

·短篇论著·

内镜黏膜下剥离术治疗直肠神经内分泌瘤的疗效及思考

郭雨栋 唐秀芬 祁紫娟 赵艳

黑龙江省医院消化病院消化一科, 哈尔滨 150000

通信作者: 唐秀芬, Email: 13796616601@126.com

【摘要】 探讨内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗直肠神经内分泌瘤(rectal neuroendocrine tumor, RNET)的临床疗效及安全性。回顾2012年12月—2021年1月就诊于黑龙江省医院消化病院消化一科, 肿瘤最大径 ≤ 15 mm, 行ESD治疗, 经病理证实为RNET且临床资料完整的71例患者(男43例、女28例), 年龄 (46.66 ± 10.15) 岁, 分析流行病学、内镜表现、手术时间、并发症、病理结果、内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)与病理的一致性以及预后等。患者中69例病变为单发, 2例病变为多发(2个); 内镜下病变位于直肠中下段70个(70/73, 95.89%), 上段3个(3/73, 4.11%); 肿瘤最大径 (8.54 ± 3.12) mm。肿瘤均整块切除, 无并发症, 肿瘤完整切除率为87.67%(64/73), 8例肿瘤紧邻垂直切缘, 1例见脉管内瘤栓。EUS评价全部病灶均未累及固有肌层, 与病理诊断符合率100.0%。随访 (4.52 ± 3.85) 年(1~9年), 患者均未发现局部复发或远处转移。可见ESD治疗最大径 ≤ 15 mm的RNET安全、有效; 对于术前充分评估无转移迹象的G1级肿瘤, 即使切除标本中肿瘤紧邻切缘或有一定程度的脉管浸润, 也可考虑密切随访。

【关键词】 神经内分泌瘤; 直肠; 腔内超声检查; 病理学, 临床; 内镜黏膜下剥离术

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科技计划资助项目(2019-125)

Efficacy and thoughts of endoscopic submucosal dissection for rectal neuroendocrine tumor

Guo Yudong, Tang Xiufen, Qi Zijuan, Zhao Yan

Department One of Gastroenterology, Digestive Diseases Hospital, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150000, China

Corresponding author: Tang Xiufen, Email: 13796616601@126.com

【Summary】 To evaluate the efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) for rectal neuroendocrine tumor (RNET). Data of 71 patients (43 males and 28 females, aged 46.66 ± 10.15 years) with histologically diagnosed RNET ≤ 15 mm in diameter who underwent ESD in Department One of Gastroenterology, Digestive Diseases Hospital, Heilongjiang Provincial Hospital from December 2012 to January 2021 were retrospectively analyzed. Epidemiological characteristics, endoscopic characteristics, the operation time, complications, pathology results, the consistency of endoscopic ultrasound (EUS) and pathology and prognosis were analyzed. Sixty-nine patients had single lesion and 2 patients had multiple lesions (two of each). Seventy lesions (70/73, 95.89%) were located in the middle-lower rectal segment, and 3 lesions (3/73, 4.11%) in the upper segment. The maximum diameter was 8.54 ± 3.12 mm. The en bloc resection rate was 100%. No adverse event was observed. The R0 resection rate was 87.67% (64/73), with 8 had undetermined vertical resection margin and 1 had lymphovascular invasion. EUS showed no case involving the muscularis propria with pathologic coincidence rate of 100.0%. The follow-up period was 4.52 ± 3.85 years (1-9 years). No local recurrence or distant metastasis was found. ESD is safe and effective in RNET ≤ 15 mm in diameter. For tumors of G1 without metastasis in preoperative evaluation, close follow-up seems to be a feasible option with lymphovascular invasion or undetermined margin after ESD.

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220329-00155

收稿日期 2022-03-29 本文编辑 周昊

引用本文: 郭雨栋, 唐秀芬, 祁紫娟, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠神经内分泌瘤的疗效及思考[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(7): 564-567. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220329-00155.



【Key words】 Neuroendocrine tumors; Rectum; Endosonography; Pathology, clinical; Endoscopic submucosal dissection

Fund program: Science and Technology Program of Health Commission of Heilongjiang Province (2019-125)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于分布全身的神经内分泌细胞的少见肿瘤,近年来,其发病率不断升高,中国人胃胰肠NEN的好发部位依次为胰腺、直肠、胃和小肠。根据分化程度,NEN分为分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和分化较差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)^[1]。大部分直肠神经内分泌瘤(rectal neuroendocrine tumor, RNET)为无功能性肿瘤,临床表现缺乏特异性,多在结肠镜检查时被偶然发现,恶性度低,总体预后良好。随着结肠镜、内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)及相关病理免疫组织化学技术在临床上的普及及成熟运用,使得直肠NEN的检出率、确诊率逐年增高。在过去,外科根治术是传统治疗方法,随着内镜技术的发展,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)逐渐成为治疗RNET的主要方法^[1-2]。本文回顾黑龙江省医院消化病院消化一科近年来内镜治疗的临床资料完整并经病理结果证实为RNET的71例病例,探讨ESD治疗RNET的临床疗效及安全性。

一、研究对象

选取2012年12月—2021年1月就诊于黑龙江省医院消化病院消化一科,经病理诊断为RNET且行ESD治疗的71例患者,纳入标准:肿瘤最大径 ≤ 15 mm,具备完整的临床资料、内镜报告及病理报告;胸腹部CT/磁共振成像检查(magnetic resonance imaging, MRI)未提示浸润生长、淋巴结及远处转移等征象。操作医师为具有10年以上内镜治疗经验的高年资医师。统计病例资料,包括年龄、性别、内镜下表现(肿瘤直径、形态、色调、肿瘤距肛缘距离)、内镜超声诊断结果、手术时间、病理分级、免疫标志物[如嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)、突触素(synapsin, Syn)、神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, CD56)、细胞增殖标志物Ki-67阳性指数]、有无脉管内瘤栓,以及随访记录等。根据全血细胞分析结果,计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)。

二、方法

1. 器械:选择德国ERBE VIO200S内镜治疗工作站;日本Olympus CF-H290I、CF-260AI或Olympus GIF-Q260J内镜;日本Fujifilm环扫内镜超声或超声小探头;日本Olympus KD-650Q Dual knife、南微医学黄金刀;日本Olympus、南微医学、江苏唯德康一次性内镜用注射针;日本Olympus金属夹、南微医学金属夹;日本Olympus肠镜用透明帽。

2. 术前准备:所有患者签署知情同意书。查血常规、血型、凝血功能、肝肾功能、肝脏彩超、盆腔MRI、肺CT等。常规清洁肠道、做禁食禁水等术前准备。

3. ESD步骤:根据患者意愿及麻醉风险评估确定是否选择静脉麻醉,患者常规左侧卧位。(1)标识切除范围:用切开刀于病灶周边外约5 mm处标记,间隔点约5 mm,界限明显者不必标记;(2)黏膜下注射:注射针于标记圈外多点注射生理盐水+亚甲蓝溶液;(3)黏膜切开、剥离:用切开刀按标记病灶周边范围切开,紧贴固有肌层行黏膜下剥离,剥离中追加黏膜下注射;(4)创面处理:有效处理出血,可用切开刀头、热活检钳处理;(5)回收标本;(6)术后常规病理及免疫组织化学检验。术后禁食24 h,观察生命体征。

4. 观察指标:病变是否完整切除(包括镜下判定、病理评估),手术时间,并发症(包括穿孔、迟发出血、感染等),内镜超声与ESD病理结果的T分期对比,随访结果等。

5. 定义及评估:病灶部位的判定依据我国多个协会、学会联合制定的《中下段直肠癌外科治疗指南(2006版)》,直肠中下段是指距齿状线10 cm以内的直肠中下2/3;距齿状线10 cm以上为直肠上段^[3]。整块切除:病灶在内镜下被整块切除并获得单块标本。完整切除(R0切除):整块切除标本水平和垂直切缘均为阴性。根据增殖活性明确肿瘤分级,肿瘤的增殖性通过Ki-67阳性指数或核分裂象数进行评估。采用WHO 2019年发布的分级标准对RNET恶性程度进行分级:G1级是指Ki-67指数 $\leq 2\%$ 或核分裂象 < 2 个/10高倍视野,G2级是指Ki-67指数3%~20%或核分裂象2~20个/10高倍视野,G3级是指Ki-67指数 $> 20\%$ 或核分裂象 > 20 个/10高倍视野。

6. 随访:常规术后12个月随访结肠镜、肝脏超声、肺CT及盆腔MRI;如无复发和转移,之后每2~3年复查结肠镜。

7. 统计学:采用SPSS 25.0统计软件进行分析,计量资料符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数(%)描述。

三、结果

1. 患者临床特点和内镜下表现:患者71例,其中男43例(60.56%)、女28例(39.44%),其中69例病变为单发,2例病变为多发(2个,均位于直肠下段)。患者年龄 (46.66 ± 10.15) 岁(29~65岁),NLR为 (1.89 ± 0.72) 。内镜下病变位于直肠中下段者占95.89%(70/73),上段者占4.11%(3/73);肿瘤最大径 (8.54 ± 3.12) mm(3~15 mm),其中3~10 mm 46个, $> 10 \sim 15$ mm 27个。形态及色调方面,63例表现为半球形(63/73, 86.30%, 1例病变表面伴凹陷),5例表现为扁平隆起(5/73, 6.85%),2例表现为椭圆形隆起(2/73, 2.74%),3例表现为息肉样隆起(3/73, 4.11%);44例呈淡黄色(44/73, 60.27%),29例呈灰白色(29/73, 39.73%)。病变表面凹陷者1例(1/73, 1.37%),病变 ≥ 10 mm者27例

(27/73, 36.99%)。EUS 显示病变位于黏膜下层 66 例 (66/73, 90.41%), 位于黏膜肌层 7 例 (7/73, 9.59%), 与术后病理结果完全一致。

2. ESD 术中、术后及随访相关情况: 患者病变均整块切除, 整块切除率 100.0%; 手术时间 (23.7±4.65) min, 均未出现术后延迟出血、肠穿孔等并发症。64 例标本肿瘤垂直切缘及水平切缘均阴性, 完整切除率 87.67% (64/73), 8 例标本肿瘤紧邻垂直切缘, 免疫组化染色, 其中 CgA 阳性率为 57.53% (42/73), Syn 阳性率为 95.89% (70/73), CD56 阳性率为 95.89% (70/73), CD34 阳性率为 97.26% (71/73), Ki-67 标记率均 <2%, 全部为 G1 级, 1 例见脉管内瘤栓。随访 (4.52±3.85) 年 (1~9 年), 复查结肠镜未见局部复发, 肺 CT 及盆腔 MRI 检查未见复发或者转移。

术后病理免疫组化提示脉管内可见瘤栓者为 33 岁男性患者, 肿瘤位于直肠中下段, 为最大径 5 mm 的略呈灰白色的半球形隆起 (图 1), EUS 提示病灶位于黏膜下层 (图 2), ESD 整块切除病灶 (图 3), 术后病理提示肿瘤位于黏膜下层 (图 4), 垂直切缘及水平切缘阴性, 肿瘤边缘可见一处脉管内瘤栓 (图 5), 免疫组化结果为 G1 级、Ki-67 增殖指数 <2%、Syn (+) (图 6)、CgA (+)、CD56 (+)、CD34 (+) (图 7), 术后规律随访 3 年, 未提示复发 (图 8) 或转移。

讨论 根据组织胚胎学起源的部位不同, 可将 NEN 分为前肠 (支气管、肺、食管到空肠的上部消化道、胰腺)、中肠 (回肠与阑尾) 及后肠 (直肠) 3 种。RNET 的胚胎起源多属后肠 NET, 肿瘤产生的缓激肽、组织胺、5-羟色胺等生物活性物质在达到全身血液循环之前已被肝脏灭活, 常无典型的类癌综合征表现, 因此早期不易发现^[4]。结肠镜检查时在直肠见突出于肠腔内的黏膜下类圆形肿物, 色微黄或灰

白, 触之质地韧、硬时, 临床应注意考虑该病。无症状 RNET 多见于较年轻人群^[5], 本研究中患病人群的年龄 (46.66±10.15) 岁。有研究报道不同国家地区的 RNET 好发人群有性别差异, 美国女性发病多于男性, 而韩国男性发病多于女性^[6]; 本研究中男女比例为 1.5:1, 与国内多项研究结果一致^[7-8]。本研究中 RNET 主要位于低位直肠, 与国内外研究结果一致^[7,9-10]。约 80% 的 RNET 最大径 <10 mm, 仅 5% 的 RNET 最大径 >20 mm^[1], 本研究选择的是最大径均 ≤15 mm 的肿瘤, 结果显示术前 EUS 评价肿瘤 T 分期与术后病理结果完全一致, 准确率 100%, 并且病灶均未累及固有肌层, 即 ≤15 mm 的 RNET 患者, EUS 检查后均行 ESD 治疗。病理检查是诊断 RNET 的金标准, 确诊有赖于免疫组化检查, 在日常临床诊断中, 联合使用多种免疫组化标志物有助于提高诊断率及检出率。本研究结果显示相比 CgA, Syn 对 RNET 有更高的灵敏度。NLR 与 RNET 患者的临床病理特征及不良预后密切相关, 高 NLR 提示肿瘤直径较大、转移风险高, 徐天铭等^[9]发现合并转移的 RNET 患者 NLR 值明显高于无转移组 (2.61±0.81 比 1.89±0.80, $P<0.01$)。本研究中 NLR 为 (1.89±0.72) (0.74~3.82), 全部无区域淋巴结和远处转移。

鉴于 <20 mm、分化良好 (如 G1 级) 的胃肠 NET 的生物学行为相对惰性, 因此选择治疗方案时, 在考虑根治可能性的同时, 也应注重保全相应器官的功能, 以提高生活质量。内镜治疗消化道 NET 的适应证为无区域淋巴结和远处转移, 且局限于黏膜和黏膜下层的病变; 如 NET 最大径达 10 mm 以上, 或 G 分级增加, 需进行全腹部增强 CT 或相应部位的 MRI、生成抑素受体显像、¹⁸F-FDG 显像检查排除肿瘤转移^[1]。本研究纳入 ESD 治疗的 RNET 患者, 肿瘤最

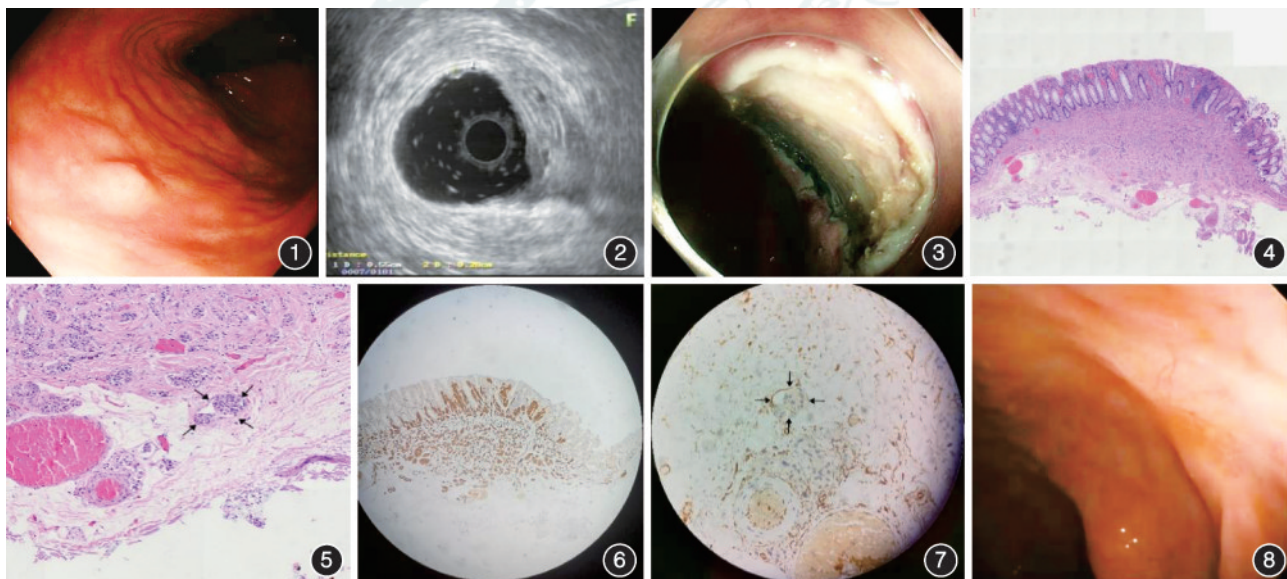


图 1 白光内镜下表现最大径 5 mm 略呈灰白色的半球形隆起 图 2 内镜超声检查提示位于黏膜下层的低回声病灶, 边界清 图 3 内镜黏膜下剥离术后创面 图 4 肿瘤位于黏膜下层, 细胞呈梁状排列 HE ×2 图 5 肿瘤边缘可见一处脉管内瘤栓 HE ×10 图 6 免疫组化 Syn 染色示肿瘤细胞细胞质阳性 ×4 图 7 免疫组化 CD34 染色示血管内皮细胞细胞质阳性 ×10 图 8 术后 1 年复查结肠镜无局部复发

大径均 ≤ 15 mm,术前胸腹部CT/MRI未提示浸润生长、淋巴结及远处转移等征象,EUS提示病灶位于黏膜肌层或黏膜下层,符合内镜下切除的适应证。值得注意的是,本研究中有8例术后标本中可见肿瘤紧邻垂直切缘,最大径为5~10 mm,其中1例病灶位于黏膜肌层,其余7例病灶位于黏膜下层,虽然不能判定为完整切除,但患者随访期间均未见局部病灶残留、复发或远处转移,分析可能原因:(1)肿瘤实际已达到完整切除,但由于肿瘤本身位于黏膜下层,并呈膨胀性生长,肿瘤下方的黏膜下层已经很薄,加上手术过程中对肿瘤边缘正常组织的电烧灼导致局部变性回缩,结果病理所见为瘤体紧邻切缘^[11];(2)G1级的RNET呈良性经过,惰性生长,在没有足够长的随访中,难以见到复发及转移。在实际临床中,对 <20 mm且无淋巴血管浸润的RNET在内镜切除后,如病理判断切缘不确定,考虑到内镜切除过程中的电灼效应,多数医师并不会建议追加外科手术,而是选择密切随访或追加内镜下补救切除^[10]。陈梦雪等^[12]内镜治疗47例切缘阳性及紧邻切缘的未追加治疗患者,随访期间均未复发或转移。对于切缘不确定、切缘阳性的G1级患者,可在术后6~12个月进行内镜检查以评估是否有肿瘤残留。

尽管小RNET转移风险极低,但需注意 <10 mm的病变也有转移可能^[1,5,13-14]。脉管浸润是淋巴结转移的危险因素之一,而血管浸润比淋巴管浸润有更高的淋巴结转移风险;但RNET内镜切除后即使有脉管浸润大多预后也很好,有研究称5年的随访期间内肿瘤复发率仅为0.3%,立刻追加根治性外科手术并无必要,建议随访10~20年^[15]。我国专家共识指出,对于R0或R1切除的G1级直径小(最大径 <10 mm)的肿瘤患者可不进行长期随访^[1]。本研究中有1例直径5 mm的RNET术后病理免疫组化提示淋巴管浸润,该患者肿瘤整块切除,垂直切缘及水平切缘阴性,免疫组化结果为G1级,随访3年期间,未见肿瘤复发或远处转移。同样,胡海一等^[8]报道9例RNET伴淋巴管浸润患者,随访7~74个月,均未出现淋巴结或远处转移。

综上,对最大径 ≤ 15 mm且无淋巴结及远处转移的RNET行ESD治疗是安全有效的,但术前应充分评估有无肿瘤转移。EUS在评估RNET的T分期中的作用毋庸置疑,但鉴于 <10 mm的RNET病灶罕见有突破固有肌层的EUS影像表现,EUS检查几乎不会改变ESD治疗计划,因此对于 <10 mm、镜下显示病灶界限清晰、有向肠腔内突入特点的可疑NET病灶,EUS或许可以不必作为ESD术前必查的准备程序。ESD切除术后对标本进行严格的评估非常重要,如果定性为G1级肿瘤,即使切除标本有一定程度的脉管浸润,也可考虑密切随访,暂不追加外科手术。对于肿瘤紧邻切缘的病例,也可考虑密切随访。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 唐秀芬:研究指导、论文修改;郭雨栋:采集数据、分析数据、撰写论文;祁紫娟、赵艳:病理评价、解释数据、材料支持

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210104-00007.
- [2] Chen T, Yao LQ, Xu MD, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal carcinoids[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(4): 575-581. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.048.
- [3] 中国抗癌协会结直肠癌专业委员会, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜外科学组. 中下段直肠癌外科治疗指南(2006版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2007, 10(z1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2007.z1.001.
- [4] 白冰, 邝胜利, 梁宝松, 等. 内镜下套扎联合切除对直肠神经内分泌肿瘤的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(8): 901-904.
- [5] Ko SH, Baeg MK, Ko SY, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of asymptomatic rectal neuroendocrine tumors[J]. Surg Endosc, 2017, 31(10): 3864-3871. DOI: 10.1007/s00464-016-5413-9.
- [6] Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2): 139-143. DOI: 10.1159/000443166.
- [7] 郑楚伊, 施永恒, 刘强, 等. 113例直肠神经内分泌肿瘤的临床病理观察[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(3): 297-303. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.03.014.
- [8] 胡海一, 李荣雪, 张澍田, 等. 直肠神经内分泌肿瘤非治愈性切除患者的临床转归[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(9): 982-985. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.09.024.
- [9] 徐天铭, 程小韵, 阎鹏光, 等. 直肠神经内分泌肿瘤临床及病理特征分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(10): 886-890. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210607-00402.
- [10] Kim J, Kim JH, Lee JY, et al. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 77. DOI: 10.1186/s12876-018-0806-y.
- [11] Kim GU, Kim KJ, Hong SM, et al. Clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors ≤ 10 mm following endoscopic resection[J]. Endoscopy, 2013, 45(12): 1018-1023. DOI: 10.1055/s-0033-1344860.
- [12] 陈梦雪, 葛献, 周诛妍, 等. 经内镜黏膜下剥离术治疗直肠神经内分泌肿瘤的疗效及安全性[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3): 181-184. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0689.
- [13] Wu J, Srirajaskanthan R, Ramage J. Rectal neuroendocrine tumor[J]. Dig Endosc, 2014, 26(4): 532-533. DOI: 10.1111/den.12308.
- [14] Toriyama K, Yamamura T, Nakamura M, et al. An evaluation of resectability among endoscopic treatment methods for rectal neuroendocrine tumors <10 mm[J]. Arab J Gastroenterol, 2021, 22(2): 104-110. DOI: 10.1016/j.ajg.2021.05.007.
- [15] Kang HS, Kwon MJ, Kim TH, et al. Lymphovascular invasion as a prognostic value in small rectal neuroendocrine tumor treated by local excision: a systematic review and meta-analysis[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(11): 152642. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152642.