

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250324.1356.008\(2025-03-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250324.1356.008(2025-03-24))

超声内镜联合改良内镜下黏膜切除术在直肠神经内分泌肿瘤治疗中的效果分析^{*}

罗 萍,刘爱民,易志强,罗乔木,魏 沙,况 晶,唐 静[△]
(重庆大学附属涪陵医院消化内科,重庆 408099)

[摘要] **目的** 探讨超声内镜(EUS)联合改良内镜下黏膜切除术(EMR)在直肠神经内分泌肿瘤(RNETs)治疗中的可行性及安全性。**方法** 选取2021年12月至2023年6月于该院消化内科行肠镜检查诊断为RNETs的48例患者为研究对象。将患者分为研究组(EUS联合改良EMR, $n=16$)、对照组1(传统EMR, $n=16$)对照组2[内镜黏膜下剥离术(ESD), $n=16$];观察各组手术时间、R0切除率、术后并发症发生情况,术后3、6个月随访超声内镜明确有无复发。**结果** 研究组手术时间 $[(17.813\pm0.379)\text{min}]$ 较对照组2手术时间 $[(36.250\pm3.296)\text{min}]$ 明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),但与对照组1 $[(16.375\pm1.996)\text{min}]$ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组并发症发生率(6.2%)明显低于对照组2(37.5%),差异有统计学意义($P<0.05$);研究组并发症发生率与对照组1(12.5%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组R0切除率(93.8%)明显高于对照组1(62.5%)、对照组2(75.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** EUS联合改良EMR在RNETs治疗方面较EMR及ESD更具有优势,具有一定的可行性及安全性。

[关键词] 直肠神经内分泌肿瘤;超声内镜;内镜下黏膜切除术;内镜黏膜下剥离术;效果分析

[中图法分类号] R572.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0893-05

Preliminary clinical exploration of endoscopic ultrasound combined with modified endoscopic mucosal resection in the treatment of rectal neuroendocrine tumors^{*}

LUO Ping,LIU Aimin,YI Zhiqiang,LUO Qiaomu,WEI Sha,KUANG Jing,TANG Jing[△]
(Department of Gastroenterology,Chongqing University Fuling Hospital,Chongqing 408099,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical feasibility and safety of endoscopic ultrasonography (EUS) combined with modified endoscopic mucosal resection (EMR) in the treatment of rectal neuroendocrine tumors (RNETs). **Methods** A total of 48 patients diagnosed with RNETs by colonoscopy in the department of gastroenterology in this hospital from December 2021 to June 2023 were selected as the study objects. Patients were randomly divided into the study group (EUS combined with modified EMR, $n=16$), the control 1 group (traditional EMR, $n=16$) and the control 2 group [endoscopic submucosal dissection (ESD), $n=16$]. The operation time,R0 resection rate and postoperative complications of each group were observed. Endoscopic ultrasonography was followed up 3 and 6 months after surgery to determine whether there was any recurrence. **Results** The operative time of the study group $[(17.813\pm0.379)\text{min}]$ was significantly shorter than that of the control 2 group $[(36.250\pm3.296)\text{min}]$,the difference was statistically significant ($P<0.05$),but compared with the control 1 group $[(16.375\pm1.996)\text{min}]$,there was no significant difference ($P>0.05$). The incidence of complications in the study group (6.2%) was significantly lower than that in the control 2 group (37.5%),the difference was statistically significant ($P<0.05$),while the incidence of complications in the study group was not significantly higher than that in the control 1 group (12.5%, $P>0.05$). R0 removal rate in the study group (93.8%) was significantly higher than that in the control 1 group (62.5%) and the control 2 group (75.0%),the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** EUS combined with modified EMR has more advantages than EMR and ESD in the treatment of RNETs,and has certain feasibility and safety,which is convenient for clinical application.

^{*} 基金项目:重庆市涪陵区科卫联合医学科研项目(2022KWLH003)。[△] 通信作者,E-mail:594954464@qq.com。

[Key words] rectal neuroendocrine tumors; endoscopic ultrasound; endoscopic mucosal resection; endoscopic submucosal dissection; effect analysis

神经内分泌肿瘤(NETs)是起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,既往被认定为恶性程度较低的惰性肿瘤,但近年来发现 NETs 同样具有转移倾向,并且除胰腺神经内分泌微腺瘤以外的 NETs 均为恶性肿瘤^[1]。对于直肠神经内分泌肿瘤(RNETs),早期诊断、及时治疗预后良好。目前对病灶最大径 <1 cm 的 RNETs 治疗方式以内镜治疗为主,主要包括内镜下黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD),但该两种手术均有优缺点,EMR 主要不足之处在于无法将肿瘤完整切除,切缘阳性,易导致肿瘤原位复发;而 ESD 存在手术时间长,存在出血、穿孔等并发症。本研究旨在探讨超声内镜(EUS)联合 EMR 在 RNETs 治疗中的临床可行性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2023 年 6 月于本院消化内科行肠镜检查诊断为 RNETs 的 48 例患者为研究对象。患者术前均完善 EUS 提示 RNETs 起源于黏膜肌层或黏膜下层,后方层次结构清楚完整,壁外无肿大淋巴结。纳入标准:(1)肿瘤最大径 ≤ 10 mm;(2)超声内镜提示肿瘤起源于黏膜肌层或黏膜下层。排除标准:(1)术前检查肿瘤有远处转移;(2)凝血功能异常;(3)严重心肺疾病无法耐受手术。将患者分为传统 EMR 组(对照组 1)、ESD 组(对照组 2)及 EUS 联合改良 EMR 组(研究组)。本研究经过本院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 材料与试剂

胃镜[型号:PENTAX-EPK-i5000、EG2990k/i,宾得医疗器械(上海)有限公司;型号:EG-550L,深圳开立生物医疗科技股份有限公司]、EUS(型号:SP702,富士胶片株式会社)、CO₂ 泵(型号:JSQB-P1,重庆金山科技公司)、注射针(型号:MMAA220101322,南微医学科技股份有限公司)、异物钳(型号:MTN-GF-23/23-3-C-0,南微医学科技股份有限公司)、圈套器[型号:M00561220,波科国际医疗贸易(上海)有限公司]、黄金刀(型号:MK-T-1-195,南微医学科技股份有限公司)、金属夹(型号:ROCC-D-26-195-C 南微医学科技股份有限公司)、尼龙圈(型号:LD-195,常州乐奥医疗科技股份有限公司)、甘油果糖美兰注射液(美兰注射液 1 mL 加生理盐水稀释至 20 mL,再取 1 mL 加入甘油果糖注射液 250 mL)。

1.3 方法

1.3.1 手术方法

术前对患者予以芬太尼及丙泊酚全身静脉麻醉,研究组采用 EUS 联合改良 EMR:将圈套器置于内镜

前端的透明帽外部并收紧固定,圈套器连同内镜进镜至病变处,异物钳通过内镜活检钳道到达病灶处夹住病灶顶端向内镜方向牵拉,并尽可能将瘤体牵拉至透明帽内,圈套器向前推,完整套住病灶后收紧圈套器予以电切,完整切除病变;对照组 1 采用传统 EMR 切除病变,在内镜直视下对病灶进行黏膜下注射,待美兰充分形成水垫后,再以圈套器对病灶进行电切;对照组 2 采用 ESD 切除病灶,术前对病灶进行标记,黏膜下注射美兰充分隆起病变后,内镜下对病变进行环周切开后进行黏膜下层剥离,完整切除病变;各组术后均予以氩气或热活检钳处理创面底部及边缘,术毕以金属夹闭合创面,见图 1。对切除标本根据 2019 年 WHO 对 RNETs 的分类及分级标准,通过核分裂象计数和 Ki-67 阳性指数对进行肿瘤分期(G1、G2、G3 期);R0 切除(根治性切除)定义为在显微镜下观察,肿瘤原发灶的近端切缘、远端切缘及环周切缘均无癌细胞浸润的完全切除,R0 切除率=R0 切除例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 术后处理

禁食禁饮,采用抑酸、止血、补液维持水电解质平衡等支持治疗,48 h 后恢复流质饮食。

1.4 观察指标

观察各组手术时间、超声内镜结果、病灶最大径及手术相关并发症发生情况,计算术后病理结果与术前超声内镜符合率,术后 3、6 个月随访超声内镜明确有无复发。

1.5 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析,符合正态分布、方差齐的计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较行非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验, $1 \leq T < 5$ 需采用连续校正公式, $T < 1$ 采用 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料的比较

各组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。各组术前超声内镜下病灶起源层次情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各组病灶最大径及手术时间比较

各组间病灶最大径比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组手术时间较对照组 2 手术时间明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与对照组 1 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组 1 手术时间明显短于对照组 2,差异有统计学意义($P < 0.05$),见

表 2。

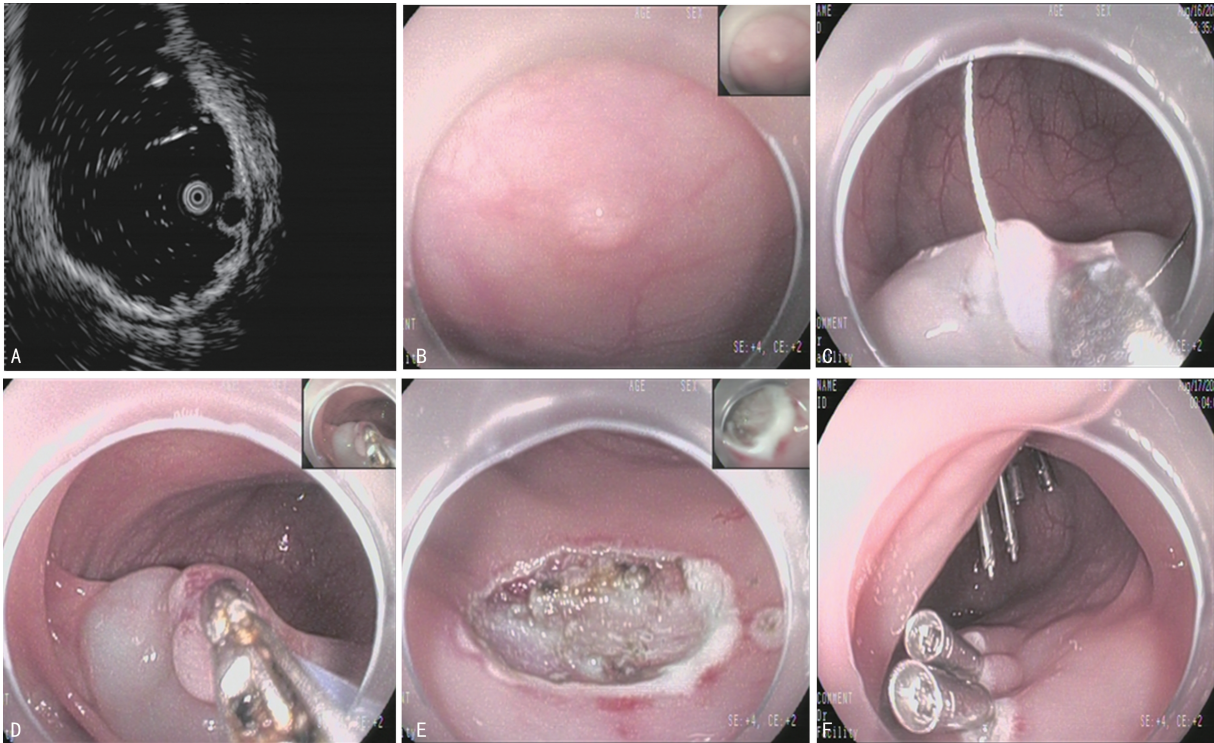
2.3 各组术后短期并发症发生情况比较

研究组术后无迟发性出血、穿孔、感染等并发症发生,仅 1 例出现肛门坠胀,术后 48 h 自觉症状明显缓解;对照组 1 中有 1 例出现肛门坠胀、1 例出现腹痛,术后复查血常规、C 反应蛋白等感染指标均无上升,且查体无腹膜炎体征,经对症治疗后症状 24 h 后明显缓解;对照组 2 中有 1 例术中行 ESD 过程中出现穿孔,考虑病变与固有肌层粘连,术后以金属夹闭合,1 例出现腹痛,抗感染治疗后腹痛症状 24 h 缓解,且无明显腹膜炎表现,另 1 例出现迟发性出血,急诊内镜检查提示病灶边缘少许渗血,以金属夹补充夹闭创

面边缘,并以尼龙绳行荷包缝合后,未再活动性出血。研究组并发症发生率明显低于对照组 2,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组并发症发生率与对照组 1 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 各组临床资料比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	起源层次[n(%)]	
				黏膜肌层	黏膜下层
研究组	16	9/7	54.125 $\pm$ 11.224	13(81.2)	3(18.8)
对照组 1	16	6/10	53.063 $\pm$ 12.984	10(62.5)	6(37.5)
对照组 2	16	11/5	53.625 $\pm$ 11.730	12(75.0)	4(25.0)



A:EUS 提示病灶起源于黏膜肌层;B:RNETs;C:异物钳联合圈套器收紧病灶;D:收紧病灶后完整切除;E:术后创面;F:术后创面闭合。

图 1 EUS 检查结果及术中镜下所见

表 2 各组病灶最大径及手术时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	病灶最大径(mm)	手术时间(min)
研究组	16	5.031 $\pm$ 2.260	17.813 $\pm$ 0.379 ^a
对照组 1	16	5.344 $\pm$ 1.631	16.375 $\pm$ 1.996 ^a
对照组 2	16	5.494 $\pm$ 1.658	36.250 $\pm$ 3.296

^a: $P<0.05$,与对照组 2 比较。

表 3 各组术后并发症发生情况[n(%)]

组别	n	肛门坠胀	腹痛	出血	穿孔	感染	合计
研究组	16	1(6.2)	0	0	0	0	1(6.2)
对照组 1	16	1(6.2)	1(6.2)	0	0	0	2(12.5)
对照组 2	16	2(12.5)	2(12.5)	1(6.2)	1(6.2)	0	6(37.5) ^a

^a: $P<0.05$,与研究组比较。

2.4 病理分期及 R0 切除率

研究组 R0 切除率明显高于对照组 1、对照组 2,差异有统计学意义($P<0.05$),且术后 3、6 个月随访各组均无复发,见表 4。

表 4 各组术后病理分期及 R0 切除率比较[n(%)]

组别	n	G1 期	G2 期	R0 切除率
研究组	16	15(93.8)	1(6.2)	15(93.8)
对照组 1	16	16(100.0)	0	10(62.5) ^a
对照组 2	16	15(93.8)	1(6.2)	12(75.0) ^a

^a: $P<0.05$,与研究组比较。

3 讨论

NETs 可发生于全身,以肺、胃、肠、胰最为常见,其好发部位与人种、性别、地域等多种因素相关,亚洲人群好发部位为直肠及胰腺^[2-3]。随着结肠镜筛查和超声内镜的普及,RNETs 的发病率呈逐年上升趋势,

占消化系统 NETs 的 20%^[4-6]。近年来研究认为 RNETs 为恶性肿瘤,一旦诊断建议行早期治疗,其治疗方式与肿瘤大小、分化程度、有无淋巴结转移、浸润深度等有关,而手术仍是治愈 RNETs 的确切手段^[7-8]。

根据日本结肠息肉治疗指南和欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)共识指南及多项文献报道,最大径 <1 cm 的小 RNETs 具备内镜下治疗的适应证^[9-13]。我国《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 版)》^[2]指出,对于局限于黏膜和黏膜下层,无区域淋巴结和远处转移,病灶最大径 ≤ 1 cm、分化好的小 RNETs 符合内镜下切除指征。有报道^[14]指出,1%~10%的小 RNETs 诊断时可能已经存在远处转移,内镜下切除预后可能受影响,另有研究指出^[15],其远处转移率 $<3\%$ 。欧洲神经内分泌协会指南指出,小 RNETs 侵犯淋巴血管及固有肌层的风险低,可实现内镜下完全切除,并且该研究中所有患者术前相关检查未见远处转移,该研究中 NETs 患者术前均进行充分评估,通过影像学检查排除肿瘤远处转移及周围淋巴结转移,同时进一步利用超声内镜的优势精准判断病灶起源层次,同时利用超声内镜对淋巴结诊断的特异性,对病灶旁淋巴结进行充分评估除外淋巴结转移风险^[16-17]。

对于内镜方法的选择,目前常用方法包括 EMR 及 ESD,但其选择尚未形成共识,不同研究报道其完全切除率及术后并发症差异大^[18-19]。其中 ESD 手术难度较大,需要较多附件配合,花费较多;相较于 ESD,EMR 操作过程简单、便于掌握,但 RNETs 部分位于黏膜下层时,传统 EMR 通常无法将病变完整切除,病变残留风险较高^[20];本研究中,EMR 组 R0 切除率为 62.5%,与既往报道^[21]相近,仍存在较高不完全切除风险。因此内镜技术的创新成为目前研究热点。目前较多学者在提高 RNETs 的 R0 切除率方面做了一些创新性研究,YANG 等^[21]运用帽辅助内镜下黏膜切除术(EMR-C)治疗小 NETs,R0 切除率提高至 94.1%,其主要过程为将圈套器置于透明帽内唇成环,负压将瘤体吸引至透明帽内,收紧圈套器进行切除。作者在临床工作中发现,圈套器内唇成环需要助手对圈套器有较好的稳定性,否则将会导致圈套器移动,可能损伤圈套器甚至是内镜钳道,因此对该类手术进行探索创新,首先将圈套器固定于透明帽外部,使其具有更好的稳定性,同时术中予以异物钳对病灶进行提拉牵引,并尽可能将瘤体牵拉至透明帽内,便于圈套器完整切除瘤体、避免残留,同时研究中 RNETs 患者术前均完善超声内镜充分评估,严格掌握手术适应证、可提高病变的 R0 切除率。本研究结果显示,研究组 R0 切除率为 93.8%,与传统 EMR 及 ESD 相比差异有统计学意义($P<0.05$),且手术时间与传统 EMR 相近,均较 ESD 明显缩短,术后无严重

并发症发生。另有学者^[22]认为,ESD 可能成为无黏膜下浸润 RNETs 的主要治疗方法,但其主要的不足之处为直肠壁较薄,血管网丰富,可能造成原发部位的穿孔及出血,并且需要更长的手术时间,因此对操作者的技术提出更高要求。本研究结果也显示,研究组及对照组 1 的手术时间明显缩短,同时研究组术后未出现出血、迟发性穿孔等并发症,而对照组 2 出现术后迟发性出血、穿孔各 1 例,出血患者经保守治疗后未再次出血,迟发性穿孔患者经内镜下加固缝合后未再出现穿孔。

综上所述,改良 EMR 在 RNETs 的治疗方面较传统 EMR 及 ESD 更具有优势,但因本研究样本量较少,且为单中心研究,其安全性及有效性还需进一步研究,以期为临床推广应用提供理论支撑。

参考文献

- [1] GALLO C,ROSSI R E,CAVALCOLI F,et al. Rectal neuroendo-crine tumors: current advances in management, treatment, and surveillance[J]. World J Gastroenterol,2022,28(11): 1123-1138.
- [2] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(12):1305-1329.
- [3] AHMED M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020,12(8):791-807.
- [4] 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.
- [5] OSAGIEDE O,HABERMANN E,DAY C,et al. Factors associated with worse outcomes for colorectal neuroendocrine tumors in radical versus local resections[J]. J Gastrointest Oncol, 2020,11(5):836-846.
- [6] MAIONE F,CHINI A,MILONE M,et al. Diagnosis and management of rectal neuroendocrine tumors (NETs)[J]. Diagnostics (Basel), 2021,11(5):771.
- [7] FRILLING A,MODLINI M,KIDD M,et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases[J]. Lancet Oncol,2014,15(1):18-21.
- [8] 刘雪梅,庾必光. 胃肠神经内分泌肿瘤的内镜诊断与治疗[J]. 中华胃肠外科杂志,2021,24(10): 854-860.

[9] MCDERMOTT F D, HEENEY A, COURTNEY D, et al. Rectal carcinoids: a systematic review[J]. Surg Endosc, 2014, 28(7): 2020-2026.

[10] ITO T, MASUI T, KOMOTO I, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(11): 1033-1044.

[11] 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.

[12] 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.

[13] MA X X, WANG L S, WANG L L, et al. Endoscopic treatment and management of rectal neuroendocrine tumors less than 10 mm in diameter[J]. World J Gastrointest Endosc, 2023, 15(2): 19-31.

[14] BASUROY R, HAJI A, RAMAGE J K, et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(4): 332-345.

[15] DE MESTIER L, LORENZO D, FINE C, et al. Endoscopic, transanal, laparoscopic, and transabdominal management of rectal neuroendocrine tumors[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(5): 101293.

[16] 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.

[17] 钱清富, 廖琳琳, 陈志奎, 等. 经直肠腔内超声在直肠神经内分泌肿瘤诊断中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(4): 402-405.

[18] ZHOU C, ZHANG F, WE Y. Efficacy of endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for rectal neuroendocrine tumors ≤ 10 mm: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Saudi Med, 2023, 43(3): 179-195.

[19] 吴静, 查兰兰, 沈磊. 内镜下治疗直肠神经内分泌肿瘤的临床效果[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(7): 747-751.

[20] RASHID M U, ALOMARI M, AFRAZ S, et al. EMR and ESD: indications, techniques and results[J]. Surg Oncol, 2022, 43: 101742.

[21] YANG D H, PARK Y, PARK S H, et al. Cap-assisted EMR for rectal neuroendocrine tumors: comparisons with conventional EMR and endoscopic submucosal dissection (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(5): 1015-1022.

[22] SPYCHALSKI M, KOPTAS W, ZELGA P, et al. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Prz Gastroenterol, 2017, 12(1): 17-21.

(收稿日期: 2024-09-20 修回日期: 2024-12-30)

(编辑: 管佩钰)

(上接第 892 页)

[16] GOTO M, SAKAI K, YOKOTA H, et al. Diagnostic performance of initial enhancement analysis using ultra-fast dynamic contrast-enhanced MRI for breast lesions[J]. Eur Radiol, 2019, 29(3): 1164-1174.

[17] MORI N, ABE H, MUGIKURA S, et al. Ultra-fast dynamic contrast-enhanced breast mri: kinetic curve assessment using empirical mathematical model validated with histological microvessel density[J]. Acad Radiol, 2019, 26(7): e141-149.

[18] LIU Y, TAMIMI R M, COLLINS L C, et al. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: results from the Nurses' Health Study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(1): 175-184.

[19] WANG C, LI J, YE S, et al. Oestrogen inhibits VEGF expression and angiogenesis in triple-negative breast cancer by activating GPER-1 [J]. J Cancer, 2018, 9(20): 3802-3811.

(收稿日期: 2024-09-20 修回日期: 2024-12-27)

(编辑: 成卓)