doi:10.11659/jjssx.12E022086

·临床研究·

# 小探头超声内镜在小直径低级别直肠神经内分泌肿瘤内镜手术中的应用

李建军[1],樊超强[1],杨 歆[1],彭 学[1],林 昊[1,2],聂旭彪[1],杨仕明[1],谯秋建[1],柏健鹰[1] (1.陆军军医大学第二附属医院消化内科,重庆 400037;2.四川大学华西临床医学院2019级八年制临床医学专业,四川 成都 610041)

[摘 要] **目的** 评价小探头超声内镜(EUS)指导小直径(最大直径小于1 cm)低级别(G1级)直肠神经内分泌肿瘤(R-NEN)治疗的应用价值,为其临床应用和进一步研究提供循证医学证据和线索。**方法** 回顾性分析2014年1月至2020年12月在本中心行内镜治疗的85例小直径低级别(G1级)R-NEN患者的临床资料,根据内镜治疗前是否行EUS检查将患者分为EUS组(37例)和对照组(48例)。比较2组患者内镜治疗后的切缘阳性率、并发症发生率、复发率、住院时间、住院费用、内镜治疗方式等指标。**结果** EUS组患者切缘阳性率显著低于对照组($P<0.05$)。2组患者并发症发生率、肿瘤复发率、住院时间及住院费用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组患者内镜治疗方式比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对小直径低级别(G1级)R-NEN术前进行小探头EUS检查评估病变深度,并根据其结果选择内镜手术方式,可明显降低切缘肿瘤的残留风险。

[关键词] 小探头;超声内镜;直肠;神经内分泌肿瘤;精准治疗
[中图分类号] R574.63 [文献标志码] A [收稿日期] 2022-12-15

## Application of miniprobe endoscopic ultrasound in endoscopic surgery of small-diameter and low-grade rectum neuroendocrine neoplasm

LI Jian-jun[1], FAN Chao-qiang[1], YANG Xin[1], PENG Xue[1], LIN Hao[1,2], NIE Xu-biao[1], YANG Shi-ming[1], QIAO Qiu-jian[1], BAI Jian-ying[1] (1.Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Grade 2019 of Eight-year Clinical Medicine Major, West China Clinical Medical College, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the value of miniprobe endoscopic ultrasound (EUS) in guiding endoscopic treatment of small-diameter (maximum diameter less than 1 cm) and low-grade (G1 grade) rectum neuroendocrine neoplasm (R-NEN), and to provide evidence and clues for its clinical application and further research. **Methods** The clinical data of 85 cases of low-grade (G1 grade) R-NEN with a maximum diameter of less than 1 cm who underwent endoscopic treatment in our center from January 2014 to December 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the EUS group (37 cases) and control group (48 cases) according to whether EUS was performed before endoscopic treatment. The positive rate of incision margin, the incidence of complications, the recurrence rate, the hospital stay, the cost of hospitalization and endoscopic therapy were compared between the two groups. **Results** The positive rate of incision margin in the EUS group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications, tumor recurrence rate, hospital stay or hospital costs between the two groups ($P>0.05$). There was statistically significant difference in the endoscopic therapy between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Evaluating the lesion depth of small-diameter and low-grade (G1 grade) R-NEN before surgery by miniprobe EUS and selecting endoscopic surgery according to its results of can significantly reduce the residual risk of resection margin tumors.

**Keywords:** miniprobe; endoscopic ultrasound; rectum; neuroendocrine neoplasm; precision therapy

直肠神经内分泌肿瘤(rectum neuroendocrine neoplasm,R-NEN)是起源于直肠神经内分泌细胞的少见肿瘤[1],发病率约占全部神经内分泌肿瘤的12.6%,仅占直肠肿瘤的1.3%[2-3]。近年来,R-NEN的发病率在全球范围内显著上升[4-6]。对于小直径(最大直径小于1 cm)、低级别(G1级)的R-NEN,国内外指南均推荐首选内镜下切除[7-10],包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)、改良内镜下黏膜切除术[如透明帽吸引法黏膜切除术(cap-endoscopic muscpsal resection, C-EMR)]、内镜下全层切除术(endoscopic full thickness resection,EFTR)等[11-12]。以上手术方式均存在切缘肿瘤残留的风险,这容易导致首次内镜治疗后需再次行内镜下补救治疗,给患者带来巨大的身体、心理及经济负担;此外,首次内镜治疗后

[基金项目] 重庆市卫生适宜技术推广项目(2017jstg30)
[通信作者] 柏健鹰,E-mail:drbaijy9909@163.com

会导致病灶部位广泛的黏膜下纤维化,使挽救性内镜切除的技术难度明显增加[13]。因此,内镜治疗前充分评估病变累及深度对于手术方式的选择尤为重要,也是避免或减少补救治疗的重要措施。小探头超声内镜(endoscopic ultrasound,EUS)操作简单,可以清晰显示病变位于消化道管壁的层次、深度、大小,并根据病变内部回声来诊断病变性质,从而指导内镜手术方式的选择和病变切除的范围。在消化道黏膜下隆起病变中,特别是在胃肠道间质瘤内镜治疗中,EUS在术前具有较高应用价值[14]。因此,我们推测应用EUS检查并指导R-NET内镜手术方式的选择,对于降低肿瘤残留率等有一定意义,但目前缺乏相关文献报道。本研究将小探头EUS应用于小直径低级别R-NEN术前评估,并探讨其指导内镜治疗手术的价值,以期为EUS临床应用和进一步研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2014年1月至2020年12月在陆军军医大学第二附属医院消化内镜中心行内镜治疗的小直径低级别(G1级)R-NEN患者85例的临床资料。纳入标准:①术后病理检查确诊为R-NET;②肿瘤最大直径小于1 cm;③内镜手术前均行腹腔及盆腔增强CT检查,未发现局部淋巴结及远处转移病灶。排除标准:①病历信息不完整,且通过电话等其他途径无法获得相关信息;②随访时间不超过3个月。

根据内镜治疗前是否行EUS检查将患者分为EUS组和对照组,EUS组患者术前行EUS检查并指导内镜治疗;对照组患者术前未行EUS检查,直接进行内镜治疗。EUS组患者37例,男19例,女18例;平均年龄(48.19±13.64)岁;共40个病灶(1例患者为多发病灶),均获得清晰的超声图像,其中黏膜层来源14个(4个病变紧邻黏膜肌层),黏膜下层26个(2个病变紧邻固有肌层)。对照组患者48例,其中男34例,女14例;平均年龄(49.56±12.36)岁。2组患者病变多为单发,且均发生在直肠中下部。2组患者的性别比例、年龄、病灶大小、发生部位、病变数目、等临床资料比较,差异均无统计学意义($P$>0.05)。本研究通过陆军军医大学第二附属医院伦理委员会审核批准(2022—研第409-01)。

### 1.2 内镜处置

EUS组患者术前均行EUS检查,均由我中心3名EUS专家(检查例数超过3 000例)操作,采用注水法,并使用微型探头进行检查(Olympus UM-DP,20 MHZ-25R型)。根据EUS评估病变浸润深度来选择内镜手术方式:①病灶黏膜下层来源选择ESD;②病灶黏膜层来源,黏膜肌层尚完整,选择EMR;③病灶黏膜层来源,紧邻黏膜肌层,选择杂交黏膜下剥离术(hybrid endoscopic submucosal dissection,H-ESD);④病灶黏膜下层来源,紧邻固有肌层,选择EFTR。

对照组患者术前均未行EUS检查,内镜医师根据临床经验来选择内镜手术方式,包括ESD、EMR、H-ESD。

所有内镜手术均由我中心3名经验丰富的内镜专家(EMR操作例数超过3 000例及ESD操作例数超过1 500例)操作。内镜手术使用的设备是具有治疗功能电子内窥镜和高频电外科系统(VIO200D;ERBE)。

### 1.3 评价指标

统计患者切缘阳性率、术后并发症、复发率、住院时间、住院费用、内镜治疗方式等指标。主要评价指标为切缘阳性率,是指标本切缘见肿瘤细胞残留患者例数占患者总例数的百分比,包括侧切缘及垂直切缘阳性率。次要评价指标为术后并发症,包括手术创面出血及穿孔。其中手术创面出血指术后4周内需要内镜处理的出血;穿孔指术后患者出现临床症状及体征,并通过影像学检查发现腹腔或盆腔游离气体。术后复发指术后按国内专家共识[15]推荐时间行结肠镜、直肠EUS及腹盆腔增强CT检查有阳性发现,并经组织病理活检证实为R-NET。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用$t$检验;计数资料以频数或率(%)表示,四格表中有20%的理论频数($T$)为1<$T$<5,采用*Fisher*精确检验。$P$<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 切缘阳性率

EUS组患者共有切缘阳性2例,均为垂直切缘阳性,采用ESD治疗。对照组患者共有切缘阳性11例,其中垂直切缘阳性9例,行ESD治疗4例,行EMR治疗5例;另有侧切缘阳性2例,均行EMR治疗。EUS组患者切缘阳性率为5.41%,低于对照组的22.92%,差异具有统计学意义($P$<0.05)。

### 2.2 术后并发症

EUS组患者术后未发生并发症;对照组患者术后48 h内手术创面出血1例(2.08%),经内镜成功止血。2组均未出现穿孔病例。2组患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义($P$>0.05)。

2.3 住院时间及费用

2组患者住院时间、住院费用比较,差异均无统计学意义($P$>0.05),见表1。

**表1 患者住院时间及费用比较($\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | $n$ | 住院时间(d) | 住院费用(元) |
|---|---|---|---|
| EUS组 | 37 | 5.11±2.28 | 15 644.22±5 050.77 |
| 对照组 | 48 | 5.00±2.40 | 15 302.90±4 671.01 |

2.4 内镜治疗方式及复发

患者术后随访8~84个月,均未出现复发病例。2组患者内镜治疗方式比较,差异有统计学意义($P$<0.05),见表2。

**表2 患者内镜治疗方式比较[例(%)]**

| 组别 | $n$ | ESD | EMR | H-ESD | EFTR |
|---|---|---|---|---|---|
| EUS组 | 37 | 27(72.97) | 4(10.81) | 4(10.81) | 2(5.41) |
| 对照组 | 48 | 28(58.33) | 19(39.58) | 1(2.08) | 0(0) |
| $P$ | | | 0.006 | | |

## 3 讨论

随着消化内镜检查的普及和对R-NET的认知程度不断提高,越来越多的R-NET被发现。其发病率在欧美白种人胃肠胰神经内分泌肿瘤中仅次于小肠,在我国仅次于胰腺[15]。R-NET常发生于直肠中下部,绝大多数为单发,多为非功能性神经内分泌肿瘤。R-NET生长速度缓慢,早期多无明显症状及体征,常在内镜体检中发现,在EUS下一般表现为均质且边界清晰的低回声或等回声影,多起源于黏膜层和黏膜下层,其内镜下多表现为浅黄色黏膜下隆起,病变表面可光滑或凹陷、发红、糜烂,部分表面可见扩张血管,质地多较硬。约80%的R-NET最大直径小于1 cm,仅5%的R-NET最大直径大于2 cm。R-NET在诊断时80%~88%的肿瘤病灶局限,12%~20%的肿瘤已出现淋巴结转移和/或远处转移。直径小于1 cm的R-NET淋巴结转移率为1%~10%,直径为1~2 cm淋巴结转移率约为30%,直径大于2 cm淋巴结转移率高达60%[15]。目前国内专家共识均建议最大直径不超过1 cm的R-NET在无淋巴血管浸润及固有肌层侵犯的情况下首选内镜下切除,其完整切除率可达85%以上[15]。研究显示,小探头EUS在评估胃肠胰神经内分泌肿瘤浸润深度方面具有良好效果[16],可以准确评估直肠局限于黏膜或黏膜下小病变的浸润深度[17-18],根据病变浸润深度选择精准的内镜治疗方式对降低切缘阳性率具有重要作用。虽然有研究认为对于最大直径小于1 cm的R-NET,术前不需要采用EUS评估浸润深度[19],但临床研究证实最大直径小于1 cm的低级别(G1级)R-NET也会侵犯血管及发生淋巴结转移,占比为1%~10%[15]。本研究结果显示,未行EUS检查的患者术后切缘阳性率明显偏高。因此,对于最大直径小于1 cm的低级别(G1级)R-NET,术前行小探头EUS检查是必要的。

综上所述,术前行小探头EUS检查对于最大直径小于1 cm的低级别(G1级)R-NET,可显著降低内镜切除的切缘阳性率,达到精准治疗目的。但本研究属于单中心回顾性研究,具有一定局限性:首先,样本量较小,可能影响研究对象的代表性;其次,病例选择时间跨度较大,尤其是病例随访时间长短不一,对局部肿瘤复发的评估难度较大。因此,还需要进行多中心、大样本量的研究,尤其是设计严谨的前瞻性研究来证实我们的观点。

## [参考文献]


[1] Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, et al. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis[J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(8): 952-959. doi:10.1097/DCR.0b013e318291f512.

[2] Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CARRS): a strategy for preoperative outcome assessment [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(5): 1735-1743. doi:10.1245/s10434-006-9311-6.

[3] Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids [J]. Gastroenterology, 2005, 128(6): 1717-1751. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.038.

[4] Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12): 2563-2569. doi:10.1038/ajg.2010.341.

[5] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(1): 1-18. doi:10.1016/j.ecl.2010.12.005.

[6] Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis [J]. J Cancer, 2012, 3: 292-302. doi: 10.7150/jca.4502.

[7] Janson ET, Knigge U, Dam G, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Acta oncologica, 2021, 60(7): 931-941. doi:10.1080/0284186X.2021.1921262.

[8] 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.

[9] Shah M, Goldner W, Benson A, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(7): 839-868. doi:10.6004/jnccn.2021.0032.

[10] Zhou X, Xie H, Xie L, et al. Factors associated with lymph node metastasis in radically resected rectal carcinoids: a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(9): 1689-1697. doi:10.1007/s11605-013-2249-7.