

DOI: 10.12235/E20200461

文章编号: 1007-1989 (2021) 07-0079-06

单环套扎器辅助内镜下黏膜切除术治疗 直肠小神经内分泌肿瘤的临床价值

黄蕊¹, 朱飞¹, 宋巍¹, 方娜², 罗辉², 刘志国²

[1. 西安市人民医院 (西安市第四医院) 消化内科, 陕西 西安 710004;
2. 空军军医大学西京医院 消化内科, 陕西 西安 710032]

摘要: 目的 评价单环套扎器辅助内镜下黏膜切除术 (EMR) 对直肠小神经内分泌肿瘤 (NETs) 的治疗价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 10 月—2019 年 12 月在空军军医大学西京医院及西安市人民医院 (西安市第四医院) 消化内科经单环套扎器辅助 EMR 治疗的直肠小 NETs 患者的临床资料。记录病变部位、超声内镜 (EUS) 下表现、操作时间、病理结果、治疗结果、不良事件以及随访情况。**结果** 共收集 26 例患者的 26 处病变。术前 EUS 检查结果显示 3 例病变来源于黏膜肌层, 其余 23 例病变均来源于黏膜下层。26 例病变均成功接受单环套扎器辅助 EMR 治疗, 病变中位最长径为 6.0 mm (5.0~10.0 mm); 中位操作时间为 5.0 min (3.0~13.0 min); 病变完整切除率为 100%, 1 例病变基底可疑残留。术后病理学检查结果显示 24 例 WHO 分级为 G₁ 级, 2 例分级为 G₂ 级; 1 例患者出现术中出血, 2 例患者出现术后迟发性出血, 给予内镜下电凝止血后出血停止。1 例患者存在肌层轻度损伤, 无术中及术后穿孔发生。术后平均随访时间为 24.7 个月 (8~36 个月), 均未出现复发或淋巴结及远处转移。**结论** 在直肠小 NETs 的治疗中, 使用单环套扎器辅助 EMR 操作简单省时, 费用较低, 是安全有效的微创治疗方法。

关键词: 直肠小神经内分泌肿瘤; 内镜下黏膜切除术; 单环套扎器; 操作时间; 完整切除率

中图分类号: R735.37

Clinical value of endoscopic mucosal resection with single ring ligation device for treatment of small rectal neuroendocrine tumors

Rui Huang¹, Fei Zhu¹, Wei Song¹, Na Fang², Hui Luo², Zhi-guo Liu²

[1. Department of Gastroenterology, Xi'an People's Hospital (the Fourth Hospital of Xi'an), Xi'an, Shaanxi 710004, China; 2. Department of Gastroenterology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China]

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of single band ligation-assisted endoscopic mucosal resection (SBL-EMR) for treatment of small rectal neuroendocrine tumors (NETs). **Methods** A retrospective study was performed on data of patients with small NETs who treated by SBL-EMR from October 2016 to December 2019. The location of lesion, manifestations of EUS, procedure time, pathology, treatment outcomes, adverse events and follow-up results were recorded. **Results** 26 lesions in 26 patients were enrolled in our study. EUS results showed that 3 lesions originated from muscularis mucosa and 23 lesions from submucosa layer. All the 26 lesions were successfully treated by SBL-EMR. The mean maximum diameter of the lesions was 6.0 mm (5.0~10.0 mm), and the mean procedure time was 5.0 min (3.0~13.0 min). The complete resection rate was 100%. There was 1

收稿日期: 2020-12-14

[通信作者] 罗辉, E-mail: fmmulh@163.com

patient with suspicious positive basal surgical margin. Histological examination determined that 24 lesions were pathologic grade 1 (G_1) and 2 lesions were pathologic grade 2 (G_2). Intra-procedure and delayed bleeding occurred in 1 and 2 cases, which were successfully treated by endoscopy. Intra-procedure muscular injury was observed in 1 patient and no perforation occurred. During a mean follow-up period of 24.7 months, no lymph node metastasis or distant metastasis was observed, and no recurrence of the tumor was found. **Conclusion** Single band ligation-assisted endoscopic mucosal resection may be a simple, safe, efficient and cost-effective method for resecting of small rectal NETs.

Keywords: rectal neuroendocrine tumor; endoscopic mucosal resection; single band ligation device; procedure time; complete resection rate

直肠神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 是一种特殊类型的肿瘤, 起源于肠黏膜隐窝深部的嗜铬细胞, 可分泌 5-羟色胺等生物活性物质, 约占消化道 NETs 的 8%~30%, 大多数患者无明显临床症状, 在行结肠镜检查时可偶然发现, 类癌综合征罕见^[1]。随着结肠镜筛查的普及和超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 技术的发展, 直肠 NETs 的诊断率明显上升^[2-4]。

既往文献报道约 80% 的直肠 NETs 直径小于 1 cm, 且在发现病变时并无浸润及转移情况^[5]。2012 年欧洲神经内分泌肿瘤协会指南推荐: 直径小于 2 cm 的结直肠 NETs 较少发生转移, 行内镜下切除或经肛切除可达到治愈性切除的目的, 并可获得较长的生存期^[6-7]。因直肠 NETs 多位于黏膜下层, 传统内镜下治疗如内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 通常无法将病变完整切除, 病变残留风险较高。近年来, 内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 常用于治疗直肠 NETs, 具有较高的整块切除率, 肿瘤残留风险小, 但 ESD 操作过程相对复杂, 且技术要求较高^[8-9]。国内外文献^[10]曾报道, 对于小于 1 cm 的直肠 NETs, 可使用内镜下黏膜套扎切除术 (endoscopic mucosal resection with a ligation device, EMR-L) 治疗。EMR-L 与 ESD 相比, 操作过程相对简单, 技术便于掌握, 且花费较低^[11]。本研究回顾性分析了空军军医大学西京医院及西安市人民医院 (西安市第四医院) 2016 年 10 月—2019 年 12 月收治的经单环套扎器辅助 EMR 切除直肠小 NETs 患者的相关临床资料, 通过分析其内镜下表现、操作时间、病理特征、治疗结果和并发症等情况, 进一步探讨单环套扎器辅助 EMR 在直肠小 NETs 中的治疗价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

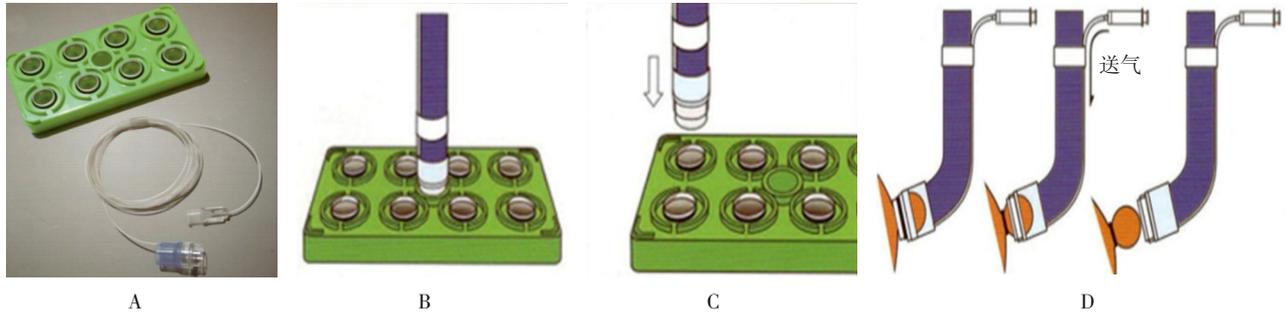
选择 2016 年 10 月—2019 年 12 月空军军医大学西京医院及西安市人民医院 (西安市第四医院) 收治的 26 例单环套扎器辅助 EMR 治疗后病理证实为直肠小 NETs 的患者。术前均行 EUS 检查, 明确病变边界及起源, 完善血、尿、粪常规及凝血化验, 行心电图及胸片检查, 并行全腹部及盆腔增强 CT 检查, 排除淋巴结及远处脏器转移。患者术前均被告知内镜下治疗的益处及可能存在的风险, 并签署手术知情同意书。所有患者均为单发病灶, 其中 1 例患者为直肠 NETs ESD 术后 4 年异位复发病例。患者中, 男 12 例, 女 14 例, 平均年龄 (48.9 ± 8.8) 岁, 4 例病变位于距肛门 ≤ 5 cm, 22 例位于距肛门 5~10 cm, 病变中位长径 6.0 mm (5.0~10.0 mm), 术前 EUS 显示 23 例病变起源于黏膜下层, 3 例病变起源于黏膜肌层。

1.2 方法

术前清洁肠道, 术中给予丙泊酚等药物进行静脉麻醉。单环套扎器辅助 EMR 操作由两位内镜专家 (已有超过 100 例消化道 ESD 及 EMR 操作经验) 完成。因病变位于直肠, 为便于操作, 术中使用 Olympus GIF-Q260z 或 Olympus GIF-HQ290 胃镜操作, 主机为 ERBE VIO 200D。发现病变并进行黏膜下注射后, 安装单环套扎器 (MD-48709, Sumius) 于内镜前端, 再次进镜使用套扎器套扎病变。单环套扎器见图 1。随后使用圈套器 (SD-210U, Olympus) 圈套并电凝切除病变, 如创面出血给予热活检钳止血处理。操作过程见图 2。黏膜下注射时使用一次性黏膜下注射针 (NM-400U-0425, Olympus), 黏膜下注射液为

肾上腺素生理盐水 (0.01 mg/mL) 加少量靛胭脂, 术中止血使用热活检钳 (FD-411QR, Olympus)。术毕

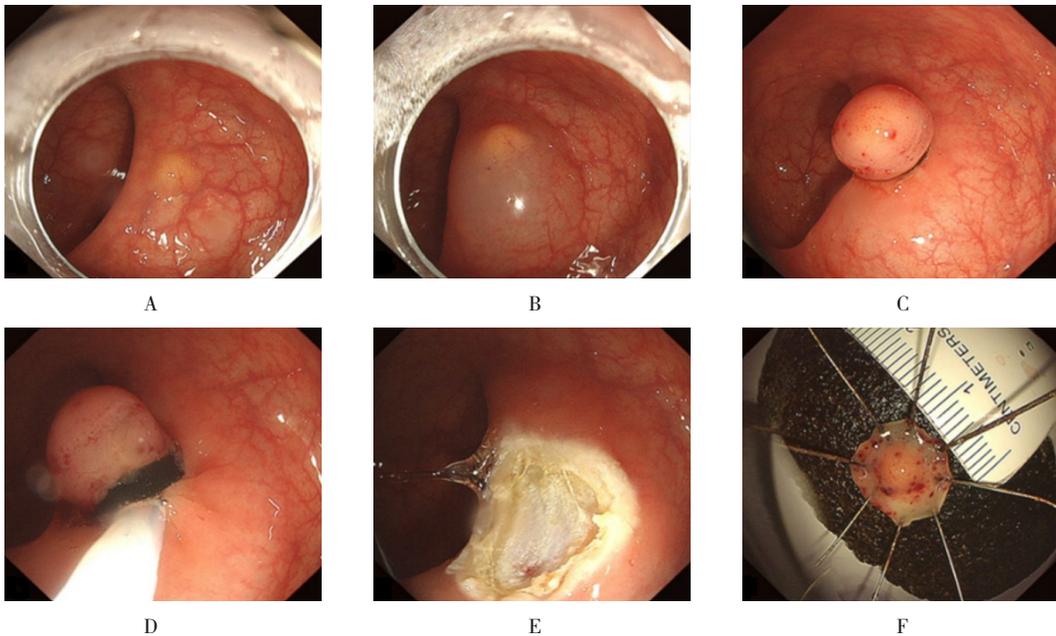
前使用热活检钳处理创面渗血或裸露血管, 预防术后出血, 最后使用钛夹封闭创面。



A: 单环套扎器; B: 将套扎器固定于内镜头端; C: 安装橡皮圈; D: 充分吸引病变后释放橡皮圈完成套扎

图1 单环套扎器及其安装使用过程

Fig.1 Instructions for single band ligation device



A: 直肠可见大小约0.5 cm 黏膜隆起, 表面黏膜光滑, 色黄; B: 黏膜下注射后见病变抬举良好; C: 单环套扎器套扎病变; D: 圈套器于套扎橡皮圈下方圈套病变; E: 电凝切除病变后创面; F: 切除病变展平后大头针固定于泡沫板, 并送病理学检查

图2 单环套扎器辅助EMR操作过程

Fig.2 Procedure of EMR assisted by single band ligation device

1.3 病理学评估

切除标本充分展开并使用细针固定于泡沫板, 标记病变口侧, 测量切除病灶最大长径和与之垂直的短径, 甲醛溶液固定并送病理检查。病理诊断依据2010年版新的WHO分级 (G分级)、分期 (TNM) 标准。依据肿瘤的增殖活性分级为G₁级、G₂级、G₃级, G₁级为低级别, 核分裂像数为每高倍视野1个, Ki-67阳性指数 ≤ 2%; G₂级为中级别, 核分裂像数为每高倍视野2 ~ 20个, Ki-67阳性指数 > 2% ~ 20%;

G₃级为高级别, 核分裂像数为每高倍视野20个以上, Ki-67阳性指数 > 20%^[12]。

1.4 术后处理及随访

患者术后禁食水12 ~ 24 h, 给予补液、预防感染等治疗, 密切观察术后是否存在出血、穿孔等并发症, 术后24 h复查血常规及大便常规, 必要时行急诊内镜检查。术后1个月复查结肠镜, 观察手术创面愈合情况。根据术后病理及WHO分级情况, 完全切除者术后1、3和5年或每年进行内镜及CT复查, 非完

全切除患者建议追加外科手术，复发者考虑二次内镜下治疗或外科手术治疗（根据患者具体病情而定），并重复上述随访过程。

1.5 观察指标及定义

观察指标包括患者一般资料（性别、年龄）、病变特征（部位、大小、起源层次）、手术相关指标（整块切除、切除病变长径、切除病变短径、操作时间）、术中及术后不良事件（出血、肌层损伤、穿孔）、术后病理及随访情况。整块切除指病变以一整块形式切除。完全切除指术后病理提示水平及垂直切缘均阴性。切除病变长径指标本切除后充分展开固定于泡沫板测量的最大直径，与之垂直的最大径为切除病变短径。操作时间指从发现病变至病变完全切除，包括创面止血、钛夹封闭的总时间。肌层损伤在术中通过内镜观察并记录。术中出血指术中观察到黏膜下血管活动性出血，需热活检钳电凝止血。术后出血指患者出现便血症状。穿孔指内镜下直接观察到直肠腔外组织、经腹部立位片提示膈下游离气体或CT直肠周围渗出等情况。

2 结果

2.1 手术情况

26例患者均成功实施单环套扎器辅助EMR治疗，整块切除率100%。病变切除后，测量切除标本的中位长径为15.0 mm（6.0~22.0 mm），中位短径为13.0 mm（6.0~20.0 mm），操作中位时间为5.0 min（3.0~13.0 min）。1例患者出现术中出血，给予热活检钳电凝止血后出血停止。2例患者出现术后迟发性出血（术后24 h内出现便血），急诊内镜热活检钳电凝止血成功。术中可见1处创面肌层轻度损伤，术中及术后均无穿孔发生。术后病理提示：24例病变WHO分级为G₁级，2例分级为G₂级。所有病变TNM分期均为T_{1a}N_x。1例患者术后病理提示病变可疑残留，患者拒绝进一步追加手术治疗，建议密切随访复查。术后统计手术费用，人均约为2 000元。

2.2 随访情况

患者术后1个月复查结肠镜，镜下观察创面均愈合。平均随访24.7个月（8~36个月），结肠镜检查

提示所有患者均无复发迹象。CT检查未发现淋巴结和远处转移病例。

3 讨论

2017年一项关于中国胃肠胰腺NETs的流行病学调查共纳入2 010例患者，结果发现直肠NETs所占比例为29.6%，居第二位^[13]。NETs起源于肽能神经元和神经内分泌细胞，由于远端结肠和直肠NETs的胚胎多属后肠起源，不产生缓激肽、组织胺、5-羟色胺等生物活性物质，常无典型的类癌综合征表现，早期不易发现^[14]。随结肠镜检查的普及以及对直肠NETs认识的提高，我国直肠NETs的发现率呈明显上升趋势。

2010年WHO消化系统肿瘤分类中，根据NETs患者的病理分化程度（以Ki-67阳性指数作分级标准），分为神经内分泌瘤（G₁级、G₂级）与神经内分泌癌（G₃级），研究显示，WHO新分级与直肠NETs的预后密切相关，G₁级多为低度恶性，患者肿瘤转移、复发率低，生存率高，G₂级肿瘤转移率明显高于G₁级，肿瘤有较高的恶性行为，远期生存率较G₁级下降，G₃级肿瘤则具备高度恶性，多合并全身或局部癌灶转移，手术或化疗的疗效有限，死亡率较高^[12]。目前，外科手术仍是治疗NETs的首选方式，但随着内镜设备及治疗技术的发展，NETs已能在早期被发现并确定其起源层次。欧洲神经内分泌肿瘤学会2012年版共识中提到，内镜治疗方式是消化道NETs的重要治疗方式，其具有创伤小、恢复快、费用低、完整切除率高、操作时间短和并发症少等优点，是安全可行且值得推荐的治疗方式^[6]。HONG等^[15]报道，小于1 cm的NETs，Ki-67通常呈低表达，极少发生转移，经过内镜下局部治疗，绝大多数可达到治愈的目的。

内镜下治疗直肠NETs的方法包括EMR、ESD及改良的EMR术。ESD可将消化道黏膜病变整块切除并进行病理学评估，也可用于部分黏膜下病变的切除，在切除过程中可直观地观察到黏膜下病变的水平及垂直边缘。ESD已广泛用于治疗直径小于2 cm的无远处转移的NETs，治疗效果好，完整切除率高，但ESD对内镜操作技巧要求较高，难度较大，需要较

多附件配合。相对于ESD,EMR操作过程简单、便于掌握。一项Meta分析^[16]表明,EMR治疗直肠NETs后,病变残留风险较高,而改良的EMR技术,如:透明帽辅助EMR、套扎器辅助EMR等,可达到与ESD相似的完全切除率,费用明显降低。本研究使用单环套扎器辅助EMR治疗直肠小NETs,单环套扎器安装简便,技术容易掌握,套扎成功率高,切除病变范围较大,有较高的整块切除率。国内文献^[17]报道,ESD中位操作时间为25 min(10~49 min),与之相比,本研究中行单环套扎器辅助EMR所需的操作时间较短,且术后统计手术费用,人均约为2 000元,与ESD手术费用(约为6 000元)比较明显降低。本研究发现,行单环套扎器辅助EMR的不良事件为术中及术后出血,发生率均较低,且未发生内镜下难以控制的出血。因直肠黏膜下组织疏松,固有肌层张力较高,套扎吸引时注意控制吸引力度,可避免将固有肌层吸引至套扎器内,不易引起严重的肌层损伤及穿孔。

本研究共收治26例病变,在进行单环套扎器辅助EMR操作时,需注意以下几点:①术前应行EUS判断病变深度,如病变深度超过黏膜下层,则不适合该方法治疗;②由于套扎器直径限制,该方法不适用于切除直径大于1 cm的病变,对于直径大于1 cm的病变,仍建议选择ESD或外科等方式治疗;③病变处活检可能造成黏膜下纤维化,若黏膜下注射后抬举不佳,此时不宜选用套扎器辅助EMR治疗;④套扎时应将病变充分吸引至套扎器内,再释放橡皮圈,从而保证足够的切除范围及深度。

综上所述,对于直径小于1 cm、起源深度不超过黏膜下层的直肠NETs,单环套扎器辅助EMR是一种安全而有效的治疗手段,不仅可提供准确的病理学评估,还可达到根治目的。因此,除ESD以外,采用单环套扎器辅助EMR治疗直肠小NETs也是较好的选择。但由于本研究为回顾性分析,病例数较少,且随访时间相对较短,该方法治疗直肠小NETs的远期疗效仍有待进一步研究。

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] AVENEL P, MCKENDRICK A, SILAPASWAN S, et al. Gastrointestinal carcinoids: an increasing incidence of rectal distribution[J]. *Am Surg*, 2010, 76(7): 759-763.
- [3] 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.
- [4] SCHERÜBL H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(2): 162-165.
- [5] JETMORE A B, RAY J E, GATHRIGHT J B Jr, et al. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor[J]. *Dis Colon Rectum*, 1992, 35(8): 717-725.
- [6] CAPLIN M, SUNDIN A, NILLSON O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 88-97.
- [7] DELLE FAVE G, KWEKKEBOOM D J, CUTSEM EVAN, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms[J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 74-87.
- [8] BAEK I H. Endoscopic submucosal dissection or conventional endoscopic mucosal resection is an effective and safe treatment for rectal carcinoid tumors: a retrospective study[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2010, 20(4): 329-331.
- [9] 窦利州,张月明,贺舜,等.内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗直肠类癌的对照研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(4): 209-213.
- [9] DOU L Z, ZHANG Y M, HE S, et al. A control study of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in treating rectal carcinoid tumors[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2013, 30(4): 209-213. *Chinese*
- [10] KIM H H, PARK S J, LEE S H, et al. Efficacy of endoscopic submucosal resection with a ligation device for removing small rectal carcinoid tumor compared with endoscopic mucosal resection: analysis of 100 cases[J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(3): 159-163.
- [11] 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.
- [12] RINDI G, ARNOLD R, BOSMAN F T, et al. Nomenclature and classification of the neuroendocrine neoplasms of the digestive system[M]// BOSMAN F T, CARNEIRO F, HRUBAN R H, et al. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 13.
- [13] FAN J, ZHANG Y, SHI S, et al. A nation-wide retrospective

- epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71699-71708.
- [14] MAGGARD M A, O'CONNELL J B, KO C Y. Updated population-based review of carcinoid tumors[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(1): 117-122.
- [15] HONG S M, KIM Y S, MOON J S, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression in rectal carcinoid tumors[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2013, 61(2): 82-87.
- [16] HE L, DENG T, LUO H, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a Meta-analysis[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(1): 72-81.
- [17] 高东锋, 吕文浩, 张林慧, 等. 内镜与外科手术治疗直肠小神经内分泌肿瘤的回顾性对比研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(7): 447-450.
- [17] GAO D F, LÜ W H, ZHANG L H, et al. A comparative study on endoscopic and surgical treatment of small rectal neuroendocrinal tumor[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2016, 33(7): 447-450. Chinese
- (吴静 编辑)

本文引用格式:

黄蕊, 朱飞, 宋巍, 等. 单环套扎器辅助内镜下黏膜切除术治疗直肠小神经内分泌肿瘤的临床价值[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(7): 79-84.

HUANG R, ZHU F, SONG W, et al. Clinical value of endoscopic mucosal resection with single ring ligation device for treatment of small rectal neuroendocrine tumors[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2021, 27(7): 79-84. Chinese