 0.54 \sim 2.86$, $P = 0.610$)。见图 2。

2.3.2 内镜下完整切除率 有 12 篇文献^[12-14, 16, 18-25]报道了内镜下完整切除率。除 KANEKO 等^[19]报道 EMR-L 组的内镜下完整切除率为 72.3% (16/22) 外，其他文献报道的结果均为 100.0%，因有效数据较少，无法行 Meta 分析。

2.3.3 病变直径 有 9 篇文献^[12-13, 17-18, 20-21, 23-25]报道了病变直径。异质性检验提示：各研究间可能存在异质性 ($I^2 = 58.0\%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示：EMR-L 组与 ESD 组病变直径比较，差异无统计学意义 ($WMD = -0.27$, $95\%CI: -0.77 \sim 0.23$, $P = 0.290$)。见图 3。

2.3.4 手术时间 有 10 篇文献^[12-13, 17-21, 23-25]报道了手术时间。异质性检验提示：各研究间可能存在异质性 ($I^2 = 96.0\%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示：EMR-L 组较 ESD 组手术时间更短，差异有统计学意义 ($WMD = -12.71$, $95\%CI: -17.51 \sim -7.92$, $P = 0.000$)。见图 4。

2.3.5 切缘阳性率 有 12 篇文献^[12-13, 16-25]报道了术后病理标本的水平切缘阳性率。EMR-L 组为 2.4% (11/456)，ESD 组为 2.1% (8/375)，异质性检验提示：各研究间可能存在异质性 ($I^2 = 54.0\%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示：两组患者水平切缘阳性率比较，差异无统计学意义 ($\hat{OR} = 0.91$, $95\%CI: 0.18 \sim 4.61$, $P = 0.910$)。见图 5。

共有 12 篇文献^[12-13, 16-25]报道了术后病理标本的垂直切缘阳性率。EMR-L 组为 5.9% (27/456)，ESD 组为 7.7% (29/375)，异质性检验提示：各研究间可能存在异质性 ($I^2 = 52.0\%$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示：两组患者垂直切缘阳性率比较，差异无统计学意义 ($\hat{OR} = 0.81$, $95\%CI: 0.28 \sim 2.34$, $P = 0.690$)。见图 6。

2.3.6 复发率和远处转移率 有 12 篇文献^[12, 14-16, 18-25]报道了术后局部复发率，在随访期内，两组均未见局部复发；有 10 篇文献^[12, 14, 16, 19-25]报道了术后远处转移情况。其中，MATSUNO 等^[22]报道，ESD 组有 1 例出现术后转移，NIIMI 等^[23]报道，EMR-L 组术后出现 1 例转移。两种术式随访期间远处转移率均极低，有效数据有限，无法行 Meta 分析。

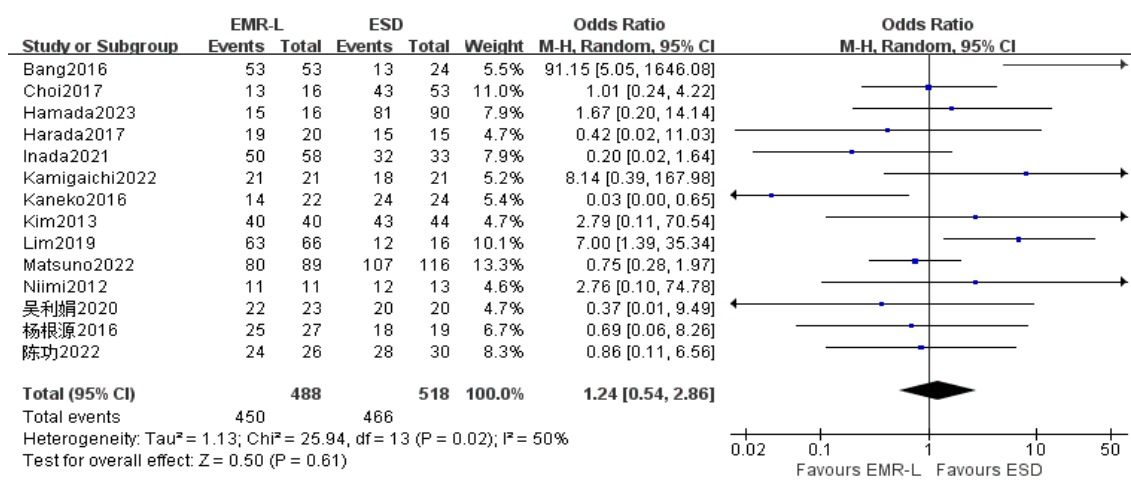


图2 两组患者组织学完全切除率比较的森林图

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

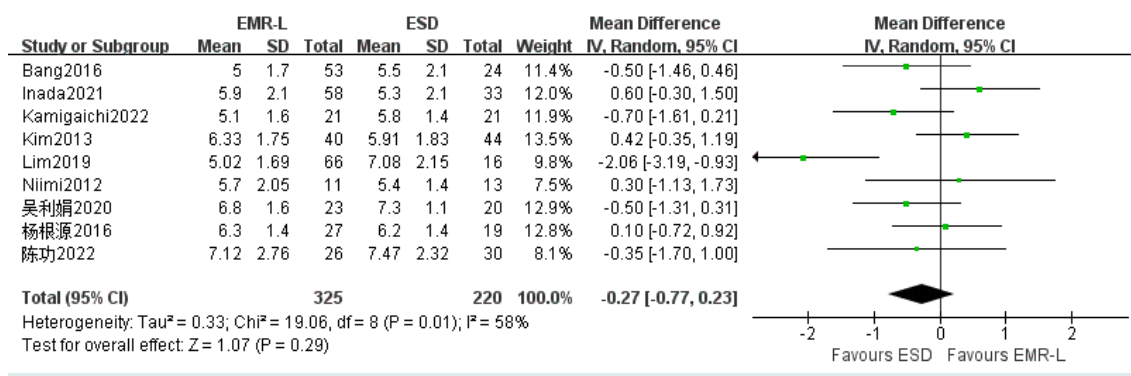


图3 两组患者病变直径比较的森林图

Fig.3 Forest plot of comparison of lesion diameter between the two groups

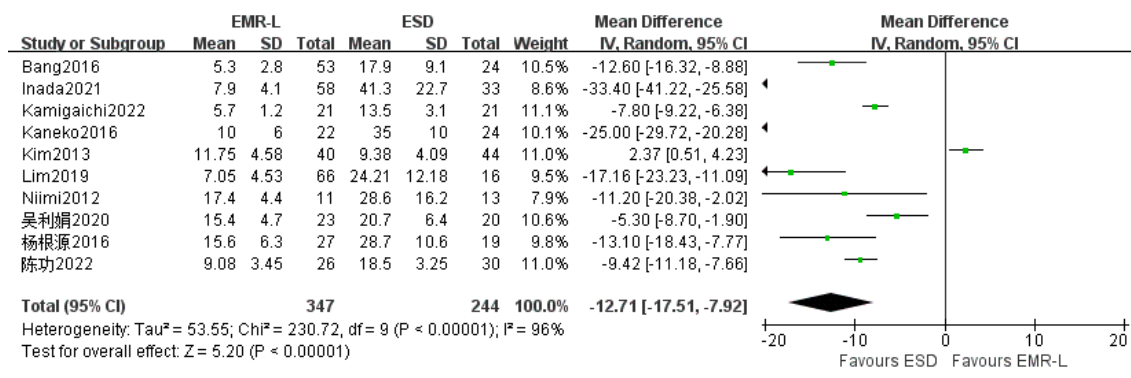


图4 两组患者手术时间比较的森林图

Fig.4 Forest plot of comparison of operative time between the two groups

2.4 安全性指标的 Meta 分析结果

2.4.1 并发症总发生率 有 12 篇文章^[12-16, 18-21, 23-25]

报道了并发症总发生率。EMR-L 组为 2.6% (9/341), ESD 组为 2.7% (10/369), 异质性检验提示: 各研究

间异质性较小 ($I^2 = 0.0\%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 两组患者并发症总发生率比较, 差异无统计学意义 ($OR = 1.09$, $95\%CI: 0.47 \sim 2.54$, $P = 0.830$)。见图 7。

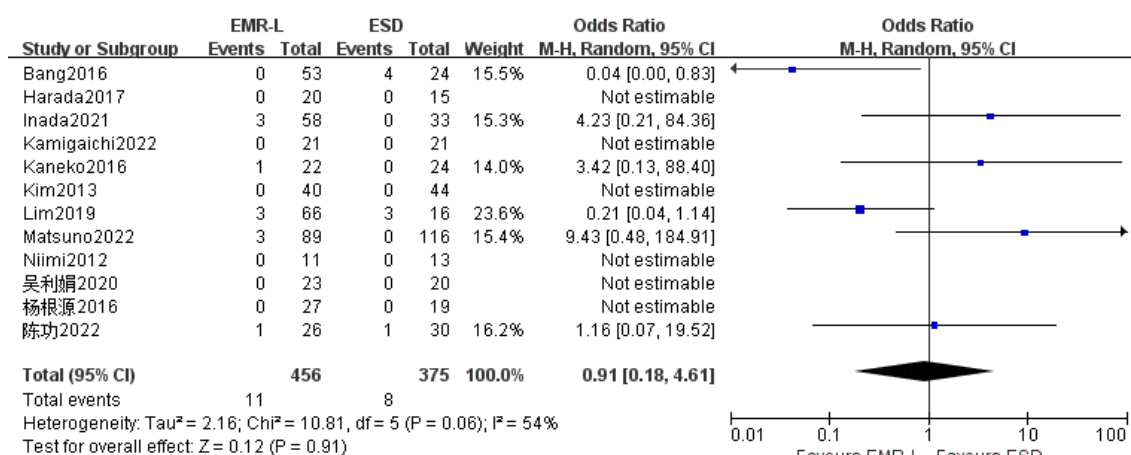


图5 两组患者水平切缘阳性率比较的森林图

Fig.5 Forest plot of comparison of the positive rate of horizontal margin between the two groups

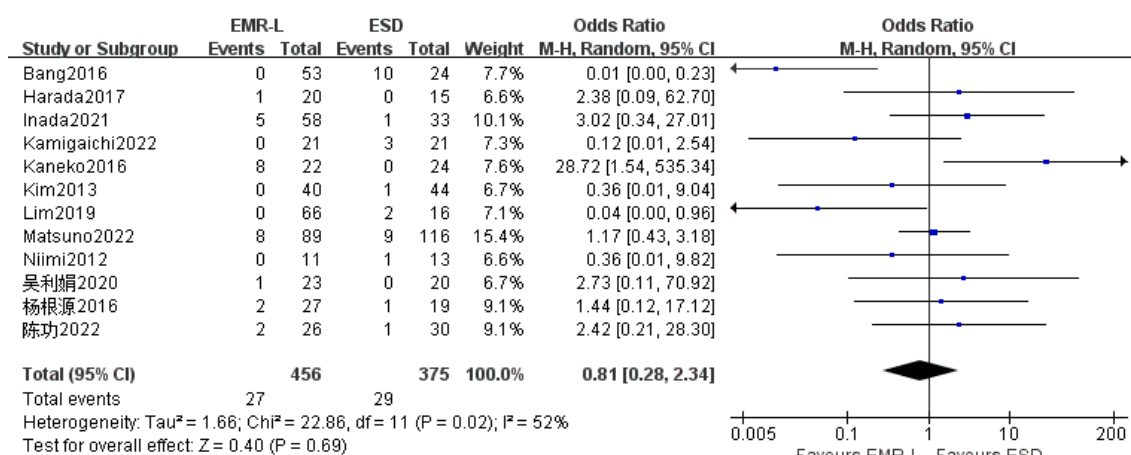


图6 两组患者垂直切缘阳性率比较的森林图

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

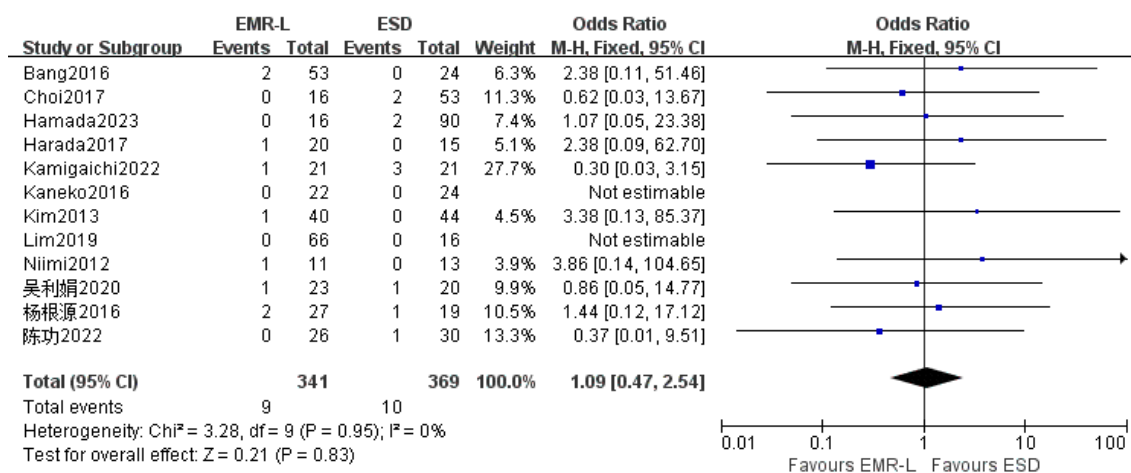


图7 两组患者并发症总发生率比较的森林图

Fig.7 Forest plot of comparison of overall complication rate between the two groups

2.4.2 术后延迟出血发生率 有 14 篇文献^[12-25]报道了术后延迟出血发生率。EMR-L 组术后延迟出血发生率为 3.5% (17/488), ESD 组术后延迟出血发生率为 2.3% (12/518), 异质性检验提示: 各研究间异质性较小 ($I^2 = 0.0\%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 两组患者术后延迟出血发生率比较, 差异无统计学意义 ($OR = 1.56$, $95\%CI: 0.76 \sim 3.20$, $P = 0.220$)。见图 8。

2.4.3 肠穿孔发生率 有 14 项研究^[12-25]报道了肠穿孔发生率。EMR-L 组肠穿孔发生率为 0.8% (4/488), ESD 组肠穿孔发生率为 0.6% (3/518), 异质性检验提示: 各研究间异质性较小 ($I^2 = 0.0\%$)。采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 两组

患者肠穿孔发生率比较, 差异无统计学意义 ($OR = 0.91$, $95\%CI: 0.24 \sim 3.48$, $P = 0.890$)。见图 9。

2.5 敏感度分析

对于可能存在异质性 ($I^2 \geq 50.0\%$) 的各结局指标, 采用逐篇剔除法行敏感度分析, 结果显示: 异质性效应量均未见明显变化, 提示: Meta 分析结果较稳定。

2.6 发表偏倚

对纳入文献超过 10 篇的结局指标绘制漏斗图, 结果显示: 除手术时间和水平切缘阳性率漏斗图外, 其余指标的漏斗图基本呈对称分布。见图 10 ~ 16。应用 STATA 18.0 行 Begg's 和 Egger's 检验, 结果显示: 存在发表偏倚可能性较低 ($P > 0.05$)。见表 2。

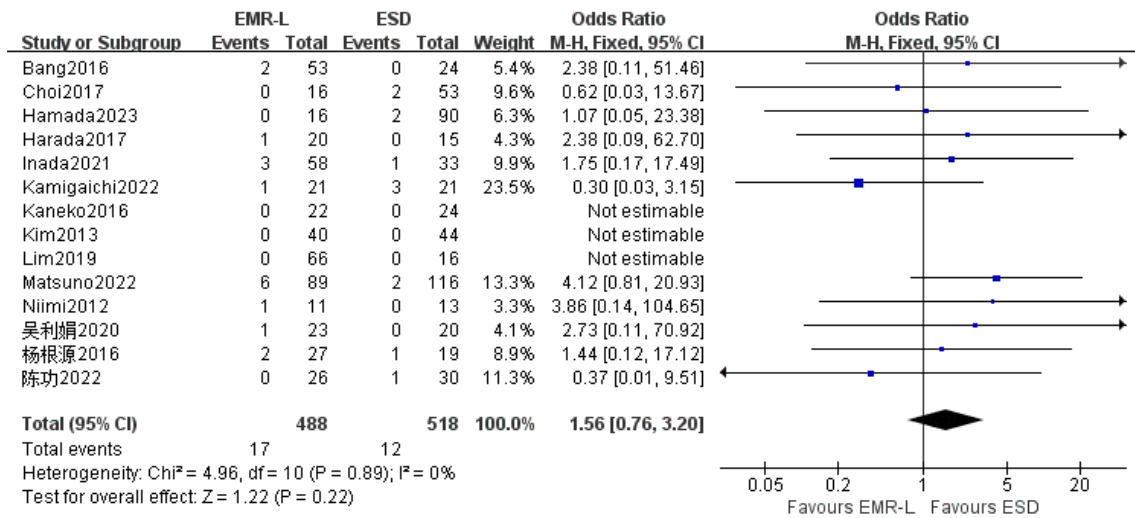


图 8 两组患者术后延迟出血发生率比较的森林图

Fig.8 Forest plot of comparison of incidence of postoperative delayed bleeding between the two groups

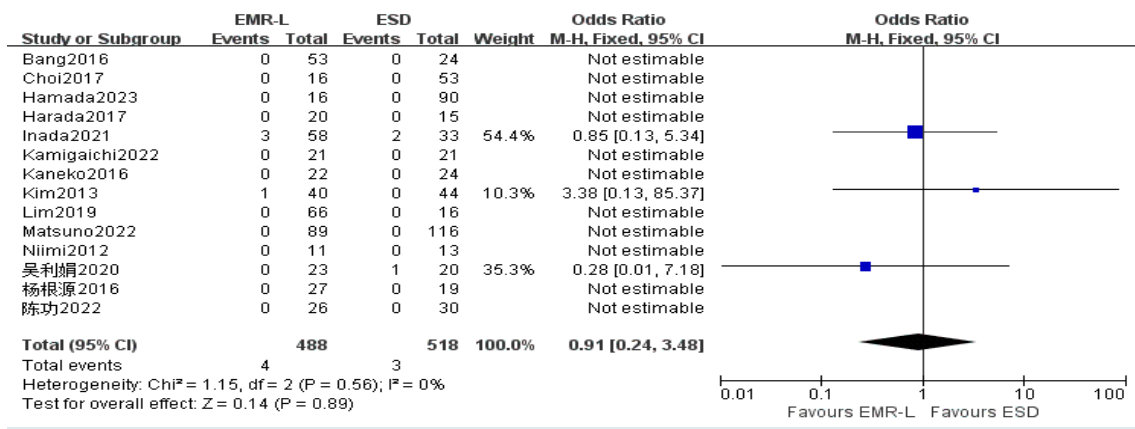


图 9 两组患者肠穿孔发生率比较的森林图

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

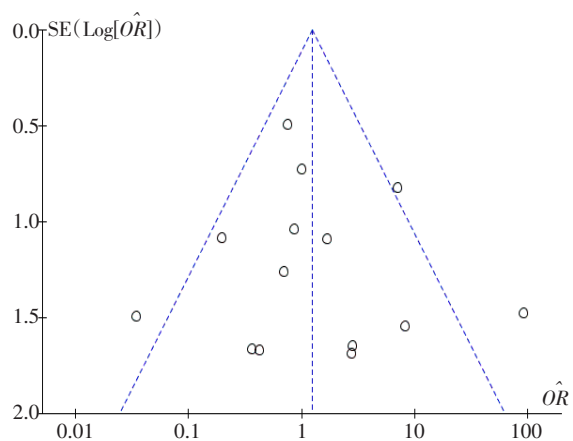


图10 组织学完全切除率的漏斗图

Fig.10 Funnel plot of histological complete resection rate

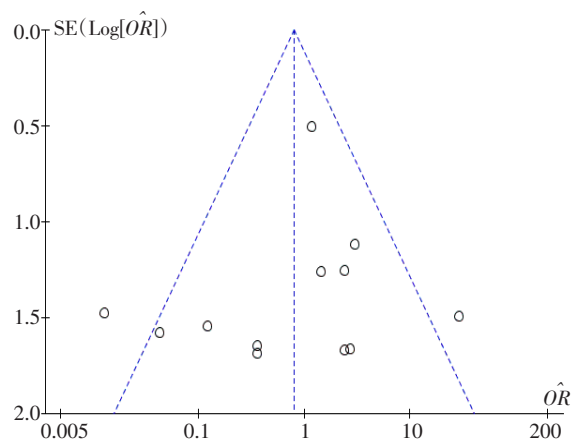


图13 垂直切缘阳性率的漏斗图

Fig.13 Funnel plot of the positive rate of vertical margin

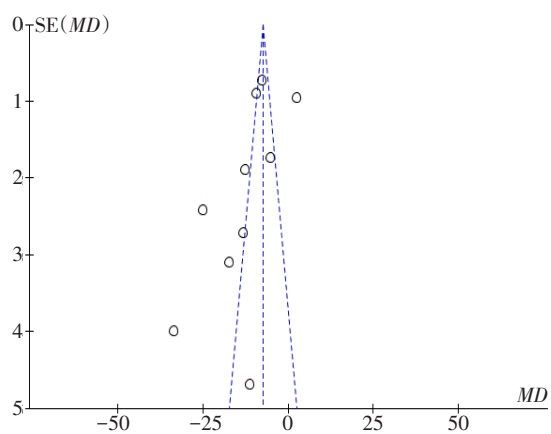


图11 手术时间的漏斗图

Fig.11 Funnel plot of operative time

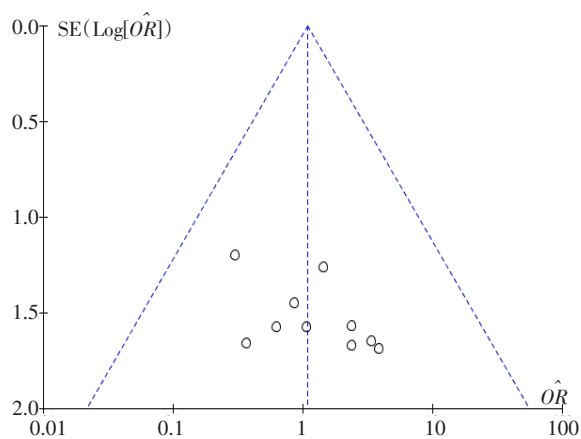


图14 并发症总发生率的漏斗图

Fig.14 Funnel plot of overall complication rate

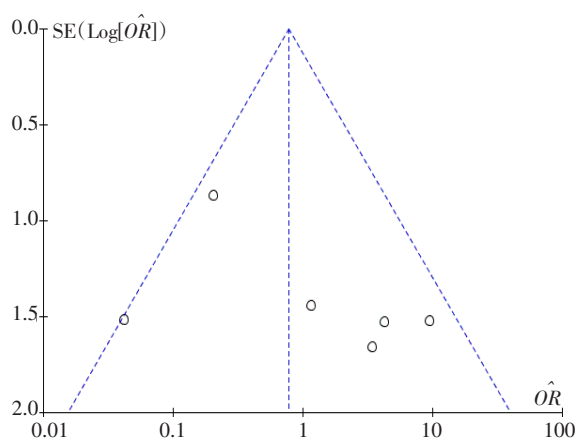


图12 水平切缘阳性率的漏斗图

Fig.12 Funnel plot of the positive rate of horizontal margin

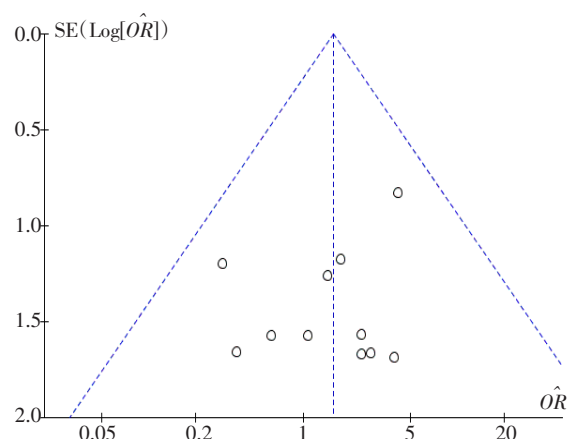


图15 术后延迟出血发生率的漏斗图

Fig.15 Funnel plot of incidence of postoperative delayed bleeding rate

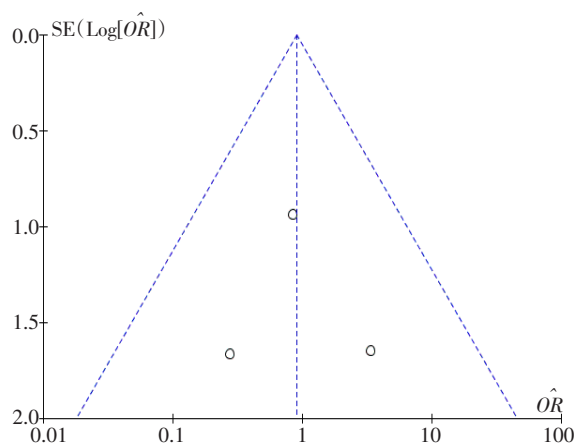


图 16 肠穿孔发生率的漏斗图

Fig.16 Funnel plot of incidence of intestinal perforation

表 2 发表偏倚检测结果

Table 2 Results of the publication bias test

结局指标	纳入研究数	Begg's 检验		Egger's 检验	
		Z 值	P 值	t 值	P 值
组织学完全切除率	14	0.11	0.913	0.39	0.705
手术时间	10	1.25	0.210	-1.89	0.096
水平切缘阳性率	12	0.75	0.452	1.33	0.253
垂直切缘阳性率	12	0.62	0.537	-0.67	0.518
并发症总发生率	12	1.25	0.210	1.80	0.110
术后延迟出血发生率	14	0.16	0.876	-1.06	0.315
肠穿孔发生率	14	0.00	1.000	0.08	0.951

3 讨论

3.1 EMR-L 和 ESD 治疗 rNEN 的临床现状

ONO 等^[26]于 2003 年首次报道 EMR-L 用于 rNEN 治疗的效果。笔者复习文献发现, 有关该术式的名称并不统一, 英文文献将该术式称为: endoscopic mucosal resection with a ligation device (EMR-L)^[19-20, 23], endoscopic mucosal resection with a ligation band device (EMR-L)^[21], endoscopic mucosal resection using band ligation device (EMR-L)^[14], endoscopic submucosal resection with a ligation device (ESMR-L)^[15-16, 18], endoscopic submucosal resections with ligation (ESMR-L)^[17, 22], endoscopic submucosal resection with band ligation^[12], endoscopic mucosal resection using band ligation (EMR-B)^[27], 中文文献则称之为: 结扎装置辅助内镜下黏膜切除术

(endoscopic submucosal resection with ligation device, EMSR-L)^[24], 结扎装置辅助内镜下黏膜下层切除术 (endoscopic submucosal resection with ligating device, EMSR-L)^[25], 套扎法内镜下黏膜切除术 (EMR-b)^[13], 内镜下黏膜套扎切除术 (endoscopic mucosal resection with a ligation device, EMR-L)^[28], 套扎法内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection with a ligation device, EMR-L)^[29]。《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南 (2022 年版)》^[4]将该术式称之为带结扎装置的 EMR (EMR with ligation device, EMR-L)。名称虽然不同, 但鉴于手术操作过程相同, 笔者将其统一纳入本研究, 进行数据统计。从该术式的设计理念来看, 是从 EMR 到 EMR-C, 再到 EMR-L 的逐渐改良; 从切除层次来看, 不同于 ESD 强调剥离的层次为沿黏膜下层, EMR-L 强调结扎装置辅助的黏膜层完整切除, 故笔者认为, 带结扎装置的内镜下黏膜切除术 (EMR-L) 这一名称更合理。该术式在 EMR-C 基础上进行改良, 其优点在于: 注射抬举病变, 将黏膜和固有层分离, 可减少套扎切除时发生穿孔的风险, 且套扎形成的“假蒂”, 便于观察病变套扎是否完全, 以达到更深更稳定的切除平面, 并且可获得更完整的病变组织, 以避免 EMR-C 吸引后直接切除导致的不完全切除^[30]。EMR-L 操作过程中的吸引和套扎需要携带透明帽这一装置。因此, 为了吸引病变和完整套扎, 避免分次切除和切除不完全, 透明帽的直径必然会限制在适合该术式的病变大小, 而 ESD 则无此限制, 为更好地观察两术式的疗效, 本研究只对直径 ≤ 10 mm 为观察对象的文献进行 Meta 分析, 结果显示: EMR-L 较 ESD 手术时间更短, 且其他有效性和安全性指标比较, 差异均无统计学意义。

3.2 EMR-L 和 ESD 治疗 rNEN 的有效性指标比较

3.2.1 内镜下完整切除率和组织学完全切除率

在所有常用评价内镜有效性的指标中, 内镜下完整切除率和组织学完全切除率是较为公认的最重要的指标。实现内镜下完整切除, 是评估能否达到组织学完全切除及切缘情况准确判断的首要前提。由于内镜下切除标本取出过程的特殊性, 未实现完整切除的标本, 会明显影响术后病理医师评估的准确性。因此, 临床医师在选择切除方法时, 一般将是否能够实现完整切除作为第一目标。本研究所有纳入的文献中, 只有 KANOKO 等^[19]的研究中 EMR-L 组 72.3% (16/22)

未实现内镜下完整切除,分析原因发现:在该回顾性研究中,作者将切缘明确阳性,只实现病变部分切除的病例,归为内镜下未完整切除,并非其他文献中描述的多次套扎切除,以致病变标本非“整块”的情况,其他研究中两组患者内镜下完整切除率均为100.0%,效果相当。能否实现组织学完全切除,对患者的二次补救手术、术后随访和心理均可能产生重要影响。未达到组织学完全切除标准的病例,往往需要密切随访,观察有无复发和转移,而达到组织学完全切除的直径 $< 10\text{ mm}$ 的G₁或G₂ rNEN,则无需频繁内镜检查。在进行补救手术时,初次手术后的瘢痕和局部黏膜的纤维化,会增加二次手术的难度。本研究中,EMR-L组的组织学完全切除率为92.2% (450/488),ESD组的组织学完全切除率为90.0% (466/518),Meta分析结果显示,两组比较,差异无统计学意义($P=0.610$)。该结果与黄田等^[1]的系统评价结果一致,但其研究未对纳入研究的病变直径做限制,ESD组与EMR-L组病变直径差异明显,而本研究对纳入研究的患者病变直径进行严格筛选($\leq 10\text{ mm}$),经过统计显示,组间差异不明显,且本研究样本量更大,结果更可靠。

3.2.2 切缘阳性 切缘阳性与否也是衡量术式有效性的重要指标之一,是判断组织学完全切除的前提。本研究发现,EMR-L在垂直切缘和水平切缘阳性率方面,与ESD比较,差异均无统计学意义,表明:该术式在保证切缘阴性的有效性方面,可以达到与ESD相当的效果。分析原因可能为:作为最早用于内镜下治疗的术式,EMR切缘阳性率偏高是促使临床医师不断改进术式的根本原因。EMR在套扎切除时,套扎环的滑动,会导致切除部位不准确,这可能是切缘阳性率较高的原因。EMR-L通过注射抬举,以保证黏膜层与固有层分离,套扎后,人为形成带蒂息肉样病变,再行套扎切除时,切割线准确且稳定,既能保证水平切缘与病变的安全距离,也能够保证基底切除的层次准确,很好地避免了EMR的弊端。ESD沿黏膜下层的剥离,是其技术难点,也是导致其耗时较长的原因。而EMR-L套扎切除不仅降低了手术难度,步骤也更简单,在手术时间方面,更具优势,本研究通过Meta分析,结果显示:EMR-L较ESD更省时。

3.3 安全性指标

衡量术式的优劣,不仅关注其操作难易程度及有效性等指标,安全性也是不容忽视的。本研究对并发症、术后延迟出血和肠穿孔这3个指标进行Meta分析,结果显示:两种术式以上指标并无明显差异。目前,比较公认的限制ESD广泛开展的原因,除了操作难度大以外,穿孔和出血发生率偏高也是重要影响因素,本研究纳入的文献均报道为术后延迟出血,并有明确的定义。相较于ESD,EMR-L减少术中出血方面是否存在优势,仍需进一步观察。

3.4 本研究存在的局限性

1) 地域偏倚:由于研究纳入的文献均来自亚洲国家,结论可能不适用于其他国家的人种;2) 选择偏倚:纳入研究多为回顾性研究,且干预措施为内镜治疗,由于受患者知情同意原则和内镜医师操作技术水平等影响,很难做到随机分组,病变扁平、注射抬举效果不佳和活检瘢痕影响吸引套扎效果等病例,可能更多地被分入ESD组,选择偏倚难以避免;3) 随访时间不足:由于rNEN的惰性生物学行为特点,评估治疗效果,需要更长期的随访和监测。

综上所述,与ESD相比,EMR-L对直径 $\leq 10\text{ mm}$ 的rNEN,手术时间更短,并未增加手术风险,且疗效相当。因其操作简便、对手术器械和内镜医师的操作技术要求不高等优势,更适合临床推广。但必须注意的是,对于病变扁平、注射抬举效果不佳和活检瘢痕明显等病变,可能更适用于ESD。

参 考 文 献 :

- [1] MODLIN I M, LYE K D, KIDD M. A 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors[J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 934-959.
- [2] ITO T, SASANO H, TANAKA M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(2): 234-243.
- [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] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(6): 545-580.
- [4] Society of Neuroendocrine Neoplasm of China Anti-Cancer Association. China Anti-Cancer Association guideline for diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasm (2022

- edition)[J]. *China Oncology*, 2022, 32(6): 545-580. Chinese
- [5] 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.
- [6] HRABE J. Neuroendocrine tumors of the appendix, colon, and rectum[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2020, 29(2): 267-279.
- [7] 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.
- [7] 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
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] BANG B W, PARK J S, KIM H K, et al. 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.
- [13] 陈功, 孙超, 柴海娜, 等. 套扎法内镜下黏膜切除术在直肠神经内分泌肿瘤中的应用[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(18): 21-25.
- [13] CHEN G, SUN C, CHAI H N, et al. Application of endoscopic mucosal ligation resection in rectal neuroendocrine tumors[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2022, 26(18): 21-25. Chinese
- [14] CHOI C W, PARK S B, KANG D H, et al. The clinical outcomes and risk factors associated with incomplete endoscopic resection of rectal carcinoid tumor[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(12): 5006-5011.
- [15] HAMADA Y, TANAKA K, MUKAI K, et al. Efficacy of endoscopic resection for rectal neuroendocrine tumors smaller than 15 mm[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(7): 3148-3157.
- [16] HARADA H, SUEHIRO S, MURAKAMI D, et al. Endoscopic submucosal dissection for small submucosal tumors of the rectum compared with endoscopic submucosal resection with a ligation device[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(2): 70-76.
- [17] 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.
- [18] KAMIGAICHI Y, YAMASHITA K, OKA S, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for rectal neuroendocrine tumors: advantages of endoscopic submucosal resection with a ligation device compared to conventional EMR and ESD[J]. *DEN Open*, 2022, 2(1): e35.
- [19] KANEKO H, HIRASAWA K, KOH R, et al. Treatment outcomes of endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: an analysis of the resectability and long-term results from 46 consecutive cases[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(12): 1489-1494.
- [20] KIM K M, EO S J, SHIM S G, et al. Treatment outcomes according to endoscopic treatment modalities for rectal carcinoid tumors[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(3): 275-282.
- [21] LIM H K, LEE S J, BAEK D H, et al. Resectability of rectal neuroendocrine tumors using endoscopic mucosal resection with a ligation band device and endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 8425157.
- [22] MATSUNO K, MIYAMOTO H, KITADA H, et al. Comparison of endoscopic submucosal resection with ligation and endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: a multicenter retrospective study[J]. *DEN Open*, 2022, 3(1): e163.
- [23] NIIMI K, GOTO O, FUJISHIRO M, et al. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases[J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(6): 443-447.
- [24] 吴利娟, 田笑笑, 金建军, 等. 结扎装置辅助内镜黏膜下切除术对比剥离术治疗小直肠神经内分泌肿瘤的疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(4): 624-627.
- [24] WU L J, TIAN X X, JIN J J, et al. Effect of endoscopic submucosal resection with a ligation device and endoscopic submucosal dissection for the small rectal neuroendocrine tumor[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2020, 35(4): 624-627. Chinese
- [25] 杨根源, 郭晓红, 施茜, 等. 结扎装置辅助内镜下黏膜下层切除术与黏膜下层剥离术治疗直肠神经内分泌肿瘤的对照研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(2): 155-158.
- [25] YANG G Y, GUO X H, SHI Q, et al. A control study of endoscopic submucosal resection with ligating device and endoscopic submucosal dissection in treating rectal neuroendocrine tumors[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, 25(2): 155-158. Chinese
- [26] ONO A, FUJII T, SAITO Y, et al. Endoscopic submucosal

- resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(4): 583-587.
- [27] CHOI C W, KANG D H, KIM H W, et al. Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(5): 432-436.
- [28] 陈嘉伟. 212例微小直肠神经内分泌肿瘤内镜治疗及超声内镜效果分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [28] CHEN J W. Endoscopic treatment and efficacy of endoscopic ultrasonography in 212 patients with small rectal neuroendocrine tumors[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2023. Chinese
- [29] 李平. 套扎法内镜黏膜切除术与内镜黏膜下剥离术治疗胃肠神经内分泌肿瘤的对比研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [29] LI P. Comparison of EMR-L and ESD in treatment of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021. Chinese
- [30] 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.
- [31] 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.
- [31] HUANG T. Efficacy and safety of m-EMR versus ESD in the treatment of rectal neuroendocrine tumors: a Meta-analysis[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2021. Chinese
- (彭薇 编辑)

本文引用格式:

王绪, 付永纯, 张锦纯. 带结扎装置的内镜下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 (≤ 10 mm) 疗效的 Meta 分析[J]. *中国内镜杂志*, 2024, 30(12): 43-54.

WANG X, FU Y C, ZHANG J C. Meta-analysis of endoscopic mucosal resection with ligation device and endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal neuroendocrine neoplasm (≤ 10 mm)[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2024, 30(12): 43-54. Chinese