DOI:10.16016/j.1000-5404.202008158

112 例直肠神经内分泌瘤的内镜下治疗及预后分析

陈 瑶,代剑华,冯晓峰,吴宏博,栾兆辉,彭贵勇 400038 重庆,陆军军医大学第一附属医院消化科

[**摘要**] **目的** 评估内镜诊治直肠神经内分泌瘤的价值。**方法** 回顾性分析 2011-2019 年在我院行内镜下切除的 112 例直肠神经内分泌瘤资料,分析其临床表现、白光和超声内镜表现、内镜下治疗、术后并发症、术后病理结果、随访及预后等。**结果** 内镜下切除治疗直肠神经内分泌瘤共 112 例。白光表现有 8 例表现为息肉样外观,其他均表现为黏膜下隆起。术前超声肠镜检查来源于黏膜层、黏膜下层、黏膜及黏膜下层、固有肌层分别占 7.5%(7 例)、72.0%(67 例)、18.3%(17 例)、2.1%(2 例)。术中 2 例出现固有肌层损伤,行钛夹及尼龙圈荷包缝合治愈。术后 4 例出现迟发性出血,均行内镜下止血治愈。术后病理提示 G1 期和 G2 期分别占 106 例、6 例。9 例术后提示切缘阳性,余均内镜完整切除。随访至今 1 例局部复发,再次内镜下切除。平均随访(49.4±25.3)个月,均存活良好。**结论** 直肠小于 1 cm 的神经内分泌瘤绝大多数是 G1 期,内镜下切除直肠神经内分泌瘤安全有效,预后良好。

[**关键词**] 神经内分泌瘤;直肠;ESD;EMR
[**中图法分类号**] R181.32; R730.264; R735.37 [**文献标志码**] A

Endoscopic diagnosis and treatment of rectal neuroendocrine tumors and analysis of prognosis: report of 112 cases

CHEN Yao, DAI Jianhua, FENG Xiaofeng, WU Hongbo, LUAN Zhaohui, PENG Guiyong Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To access the value of endoscopy in the diagnosis and treatment of rectal neuroendocrine tumors (NET). **Methods** A total of 112 rectal NET patients undergoing endoscopic resection in our hospital from 2011 to 2019 were enrolled in this retrospective study. Clinical manifestations, white light and endoscopic ultrasound (EUS) findings, endoscopic procedures, post-operative complications and pathological outcomes, follow-up data and prognosis were enrolled and analyzed. **Results** All of the 112 NETs were resected by endoscopy successfully. Among them, 8 NETs showed polypoid-like and the others appeared as submucosal tumor under white light. The results of EUS indicated that the origin of the tumors were mucosa (7, 7.5%), submucosa (67, 72.0%), mucosa and submucosa combined (17, 18.3%), and muscularis propria (2, 2.1%). During the endocopic dissection, muscularis propria damage occurred in 2 cases, and they were cured through clips and purse string suture. Delayed hemorrhage were observed in 4 cases, and were cured with endoscopic technique such as hot forceps. Pathological outcomes displayed that there were 106 cases of grade G1 and 6 cases of grade G2. Complete resection were achieved in 103 subjects, while 9 subjects had positive resection margins. All subjects were followed up till now, and only one of them experienced local relapse and underwent second endoscopic mucosal dissection. During the mean follow-up time of 49.4±25.3 months, all survived well. **Conclusion** Most of NET less than 1 cm in size are in grade G1. The tumor can be resected by endoscopy safely and effectively, and has favorable prognosis.

[**Key words**] neuroendocrine tumors; rectum; endoscopic submucosal dissection; endoscopic mucosal resection

Corresponding author: PENG Guiyong, E-mail: pgy63@163.com

[**通信作者**] 彭贵勇,E-mail:pgy63@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

神经内分泌肿瘤又称“类癌”,1907 年由德国病理学家提出的一类起源于神经外胚层摄取胺前体和脱羧细胞的肿瘤。根据是否有激素分泌功能和出现激素相关临床症状可分为非功能性和功能性,其中非功能性占 80%左右。消化道是神经内分泌瘤的高发部位,其中直肠较为多见,仅次于小肠。由于直肠属于后肠,为非亲银性,大多无分泌功能。直肠神经内分泌瘤起病隐匿,生长缓慢,大多没有临床症状,常于结肠镜检查中发现。研究显示,过去 30 年直肠神经内分泌瘤的发生率增加了 10 倍[1]。且研究显示 80%的直肠神经内分泌瘤直径<1 cm[2]。根据指南,<1 cm 的直肠神经内分泌瘤,影像学排除了转移、固有肌层浸润等,可先行内镜下切除。本文回顾了 2011-2019 年在我院行内镜下诊治的直肠神经内分泌瘤患者病历资料,总结直肠神经内分泌瘤的特点,探讨其内镜切除的临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入 2011 年 1 月至 2019 年 12 月于我院行内镜下诊治的直肠神经内分泌瘤病例 112 例,所有病例均经病理确诊。排除标准:神经内分泌癌、经外科手术切除的神经内分泌瘤、病变黏膜下纤维化粘连严重致抬举征阴性无法内镜下切除者。其中男性 72 例,女性 40 例,年龄(47.6±12.2)岁。所有患者均无类癌综合征表现,主要因便血、大便习惯改变、腹痛等其他消化道症状或体检行肠镜检查发现。大部分术前行超声肠镜检查,部分外院活检确诊。通过查阅病案及电话随访,随访时间 14~110(49.4±25.3)个月。

1.2 方法

1.2.1 白光表现及超声肠镜检查 患者行肠道准备后,左侧卧位,白光观察瘤体位置、形态、色泽、表面有无溃疡及瘢痕等,预估直径。清水冲洗干净,并吸净空气后,肠腔内注入祛泡注射用无菌水,充分淹没病灶后,采用奥林巴斯高频小探头(12 mHz)进行扫查,采用正上方及侧面多角度扫查。超声观察病灶起源层次、内部回声、边界、浸润深度等,并测量病灶大小。

1.2.2 内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗 术前完善相关辅助检查,尤其完善腹部 CT 排除转移。排除严重凝血功能障碍、严重心肺疾病致无法耐受内镜下诊治者。术前谈话签字完善相关知情同意书,口服泻药清洁肠道后,静脉全麻后行内镜下治疗。术中采用德国 ERBE VIO 200s 高频电切仪、CO_2 气泵,Olympus Dual 刀环周标记,甘油果糖美兰注射液黏膜下注射抬举病灶,Dual 刀环周切开黏膜,逐步黏膜下剥离,完整剥离病灶,创面 Olympus (FD-410)热活检钳止血,视情况必要时采用钛夹(安杰斯、波科)封闭创面,最后平展开标本用标本钉固定送检。

1.2.3 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗 术前准备同 ESD。术中采用德国 ERBE VIO 200s 高频电切仪、圈套器,甘油果糖美兰注射液黏膜下注射充气抬举病灶后,采用圈套器收紧后高频电凝切除病灶。如有出血,视情况必要时予以 Olympus (FD-410)热活检钳止血,并根据创面情况必要时采用钛夹(安杰斯、波科)封闭创面,切除标本用标本钉固定送检。

1.2.4 病理评估确诊 切除标本经过 10%的福尔马林浸泡、固定、脱水、包埋、切片,然后常规行 HE 染色与免疫组化染色(Syn、CgA、CD56、NSE、CK 等)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20 进行统计学分析。采用 95%*CI* 分析数据,计量数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料数据以率或构成比来表示。患者的生存时间以手术结束为起始。

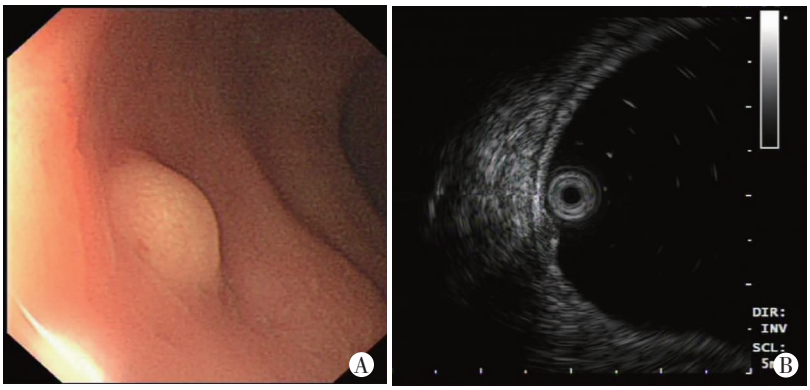
2 结果

2.1 一般表现

112 例病例中,104 例呈现黏膜下隆起的表现,无蒂,1 例表面充血,余大多呈淡黄色或黄白色,见图 1A。1 例因前次活检呈糜烂状,1 例因前次活检表面可见瘢痕,余均表面光滑。所有病例表面均无明显凹陷。隆起表面可见扩张毛细血管,表面 Pit pattern 以Ⅰ型为主,部分表面可见桥状黏膜。有 8 例呈息肉样外观,初次内镜检查过程中被诊断为息肉。90%以上位于距肛门 10 cm 以内。直径 0.3 ~1.8 cm,平均直径(0.70 ±0.20) cm,112 例中仅 6 例直径>1cm。112 例中,术前 83 例行腹部 CT 检查未发现转移;29 例因误认为息肉切除、瘤体过小等其他原因未行 CT 检查。

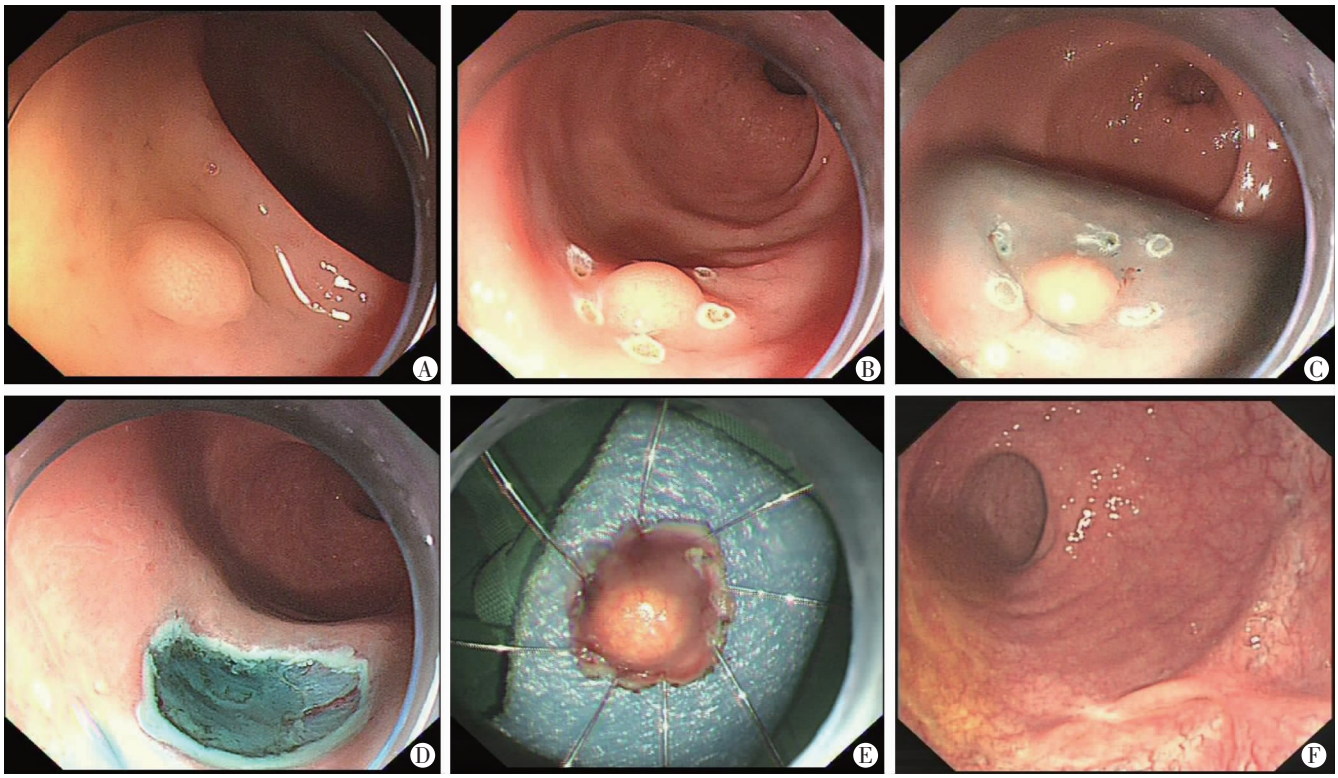
2.2 超声内镜表现

112 例有 93 例术前行超声肠镜检查。其中黏膜层来源 7 例(7.5%,1 例外院超声);黏膜下层来源 67 例(72.0%);固有肌层来源 2 例(2.2%);黏膜及黏膜下层共同来源 17 例(18.3%)。其中 6 例呈低回声结构,但内部回声不均质;1 例呈低回声结构,内部可见点片高回声;1 例呈不均质稍高回声结构;余均呈低或偏低回声结构,见图 1B,内部回声均一,边界清晰。



A:直肠距肛门 5 cm 处见一淡黄色光滑隆起;B:超声小探头检查显示黏膜下层低回声结构,直径约 0.6 cm

图 1 直肠神经内分泌瘤典型病例超声肠镜检查



A:直肠 NET,直径约 0.7 cm;B:沿病灶环周标记;C:ESD 术前行黏膜下注射;D:ESD 术后剥离创面;E:ESD 术后切除瘤体标本;F:术后 1 年随访

图 2 内镜下 ESD 治疗及术后随访表现

2.3 内镜下切除

112 例中,10 例较小和误认为息肉的采用 EMR 切除,1 例采用透明帽高频电凝切除,余 101 例均采用内镜下 ESD 切除(图 2)。术中有两例 ESD 术中并发固有肌层损伤,分别采用钛夹封闭及尼龙圈荷包缝合法,均愈合良好。有 4 例出现术后迟发性出血,出血时间均于术后 2 周以内,均经内镜下止血后恢复。所有病人术后均恢复良好,无消化道大出血、死亡等严重并发症。术后嘱其定期复查肠镜、腹部 CT 等。

2.4 术后病理结果

根据 2010 神经内分泌肿瘤的分类,通过增殖活性和组织分化程度,将其分为 3 级:G1(Ki-67≤2%,核分裂象每高倍镜视野<2 个)、G2(2%<Ki-67≤20%,核分裂象每高倍镜视野 2~20 个)、G3(Ki-67>20%,核分裂象每高倍镜视野>20 个)。统计的 112 例中,有 6 例(5.4%)术后病理诊断 G2,其余 106 例均为 G1(94.6%)。免疫组化提示所有病例 Syn 均阳性,CgA 有 28 例阳性(25.0%),CD56 有 75 例阳性(67%)。术后 1 例病理

提示腺瘤合并神经内分泌瘤。术后9例提示基底切缘可见瘤组织,有1例因误认为息肉切除因而标本横切后无法确定基底部情况。

2.5 随访结果

术后1例患者因肛管腺癌追加外科手术。术后基底部可见瘤组织的9例患者中,其中1例术后立刻行氩气刀处理,其余8例随访观察。内镜完整切除率为92.0%。随访观察中有1例于术后两年半左右复发,再次内镜下ESD切除后随访至今无复发。112例患者中,随访时间最短14个月,最长110个月。所有病人随访至今无复发。

3 讨论

胃肠道是神经内分泌肿瘤好发部位之一,约占全部神经内分泌瘤的25.3%,其中直肠占消化道神经内分泌肿瘤27.4%[3]。研究显示,直肠神经内分泌肿瘤的发病的危险因素包括既往恶性肿瘤病史或一级亲属恶性肿瘤史、高脂血症、代谢综合征、高CEA血症等[4-5]。相较于以往的ENETS分级,2010年WHO最新NANET分类将瘤样病变重新命名为增生性和癌前病变,分为:神经内分泌瘤(neuroendocrine, NET)、神经内分泌癌(neuroendocrine caroinonma, NEC)、混合腺/神经内分泌癌(mixed adeno-neuroendoorine carcinoma, MANEC)、增生性和癌前病变。

112例直肠NET表现为黄白色的黏膜下隆起,无蒂,表面可见扩张毛细血管,部分较小难以与息肉相区别。对于直肠有这样外观的隆起,要提高认识,注意鉴别。可通过活检钳触之,距肛门较近直径较大的也可以指检,通常触之较硬。也可以观察其表面的腺管开口,通常表面Pit pattern呈Ⅰ型。对于表面有充血者,易误诊为息肉,注意观察其表面腺管,必要时可结合超声肠镜。

超声肠镜对于黏膜下肿瘤具有较高的临床诊断价值。对于直肠NET,既可以诊断,也同时可以明确其大小、轮廓、边界、浸润深度、内部回声等。研究显示,直肠<0.5 cm的NET很少浸润转移[6]。更推荐浸润风险高的直肠NET在内镜下切除前行超声内镜检查,比如直径>0.5 cm的、表面有凹陷、表面有糜烂、溃疡或充血的病变。且如术后有残留,推荐行超声肠镜复查[6]。本次112例中大多数为来源于黏膜及黏膜下层低回声结构,内部回声均一。也有8例内部回声不均,但术后病理并不提示恶性度高。本研究再次证明了超声肠镜在直肠神经内分泌肿瘤诊治中的价值。

有研究报道,80%的直肠神经内分泌肿瘤直径<1 cm;>2 cm的仅占5%[2,10]。根据2016中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识意见,本次分析的112例直肠神经内分泌瘤均符合内镜下切除指征。术后完整切除率为92.0%。术后9例提示基底可见肿瘤组织,考虑可能与瘤体为球形,术中仅剥离瘤体,瘤体基底黏膜下层剥离较少,导致送检病理按ESD取材后容易出现基底见瘤组织。考虑球形瘤体向下生长,可尽量贴近固有肌层剥离,充分剥离黏膜下层,确保彻底剥离。且如术前超声提示局部固有肌层受累可能,充分评估后需考虑全层切除或外科局部切除。术中有2例因浸润固有肌层,剥离中出现固有肌层损伤,均经内镜缝合治疗痊愈。术后4例术后迟发性出血,均经内镜治疗痊愈。本研究充分说明对于较小的直肠神经内分泌瘤,内镜下治疗安全有效。

术后病理检查提示112例中均无G3期,6例G2期的内镜下切除术后随访至今无复发转移。日本一项研究提示直径<1 cm的G1直肠NET内镜完整切除后,即使存在血管神经侵犯,长期随访患者生存良好[11]。研究显示,直肠NET组织学类似于恶性肿瘤,但生物学行为类似于良性肿瘤,是一种低度恶性肿瘤[12-13]。我们的研究与此保持一致。Syn、CgA、NSE为神经内分泌瘤的特异性标准物。112例中,突触素(Syn)、嗜铬粒蛋白A(CgA)和CD56阳性率分别为100%、25.0%、67.0%。由于条件限制,仅有10例进行了神经特异性烯醇化酶(NSE)染色,其阳性率为70%。CD56通常存在于免疫细胞表面,其阳性提示免疫激活。免疫组化在神经内分泌肿瘤的确诊中非常关键。已知G3期属于高级别,如术后提示G3期,需行相关检查排除转移复发,且Ki67指数有助于指导生长抑素检查、化疗方案选择等。对于不能切除的肿瘤及转移瘤可考虑生长抑素生物治疗、化疗及靶向治疗等。病理分期分级对于后续治疗具有重大意义。

术后有9例术后病理提示基底切缘见瘤组织,有1例追加了氩气刀治疗;其中1例复发,再次内镜下治疗后痊愈。G2期的6例随访至今无复发。提示切缘阳性仍是复发的危险因素。112例病例的复发率为0.9%。既往研究报道直肠神经内分泌瘤内镜下治疗后复发率为0%~4.2%[14-16]。术后可复查超声肠镜,及时追加补救性内镜下治疗或择期外科经肛局部切除。所有内镜下治疗者术后应规律随访,包括肠镜和腹部CT,警惕复发转移。SHIGEMATSU[17]报告了1例直径约1 cm的G2期没有血管侵犯的直肠神经内分泌瘤,于术后30年发生了肝脏转移。随着研究进展,发现即使<1 cm的也有约2%~4.9%的转移率[7-9]。推荐术前行腹部CT检查有无局部及肝脏转移等。本研究不足之处是有29例术前未行CT检查,与术前误

诊为息肉及瘤体较小,且当时对该疾病认识尚不足有关。且部分术后患者未复查腹部 CT,进一步规范的 CT 随访需加强。随着认识的提高,在以后的诊治中,对于较小的直肠神经内分泌瘤,要加强术前评估及术后随访,警惕复发转移。

直肠神经内分泌瘤起病隐匿,生长缓慢,大部分无症状,通常体检或因其他原因行肠镜检查发现。瘤体较小者易被误认为息肉,临床医师应提高认识及警觉性,掌握其内镜特点,结合超声胃镜,且适当的免疫组化也有助于其诊断。早期瘤体较小者内镜下切除安全有效,但术后也应规范随访。

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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.

[2] MCDERMOTT F D, HEENEY A, COURTNEY D, *et al*. Rectal carcinoids: a systematic review[J]. Surg Endosc, 2014, 28(7): 2020-2026. DOI: 10.1007/s00464-014-3430-0.

[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. DOI: 10.1002/cncr.11105.

[4] KO S H, BAEG M K, KO S Y, *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.

[5] PYO J H, HONG S N, MIN B H, *et al*. Evaluation of the risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a big data analytic study from a health screening center[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(12): 1112-1121. DOI: 10.1007/s00535-016-1198-9.

[6] 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. DOI: 10.1111/apt.13697.

[7] KANG H S, KWON M J, KIM T H, *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.

[8] WU J, SRIRAJASKANTHAN R, RAMAGE J. Rectal neuroendocrine tumor[J]. Dig Endosc, 2014, 26(4): 532-533. DOI: 10.1111/den.12308.

[9] BERTANI E, RAVIZZA D, MILIONE M, *et al*. Neuroendocrine neoplasms of rectum: a management update[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 66: 45-55. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.003.

[10] 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. DOI: 10.1111/apt.13697.

[11] SEKIGUCHI M, SEKINE S, SAKAMOTO T, *et al*. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(12): 1184-1189. DOI: 10.1007/s00535-015-1079-7.

[12] WANG A Y, AHMAD N A. Rectal carcinoids[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2006, 22(5): 529-535. DOI: 10.1097/01.mog.0000239868.27328.1d.

[13] 杨浩, 朱良如, 夏冰, 等. 116 例消化道类癌临床病理和预后分析[J]. 胃肠病学, 2015, 20(11): 658-662.
YANG H, ZHU L R, XIA B, *et al*. Clinicopathological characteristics and prognosis of gastrointestinal carcinoids: analysis of 116 cases[J]. Chin J Gastroenterol, 2015, 20(11): 658-662.

[14] HE L, DENG T, LUO H. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a meta-analysis[J]. Yonsei Med J, 2015, 56(1): 72-81. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.1.72.

[15] KIM G U, YE B D, BYEON J S, *et al*. Endoscopic resection for rectal carcinoid tumor: efficacy and clinical results of follow-up[J]. Intest Res, 2011, 9(3): 217. DOI: 10.5217/ir.2011.9.3.217.

[16] WEI R, LO O, LAW W. Surgical management and outcome of rectal carcinoids in a university hospital[J]. World J Surg Oncol, 13, 1(2015-02-07), 2015, 13(1): 1-6. DOI: 10.1186/s12957-015-0463-3.

[17] SHIGEMATSU Y, KANDA H, KONISHI T, *et al*. Recurrence 30 years after surgical resection of a localized rectal neuroendocrine tumor[J]. Intern Med, 2017, 56(12): 1521-1525. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7547.

(收稿:2020-08-20;修回:2020-11-24)

(编辑 邓强庭)