

胃肠神经内分泌肿瘤内镜下黏膜下切除的有效性及其安全性研究

梁宇通¹, 邹文书¹, 吕国恩¹, 陈秋连¹, 孙丽霞², 蒋文川³, 谭翠¹

1. 江门市中心医院窥镜中心, 广东 江门 529030

2. 江门市中心医院病理科, 广东 江门 529030

3. 江门市中心医院胃肠外科, 广东 江门 529030

【摘要】 **目的** 探讨内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗胃肠神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2015年1月至2018年12月间32例行ESD手术的GI-NENs患者, 分析ESD的疗效及手术的安全性。**结果** 32例患者中肿瘤平均直径为0.93 cm, 其中28例(87.5%)病例肿瘤局限于黏膜层, 4例(12.5%)局限于黏膜下层。G1、G2期的患者分别有19例、13例。所有GI-NENs的患者均顺利进行ESD治疗。ESD操作过程中并无发生穿孔和出血的手术并发症。完整切除率比例是96.9%(31/32)。术后发生延迟性出血仅2例(6.2%)。在随访期间内, 仅有1例患者出现ESD术后局部复发, 并无患者发生肿瘤相关性死亡。**结论** ESD治疗GI-NENs患者是安全、有效及可行的, 然而ESD治疗GI-NENs是适应征在将来的临床工作中尚需要进一步探讨。

【关键词】 胃肠神经内分泌肿瘤; 内镜下黏膜下切除; 临床疗效; 安全性

Clinical outcome and safety of endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neuroendocrine neoplasms

LIANG Yu-tong¹, ZHOU Wen-shu¹, LV Guo-en¹, CHEN Qiu-lian¹, SUN Li-xia², JIANG Wen-chuang³, TAN Cui¹

1. Endoscopy center, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, China

2. Department of Pathology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, China

3. Department of Gastrointestinal Surgery, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, China

【Abstract】 **Objective** The incidence of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms was rapidly increasing year by year because of the frequent use of endoscopic screening. However, the clinical outcome of endoscopic submucosal dissection (ESD) for GI-NENs were still unclear. Therefore, we aimed to assess the clinical outcome and safety of ESD for GI-NENs. **Methods** Between January 2015 and December 2018, 32 cases of GI-NENs who underwent ESD were retrospectively analyzed. The therapeutic outcomes from ESD and procedure-related complications were evaluated. **Results** Among 32 patients, the median tumor size was 0.93 cm in diameter. 28 lesions (87.5%) were confined to the mucosa and 4 cases (12.5%) were located in the submucosal layer. There were 19 cases of G1 stage and 13 cases of G2 stage, and no G3 stage was found in our study. All patients achieved successfully ESD for GI-NENs. Surgical complications such as perforation and bleeding did not occur during ESD procedure. The rate of en-bloc resection, negative for both lateral and vertical margins was 100% and 96.9% respectively for ESD. Moreover, The postoperative bleeding rates was 6.2% (2/32). Among the follow-up period, one of 32 patients had tumor local recurrence after ESD and there was no case of disease-related death. **Conclusions** ESD was an effective, safe and feasible treatment strategy for GI-NENs. However, the indication of ESD for GI-NENs should be carefully evaluated in the near future.

【Key words】 Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms; Endoscopic submucosal dissection; Clinical outcome; Safety

基金来源: 江门市医疗卫生领域科技计划项目(江科[2016]98号-第十七项)

作者简介: 梁宇通, 主治医师, E-mail: Lrf407@163.com;

通讯作者: 吕国恩, 副主任医师, E-mail: lvrock@163.com

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,可发生于人体的多个脏器组织^[1],而消化道(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)神经内分泌肿瘤最为常见,约占55%-70%^[2],其生长速度较为缓慢,早期常缺乏典型的临床表现。随着电子内镜和超声内镜技术的不断发展,愈来愈多的NENs早期被发现和诊断。近年来随着内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在临床上的广泛应用,ESD愈来愈多地应用到消化道粘膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs)的治疗中。既往对GI-NENs,不管肿瘤大小多采用外科切除的模式^[3],内镜下单纯圈套切除或内镜下粘膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)仅在少数医院谨慎开展。但是圈套切除或EMR常常会有肿瘤的边缘和基底残留,必然导致术后肿瘤的复发。近年来,ESD因其能实现较大病变的一次性完整切除,可以获得准确的病理诊断资料,评价切缘有无肿瘤残留,能够显著降低切除后的局部复发率等优点^[4],已经作为一项成熟的内镜技术逐渐被国内外内镜医生广泛接受并应用临床。目前ESD治疗GI-NENs多在省会大医院开展^[5],在地区级医院开展的报道并不多见,因此立足于此,本研究回顾性分析ESD治疗GI-NENs患者的临床病理特征,术中及术后并发症情况,对ESD治疗GI-NENs的安全性及有效性进行评估。

1 方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年1月至2018年12月间江门市中心医院门诊窥镜手术中心收治的已行ESD治疗、术后病理确诊为GI-NENs的32例患者的临床病理资料。所有患者ESD治疗前均行胃镜/肠镜、超声胃镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、腹部CT等详细检查,并记录手术效果相关情况(如完整切除率、术中/术后并发症)及术后病理情况。

1.2 纳入标准 入组标准:(1)术后大体病理结果证实为胃肠道神经内分泌肿瘤;(2)术前行超声内镜及CT检查,了解肿瘤无肌层浸润、无淋巴转移、无远处转移,且肿瘤直径小于2cm;(3)患者无ESD禁忌征;(4)患者充分了解术式及手术并发症可能,同意并签署手术同意书。排除标准包括:(1)直径大于2cm;(2)肿瘤表面有溃疡形成;

(3)影像学检查提示肿瘤侵及肌层或以上、存在淋巴结转移;(4)患者心肺功能欠佳,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 ≥ 3 分,有麻醉胃肠镜的禁忌症;(5)无法配合内镜检查;(6)目前正在服用或一周内有服用抗凝或抗血小板药物或有凝血功能障碍的患者。

1.3 器械 ERBE海博刀,VIO200D高频电切装置和APC300氩离子凝固器;Olympus胃镜,EU-M30内镜。超声系统;NM-4L-1注射针,KD-620LR Hook刀及KD-611L IT刀,SD-230U圈套器,FD-410LR热活检钳,HX-600-135止血夹,D-201.11802透明帽,CO₂气泵。

1.4 手术方法及术后处理 手术方法:麻醉方式均采用气管插管全身麻醉。对GI-NENs进行ESD的步骤详见下。ESD开始前首先在内镜头端加D-201.11802透明帽。(1)标记:于病灶边缘0.5cm予电凝标记,标记间隔2-3mm左右;(2)粘膜下注射:多点粘膜下注射预先配置的靛胭脂+甘油果糖注射液,常于预切除的标记点处进行注射,注射顺序是从远侧向近侧,注射直至病灶明显抬起;(3)边缘切开:应用海博刀、Dual刀或Hook刀沿肿瘤的标记处纵行切开粘膜直至粘膜下层,顺序亦先远侧粘膜后切开病灶近侧粘膜;(4)剥离病灶:应用海博刀或IT刀切开粘膜下层后,借助透明帽显露瘤体,于瘤体外2-3mm处在固有肌层的平面对瘤体进行ESD切除。操作过程为保持瘤体包膜的完整,可采用粘膜下重复注射协助瘤体与肌层分离。操作过程中创面如有出血,可直接电凝出血点,或应用点热活检钳止血,对粗大血管可以应用金属夹夹闭;(5)创面处理:切除病灶后如创面仍可见裸露的血管,可采用APC或热活检钳凝固处理,必要时予钛夹关闭创面。(6)标本处理:将所有切除病灶用大头针固定后,福尔马林液固定并送病理学检查,确定病理类型,观察病灶边缘和基底有无肿瘤累及。具体操作步骤见附图1。

术后处理:术后禁食1-2天,常规补液使用抗生素和止血药物,观察排便情况、腹部体征和颈部有无皮下气肿。

1.5 病理学检查及肿瘤分型 送检的标本常规进行H.E染色,同时通过免疫组织化学的方法检测突触素(Syn)和嗜铬粒蛋白A(CgA)的表达水平以了解肿瘤是否具有神经内分泌功能。按照每50个高倍镜视野的核分裂象数和每500-2000个细

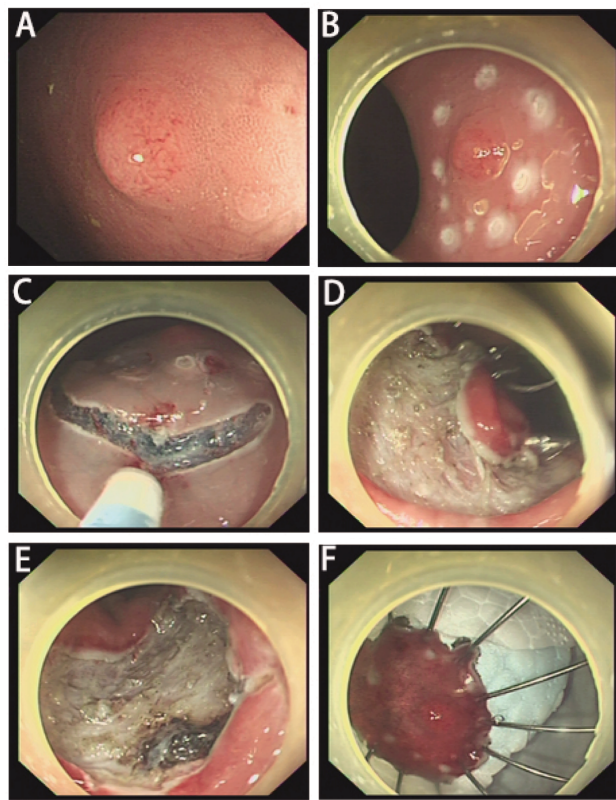


图1 直肠肿物ESD过程。A. 术前结肠镜下肿物外观形态;B. 标记切除范围;C. Dual刀在肿瘤边缘切开;D. 术中剥离;E. 剥离后创面 F. 术后瘤体标本测量

表1 2010年WHO神经内分泌肿瘤分级

分级	核分裂数/(50HPF)	Ki-67阳性指数(%)
G1	1	≤2
G2	2~20	3~20
G3	>20	>20

胞的Ki67指数了解肿瘤增殖活性并进行肿瘤分级。病理学分级按照2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分类标准^[6],G1和G2定义为神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs);G3定义为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinomas, NECs)。GI-NENs的完整切除定义为组织病理学检查显示肿瘤侧切缘及基底切缘均无肿瘤残留;如切缘有肿瘤残留则定义为不完整切。

1.6 补救外科手术的指征 如病灶有以下的临床病理特点:(1)病变切缘阳性;(2)术中发现肿瘤直径超过2cm;(3)肿瘤侵犯固有肌层或有脉管侵犯;(4)肿瘤组织分级为G2或G3级,即考虑需要补救性外科手术。

1.7 随访 所有患者均于术后1个月后复诊并

复查内镜以观察创面愈合情况。分别在术后第1~2年内的每3个月、第3年起每隔半年、第5年后每年1次行内镜和CT检查以排除肿瘤局部复发和远处转移。

1.8 统计学分析 采用SPSS 20.0对资料进行统计分析。数值变量以均数±标准差表示,其组间资料的比较采用Student's *t* 检验;分类变量以数值(百分比)表示,其组间资料比较采用 χ^2 检验或精确Fisher's法检验。本研究将 $P<0.05$ 定义为差异具有显著的统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 本组32例GI-NENs患者的临床特征详见表2。其中男性14例,女性18例,年龄介于28~71岁之间,平均年龄51岁。本组患者发病部位以直肠最为常见(50.0%),仅接着为胃(40.6%)、十二指肠(6.2%)、食管(3.1%)。肿瘤大小平均直径为0.93cm,以肿瘤直径≤1.0cm最为常见(71.9%),1.0~1.5cm者占21.9%,1.5~2.0cm占6.2%。

表2 本组32例GI-NENs患者的临床特征

临床特征	例数	百分比(%)
年龄(岁)		
20~40	7	21.9
41~60	17	53.1
61~80	8	25.0
性别		
男	14	43.8
女	18	56.2
肿瘤部位		
食道	1	3.1
胃	13	40.6
十二指肠	2	6.2
直肠	16	50.0
肿瘤直径(cm)		
≤1.0	23	71.9
1.0~1.5	7	21.9
1.5~2.0	2	6.2

2.2 病理特征 本组患者肿瘤局限于黏膜层者28例(87.5%),肿瘤侵犯黏膜下层者4例(12.5%);其中G1级者19例(59.4%),G2级者13例(40.6%),无G3级者。肿瘤直径与WHO分级的关系详见表3,结果显示本组GI-NENs的WHO分级在不同肿瘤直径间的分配无统计学差异, $(\chi^2$ 值=0.572, P 值=0.751)。

表3 本组32例GI-NENs患者的病理特征

WHO 分级	G ₁	G ₂	G ₃
肿瘤直径(cm)			
≤1.0	13	10	0
1.0~1.5	5	2	0
≥1.5~2.0	1	1	0

2.3 治疗情况 本组32例GI-NENs患者均顺利施行ESD治疗,无1例需术中中转外科手术干预,手术成功率为100%。手术时间介于13~38 min,平均手术时间为23 min。无1例出现术中或术后消化道穿孔,无1例患者出现术中内镜难以控制的大出血并需外科手术干预,但术后有2例(6.2%)出现延迟性出血。1例病灶位于胃窦,病灶大小1.8 cm,延迟性出血出现在术后第2天;另一例患者病灶位于直肠,病灶大小1.3 cm,术后延迟性出血出现在术后第3天。两例患者行内镜检查可发现延迟性出血病灶均为手术创面,予钛夹夹闭止血无再出现延迟性出血。无术后穿孔、感染等其他并发症发生。术后有1例(3.1%)侧切缘阳性,该例病灶位于胃体大弯侧,病灶大小1.5 cm,经与患者及家属沟通术后行补救性手术(腹腔镜胃镜双镜联合病灶切除)。无垂直切缘阳性的患者,手术完整切除率为96.9%(31/32)。

2.4 随访情况 本组患者均顺利完成随访计划,本组患者的随访截止时间为2018年12月31日。随访时间介于1月~35月之间,平均随访时间为18月。目前有1例直肠病灶患者于术后9月随访时发现局部复发,影像学检查无提示有淋巴转移或其他远处转移的征象,再次行ESD治疗。本组患者ESD术后随访期间复发率为3.1%。1例患者于术后25月死于心脏疾病,本组GI-NENs患者暂未有NENs相关性死亡。

3 讨论

NENs是一组源于肽能神经元和神经内分泌细胞的肿瘤,可发生于人体多个脏器和组织,如胃肠道、胰腺、肺以及躯体内具有神经内分泌细胞的部位,它能够产生生物活性胺和/或多肽激素,具有生长缓慢、具有恶性分化潜能或高转移性等明显恶性生物学行为的异质性肿瘤生物学特征^[7]。1808年Merling首次描述胃肠道内有一类上皮性肿瘤,结构单一,侵袭性低,与胃肠道的腺癌功能相近。1907年Oberndorfer将其定义为“类癌”

(carcinoid)^[8]。2010年后,WHO将对神经内分泌肿瘤的命名和分类进行了重新定义和分类,并分为神经内分泌瘤(G₁/G₂)和神经内分泌癌(G₃)。我国也沿用了2010年第4版WHO的分类方法,制订了《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识》^[9]。约3/4的NENs发生于消化系统,多发于胃、直肠、阑尾等部位。传统治疗方法中手术切除是GI-NENs的唯一能够达到治愈目标的治疗方法,其他的治疗方法包括分子靶向治疗、药物化学治疗、生物治疗等。随着内镜技术的日益成熟与发展,内镜下治疗特别是ESD技术目前已逐渐应用于消化道早癌和黏膜下肿瘤的治疗。与传统的手术相比,ESD操作更为微创,符合人体的生理机能,对患者全身状态影响小,创伤小、恢复快,社会经济学效益高,2012年欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)的共识中注明内镜治疗是治疗GI-NENs的重要治疗模式^[10]。

ESD手术对术者的经验要求较高。出血和穿孔是ESD手术最主要的并发症^[11]。其中术中出血尤为棘手,耗时之余,盲目止血多引起穿孔,有的甚至不得中转外科手术干预。为术中出血,术前完善尤为重要,包括基础疾病、既往口服药物、凝血功能,超声胃镜评估病灶大小、浸润深度。GI-NENs的血供丰富,而且ESD需从黏膜层剥离至黏膜下层甚至固有肌层上方,创面血供丰富,因此术中需要利用内镜设备及耗材充分止血,保证手术过程中创面的无血染化。如遇小血管出血可电凝止血,大血管出血可热活检钳夹闭血管后远离消化道的创面后电凝止血。在ESD处理过程中,如遇出血忌盲目钳夹或电凝止血,应及时采用含去甲肾上腺素的生理盐水反复冲洗以明确出血部位。当病灶完整切除后可采用热活检钳或APC灼烧创面的可疑出血处,同时采用止血夹封闭创面。本治疗组高度重视术前及术中准备和精细术中处理,本研究中完整切除率为96.9%,仅有1例患者出现了延迟性出血,并通过内镜下止血及积极的内科保守治疗好转,并无1例发生术中或术后消化道穿孔,提示ESD在有经验的单位治疗GI-NENs的安全性是得到保障的。

然而尽管国内外学者逐渐认可ESD技术治疗GI-NENs,但目前对ESD治疗GI-NENs的适应征目前尚未达成共识。目前对于GI-NENs的治疗方

案,国内外指南主要依据肿瘤的大小、是否有转移以确定下一步的治疗方案^[12,13]。据2012年ENETS共识^[10],直径<1.0 cm的肿瘤发生淋巴转移(不超过3%)和肝转移(0%)的风险低,因此如肿瘤分化良好且无固有肌层浸润可推荐行内镜下治疗,如ESD术;如分化不良或伴固有肌层浸润应考虑外科手术切除。当GI-NENs病灶大小>2.0 cm,淋巴转移率超过60%,肝转移率超过40%,因此并不推荐内镜下治疗,手术应为首选。因此目前国内外对于GI-NENs病灶直径<1 cm和>2 cm方面并无太大的争议。而目前争议较大的主要是肿瘤直径介于1~2 cm之间的GI-NENs,有研究显示GI-NENs肿瘤病灶直径在1.0~2.0 cm肿瘤发生转移的概率为10%~15%,因此需要结合影像学检查综合评估,目前1.0~2.0 cm的GI-NENs处理原则倾向于同GI-NENs病灶直径<1.0 cm者。然而对于超出目前GI-NENs切除适应征的病变,ESD可提供足够的病理诊断信息,为下一步治疗决策提供依据。此外,如果病人高龄或具有其他手术禁忌证而拒绝手术,如病灶不大且技术可行的单位,ESD仍可视作相对适应征^[14]。但也有文献结果回顾性分析1914例GI-NENs患者^[15],结果显示即使病灶直径<5 mm仍有6%的淋巴转移或远处转移率。因此对于GI-NENs的患者拟行ESD术前必须完善相关的术前检查,对病灶进行完善的术前分期评估。本研究将肿瘤直径<2.0 cm作为入组标准之一。回顾性本研究的随访结果,在术后随访1月~35月内,仅1例出现局部复发,复发率为3.1%,并无1例术后出现肿瘤相关性死亡,提示ESD治疗<2 cm的GI-NENs具有较好的长期预后结果,但尚待大规模的前瞻性随机对照研究肯定其适应征。

综上所述,通过完善的术前检查和严格的适应征把握,在有经验的市级医院内镜中心内通过ESD治疗GI-NENs是安全且有效的,值得临床扩大规模进行验证其安全性及有效性,从而探讨ESD治疗GI-NENs的适应征。

参考文献

- [1] Kyriakopoulos G, Mavroedi V, Chatzellis E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(12):252.
- [2] Păun I, Becheanu G, Costin AI, et al. Aspects regarding nomenclature, classification and pathology of neuroendocrine neoplasms of the digestive system – a review [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(3):673–678.
- [3] Bertani E, Ravizza D, Milione M, et al. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66:45–55.
- [4] 陈振道, 陈浩. 内镜黏膜下剥离术治疗结肠神经内分泌肿瘤的效果 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(15): 2415–2418.
- [5] 金海林, 韩树堂, 肖君. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠神经内分泌肿瘤 38 例 [J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2017, 4(1): 6–9.
- [6] Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4 th edn [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010:26–27.
- [7] Burad DK, Kodiatte TA, Rajeeb SM, et al. Neuroendocrine neoplasms of liver – A 5-year retrospective clinico-pathological study applying World Health Organization 2010 classification [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(40):8956–8966.
- [8] 李变霞, 陈鑫, 郑忠青, 等. 39 例胃肠神经内分泌肿瘤经内镜黏膜下剥离术的治疗效果评价 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(12): 623–627.
- [9] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(4): 257–262.
- [10] Caplin M, Sundin A, Nilsson 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.
- [11] 庄惠军, 沈许德, 陈进忠, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道神经内分泌肿瘤的临床观察 [J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(12): 90–93.
- [12] Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):119–124.
- [13] 徐建明, 梁后杰, 秦叔逵, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2016 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(10): 927–946.
- [14] 李全林, 姚礼庆, 徐美东, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗前肠神经内分泌肿瘤临床价值评价 [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(6): 532–536.
- [15] Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases [J]. *Cancer*, 2005, 103(8): 1587–1595.