

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.014

两种内镜手术对消化道神经内分泌肿瘤的切除效果及安全性评价*

唐旖旎 潘亚敏[△] 薛仕贵 冯卓 潘骥

(上海中医药大学附属曙光医院内镜中心 上海 201203)

摘要 目的:探讨内镜下两种手术方法对消化道神经内分泌肿瘤的切除效果和安全性。**方法:**选取 64 例消化道神经内分泌肿瘤患者,随机分为 A 组和 B 组,每组各 32 例。A 组接受内镜下黏膜切除术,B 组接受内镜下黏膜剥离术。分析和比较两组所切除组织的病理学检查结果、手术时间、切除肿瘤的直径和厚度、治疗费用、住院时间、肿瘤完全切除率、垂直切缘阴性率以及并发症的发生率。**结果:**A 组的手术时间为 (8.95 ± 1.63) min,治疗费用为 (2127.70 ± 468.31) 元,均显著少于 B 组($P < 0.05$);两组患者切除肿瘤直径和厚度、住院时间、垂直切缘阴性率对比差异均没有统计学意义($P > 0.05$);B 组的肿瘤完全切除率为 93.75%,显著高于 A 组($P < 0.05$);A 组并发症发生率为 3.13%,显著低于 B 组($P < 0.05$)。**结论:**两种内镜下手术方式均可有效清除消化道神经内分泌肿瘤病灶。内镜下黏膜切除术的手术时间、费用及并发症的发生率更少低,而内镜下黏膜剥离术能够更彻底地清除肿瘤组织。

关键词:内镜下黏膜切除术;内镜下黏膜剥离术;消化道神经内分泌肿瘤

中图分类号:R735 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)18-3470-04

Evaluation of the Efficacy and Safety of Two kinds of Endoscopic Surgery for the Digestive Tract Neuroendocrine Tumors*

TANG Yi-ni, PAN Ya-mir[△], XUE Shi-gui, FENG Zhuo, PAN Ji

(Endoscopy center, Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and safety of two kinds of endoscopic surgery for the digestive tract neuroendocrine tumors. **Methods:** 64 cases of patients with digestive tract neuroendocrine tumors were randomly divided into group A and group B, with 32 cases in each group. Group A received endoscopic mucosal resection and group B underwent endoscopic submucosal dissection. The pathological examination results of excised tissue were analyzed. The operation time, diameter and thickness of the tumor, cost of treatment, time of hospitalization, complete resection rate of the tumor, the negative rate of vertical margin, and the incidence of complications were compared between the two groups. **Results:** The operation time of group A was (8.95 ± 1.63) min, and the cost of treatment was (2127.70 ± 468.31) yuan, which were significantly lower than those of group B ($P < 0.05$). There was no significant difference in the diameter and thickness of the tumor, time of hospitalization and negative rate of vertical margin between the two groups ($P > 0.05$). The complete resection rate in group B was 93.75%, which was significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). The incidence of complications in group A was 3.13%, which was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both endoscopic surgery can effectively remove the digestive tract neuroendocrine tumors. Endoscopic mucosal resection has lower operative time, cost and incidence of complications. Endoscopic submucosal dissection can remove the tumor tissue more thoroughly.

Key words: Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection; Gastrointestinal neuroendocrine tumors

Chinese Library Classification (CLC): R735 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3470-04

前言

消化道是神经内分泌肿瘤较常见的发病部位,临床调查显示神经内分泌肿瘤的检出率为 2.58/万人,其中超过 71.68%发生于消化系统^[1]。消化系统神经内分泌肿瘤起病隐匿,病情进展缓慢,临床症状不典型,容易出现漏诊、误诊^[2,3]。神经内分泌癌容易发生转移,晚期患者的预后很差。随着消化道内镜诊疗技

术的普及,本病的诊断水平以及早期干预的效果均显著提高,患者的预后也明显改善^[4,5]。内镜下黏膜切除术和内镜下黏膜剥离术均是治疗消化道神经内分泌肿瘤的常用术式,但目前尚无内镜下手术治疗消化道神经内分泌肿瘤的统一标准,两种手术方案选择目前仍存在一定的争议。因此,本研究主要评价了两种内镜下手术方法对消化道神经内分泌肿瘤的切除效果和安全性,现报道如下。

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774079)

作者简介:唐旖旎(1988-),硕士,主治医师,研究方向:消化内科相关疾病的临床诊治及消化内镜诊断及治疗,

电话:13918821444, E-mail: tyn7543@163.com

[△] 通讯作者:潘亚敏(1975-),硕士,主任医师,研究方向:胆胰相关疾病的消化内镜诊治

(收稿日期:2018-12-28 接受日期:2019-01-23)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月到 2018 年 6 月本院收治的消化道神经内分泌肿瘤患者 64 例,将患者随机分为 A 组和 B 组,每组各 32 例。A 组中,男性 21 例,女性 11 例,患者年龄 27-64 岁,平均年龄为 (48.37 ± 6.04) 岁,直肠肿瘤 30 例,结肠肿瘤 2 例,肿瘤直径 ≤ 7 mm 者 26 例,肿瘤直径 >7 mm 者 6 例;B 组中,男性 23 例,女性 9 例,患者年龄 28-61 岁,平均年龄为 (48.19 ± 5.89) 岁,直肠肿瘤 28 例,结肠肿瘤 4 例,2 肿瘤直径 ≤ 7 mm 者 4 例,肿瘤直径 >7 mm 者 8 例。两组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

参照中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组发布的《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识》^[6]进行诊断。所有患者均根据其临床症状、影像学检查、肿瘤标志物等血清学指标以及病理学检查确诊。所有患者术前均签署知情同意书,同意接受本研究手术治疗。同时排除肿瘤体积过大、肿瘤累及范围超过黏膜下层、以及发生转移等不适宜接受本研究手术方案的患者;排除合并消化道感染性疾病、家族性肠道息肉等其他严重消化道疾病;排除合并凝血功能障碍、肝肾功能衰竭等具有手术禁忌症;排除合并精神疾病等不能配合完成本研究治疗方案的患者。

1.3 研究方案

主要手术器械为日本奥林巴斯公司生产的 CLV-260SL 型电子内镜、KD-650Q 型一次性黏膜切开刀、SD-5U/6U-1 圈套器等。术前肿瘤位置、体积、侵犯范围采用智能分光比色技术进行确定,病灶外扩 0.5 cm 范围采用氩离子凝固术进行标记。标记后以亚甲蓝 2 mg 和甘油果糖肾上腺素组成的混合液对该区域进行多点注射至局部黏膜隆起。A 组采用内镜下黏膜切除术。通过负压将肿瘤组织吸引进入内镜透明帽中并释放圈套器,收紧圈套器将肿瘤组织切除。B 组采用内镜下黏膜剥离术。经上述方法标记肿瘤组织后,以一次性黏膜切开刀(Dual-Knife)切开

标记处黏膜组织。将肿瘤组织下方的黏膜下层组织剥离。必要时可补充注射亚甲蓝-甘油果糖肾上腺素混合液与黏膜下层,以确保剥离层次位于黏膜下层。最后将肿瘤组织剥除,剥除过程应保持肿瘤包膜的完整。术后两组患者均需禁食 1-2 d,同时给予补液支持治疗、抗感染、止血等常规处理。密切观察患者腹部体征、排便等情况,并将切除的组织送病理学检查。所有患者术后 1 个月均需复查内镜以了解创面恢复情况。

1.4 观察指标

分析本研究所切除肿瘤组织的病理学检查结果。神经内分泌肿瘤包括神经内分泌瘤和神经内分泌癌。根据肿瘤的增殖活性和组织学分为 G1-G3 级。核分裂象 $<2/10$ HPF, Ki-67 指数 $\leq 2\%$ 为 G1 级, $2/10$ HPF $\leq$ 核分裂象 $\leq 20/10$ HPF, $2\%<$ Ki-67 指数 $\leq 20\%$ 为 G2 级,核分裂象 $>20/10$ HPF, Ki-67 指数 $>20\%$ 为 G3 级^[6]。对比两组患者的手术时间、切除肿瘤的直径和厚度、治疗费用、住院时间、肿瘤完全切除率、垂直切缘阴性率以及相关并发症的发生率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比采用 t 检验,计数资料的组间对比采用卡方检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组切除肿瘤组织的病理学结果分析

64 例患者切除肿瘤组织标本均完整送病理,经术后病理学检查证实为消化道神经内分泌肿瘤。54 例肿瘤的增殖活性和组织学分级为 G1 级,6 例为 G2 级,4 例为 G3 级。其中 4 例 G3 级肿瘤诊断为神经内分泌癌,A 组和 B 组各有 2 例。4 例神经内分泌癌考虑有浸润性生长可能,给予追加外科手术扩大切除。

2.2 两组患者围手术期相关指标的对比

A 组的手术时间为 (8.95 ± 1.63) min,治疗费用为 (2127.70 ± 468.31) 元,均显著少于 B 组($P<0.05$);两组患者切除肿瘤直径和厚度、住院时间对比差异均没有统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者围手术期相关指标的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the perioperative related indexes between two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Operation time (min)	Diameter of the tumor(mm)	Thickness of the tumor(mm)	Cost of treatment (yuan)	Time of hospitalization(d)
A group	32	8.95 $\pm$ 1.63	15.71 $\pm$ 2.37	0.28 $\pm$ 0.05	2127.70 $\pm$ 468.31	4.17 $\pm$ 1.51
B group	32	30.61 $\pm$ 4.71	16.35 $\pm$ 2.51	0.30 $\pm$ 0.05	5711.48 $\pm$ 972.13	4.52 $\pm$ 1.36
t		24.584	1.049	1.600	18.788	0.974
P		0.000	0.298	0.115	0.000	0.334

2.3 两组患者肿瘤完全切除率和垂直切缘阴性率的对比

B 组的肿瘤完全切除率为 93.75%,显著高于 A 组($P<0.05$);两组患者的垂直切缘阴性率对比差异没有统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 两组患者并发症发生率的对比

A 组出血、穿孔等并发症发生率为 3.13%,显著低于 B 组($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

神经内分泌肿瘤是来源于神经内分泌系统的异质性肿瘤,可发生于机体各个脏器系统,肠道是本病最常见的发病部位^[7,8]。消化道神经内分泌肿瘤的发病机制尚不明确,以往在病理诊断上认为本病为类癌。然而,随着对其生物学行为和肿瘤起源认识的深入,近年来采用神经内分泌瘤和神经内分泌癌作为本病

表 2 两组患者肿瘤完全切除率和垂直切缘阴性率的对比[例(%)]

Table 2 Comparison of the complete resection rate and vertical margin negative rate between two groups of patients [n(%)]

Groups	n	Complete resection rate	Negative rate of vertical margin
A group	32	22(68.75)	30(93.75)
B group	32	30(93.75)	29(90.63)
χ^2		6.564	0.217
P		0.010	0.641

表 3 两组患者并发症发生率的对比[例(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of complications in two groups of patients [n(%)]

Groups	n	Intraoperative hemorrhage	Perforation	Delayed hemorrhage	Incidence of complications
A group	32	0(0.00)	1(3.13)	0(0.00)	1(3.13)
B group	32	3(9.38)	2(6.25)	3(9.38)	8(25.00)
χ^2					4.655
P					0.031

的主要病理学诊断,并根据肿瘤的增殖活性和组织学可分为 G1-G3 级,以更好的反映肿瘤的生物学行为^[9,10]。肿瘤病理分级越高,其恶性程度越高,更容易发生转移以及浸润侵犯周围的组织器官,患者的预后越差^[11]。临床调查显示 G1 级患者的 5 年生存率可超过 95%,而 G3 级患者的 5 年生存率仅在 30% 以下^[12,13]。内镜检查有助于发现微小的病灶,早期进行干预,改善患者的预后^[14,15]。本研究的结果显示 84.38%(54/64)的患者术后病理诊断为 G1 级肿瘤,内镜下手术清除病灶,使多数患者在肿瘤病变的早期得到诊治,有效避免了肿瘤的进一步发展、转移的风险。

消化道神经内分泌肿瘤可在消化道的不同部位出现。在我国,直肠为消化道神经内分泌肿瘤最常见的发病部位^[16]。早期诊断和手术切除是治愈本病,改善患者预后的关键。然而,有研究报道显示我国胃肠胰神经内分泌肿瘤的误诊率超过 50%,这与肿瘤早期缺乏特异性的临床表现以及临床医师对本病的诊治经验欠缺有关^[17,18]。常规的息肉切除术并不能清除侵犯黏膜下的肿瘤组织,临床报道显示由于消化道神经内分泌肿瘤多累及黏膜下,息肉切除术对消化道神经内分泌肿瘤的彻底清除率不足 40%,难以满足临床治疗的要求^[19,20]。肿瘤的手术切除要求尽量完整切除肿瘤组织,以减少术后复发、转移的风险。肿瘤的体积、侵犯周围组织的程度、病理学分级等是影响手术方案决策和患者预后的主要因素^[21,22]。临床研究证实直径超过 2 cm 的神经内分泌肿瘤应行外科根治性手术治疗,而直径低于 2 cm,且无累及淋巴结、肌层的神经内分泌肿瘤,可通过局部切除清除肿瘤组织^[23,24]。直径超过 2 cm 的消化道神经内分泌肿瘤,或者肿瘤已经累及肌层,发生转移的风险较高,单纯采用内镜下手术难以完全清除肿瘤病灶,应采用开放性根治手术以更好的清除肿瘤组织^[25]。内镜下黏膜切除术和内镜下黏膜剥离术均可应用于消化道神经内分泌肿瘤的治疗,相对于传统的开放性手术,内镜手术的创伤更小,术后并发症显著降低,且手术费用也相对较低,更容易为患者所接受。在本研究中,两组患者切除肿瘤直径和厚度无显著统计学差异,但是 B 组的手术时间和治疗

费用显著多于 A 组。内镜下黏膜剥离术对肿瘤病灶的清除范围更大,这是导致手术时间相对较长的主要原因。有研究显示,内镜下黏膜剥离术可更好的剥离和清除病变黏膜,更彻底的清除肿瘤组织^[26]。本研究的结果也证实 B 组的肿瘤完全切除率显著高于 A 组。消化道神经内分泌肿瘤组织的彻底清除是降低术后复发,乃至治愈肿瘤的关键,本研究结果显示内镜下黏膜剥离术可更彻底地清除肿瘤组织,由此推测内镜下黏膜剥离术远期具有更低的复发率。这也是本研究下一步的研究方向之一,通过远期的随访,了解两种内镜下手术治疗消化道神经内分泌肿瘤的远期疗效,以及不同病理学分级的神经内分泌肿瘤患者应用不同内镜下手术治疗的远期复发率等。张天梅等^[27]应用内镜下黏膜剥离术治疗 40 例 G1-G2 级胃肠道神经内分泌肿瘤,术后经平均 30.4 个月随访,随访期间未发现无复发和转移的病例,证实内镜下黏膜剥离术可彻底清除 G1-G2 级消化道神经内分泌肿瘤的病灶组织。这提示只要术前诊断明确,了解肿瘤直径、浸润深度以及淋巴结转移等情况,把握好内镜下手术指征,内镜下手术治疗消化道神经内分泌肿瘤的疗效确切,可帮助大量患者避免开放性根治手术的创伤。

出血和穿孔是内镜下手术治疗消化道神经内分泌肿瘤的最常见并发症,有效防治出血和穿孔的发生有利于提高患者围手术期的安全性^[30]。由于内镜下黏膜剥离术切除的组织范围更广泛,更容易出现出血等相关并发症,术者在手术操作过程中应注意控制创面的出血情况,主动对创面进行止血处理,例如电凝出血小血管、夹闭出血血管等。黏膜保护剂的应用也是预防创面迟发性出血的有效措施。穿孔的防治主要需要注意手术的操作,术中尽量减少对消化道肌层的电凝损伤,保持术野清晰,注意剥离组织的层次,以尽量减少穿孔的发生风险。术中切除肿瘤组织后应仔细观察,发现穿孔应及时缝合,尽量避免术后再行外科修补手术,增加患者的痛苦。本组中 B 组并发症的发生率显著高于 A 组,这与国外研究报道的结果一致^[28,29]。

综上所述,两种内镜下手术方式均可有效清除消化道神经内分泌肿瘤病灶。内镜下黏膜切除术的手术时间、费用及并发

症的发生率更少,而内镜下黏膜剥离术能够更彻底地清除肿瘤组织。

参考文献(References)

- [1] 玄基泽, 陈丹, 时畅, 等. 大连地区神经内分泌肿瘤的流行病学及临床病理分析[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(2): 146-150
- [2] 刘丹, 沈琳, 陆明, 等. 胃神经内分泌肿瘤的诊治[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(6): 549-554
- [3] Giandomenico V, Modlin I M, Ponté n F, et al. Improving the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Utilizing new advances in biomarker and molecular imaging science [J]. Neuroendocrinology: International Journal for Basic and Clinical Studies on Neuroendocrine Relationships, 2013, 98(1): 16-30
- [4] 周鑫. 直肠神经内分泌肿瘤的微创治疗 [J]. 中国微创外科杂志, 2014, 20(1): 74-76
- [5] Xin Zhou, Haiting Xie, Lingduo Xie, et al. Endoscopic resection therapies for rectal neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2014, 29(2): 259-268
- [6] 2013 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013 版)[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(10): 691-694
- [7] 辛芝, 孔隽. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(3): 330-333
- [8] Castaño J P, Sundin A, Maecke H R, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs): New diagnostic and therapeutic challenges[J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2014, 33(1): 353-359
- [9] 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断的规范和进展[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(6): 401-407
- [10] 来茂德. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的认识和问题 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(1): 5-9, 23
- [11] Kuroda H, Sakao Y, Mun M, et al. Lymph Node Metastases and Prognosis in Left Upper Division Non-Small Cell Lung Cancers: The Impact of Interlobar Lymph Node Metastasis [J]. Plos One, 2015, 10(8): e0134674
- [12] 魏志, 孙自勤, 董伟, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道神经内分泌肿瘤 22 例疗效观察[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(1): 46-48
- [13] Welstock B, Ward S C, Harpaz N, et al. Clinical and Prognostic Features of Rectal Neuroendocrine Tumors[J]. Neuroendocrinology: International Journal for Basic and Clinical Studies on Neuroendocrine Relationships, 2014, 98(3): 180-187
- [14] 刘涛, 柳萍, 吴涛, 等. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征和手术方式选择及其预后分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(9): 1015-1019
- [15] 郭花, 王昕, 王晓伟, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜下表现及治疗[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(9): 608-612
- [16] 张雨, 彭晓洁, 金凯舟, 等. 基于中国六家医疗中心数据的结直肠神经内分泌肿瘤临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(11): 1235-1240
- [17] 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析[J]. 胃肠病学, 2012, 17(5): 276-278
- [18] 邓万银, 梁玮, 何利平, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜误诊体会[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(12): 85-89
- [19] Cheung Dae Young, Choi Soo Kyoung, Kim Hyung-Keun, et al. Circumferential submucosal incision prior to endoscopic mucosal resection provides comparable clinical outcomes to submucosal dissection for well-differentiated neuroendocrine tumors of the rectum[J]. Surgical Endoscopy, 2015, 29(6): 1500-1505
- [20] 刘涛, 柳萍, 吴涛, 等. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征和手术方式选择及其预后分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(9): 1015-1019
- [21] 马欣俐, 赵文毅, 庄淳, 等. 119 例胃肠道神经内分泌肿瘤的病理分型及预后危险因素分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(9): 997-1001
- [22] E Baudin, J Y Scoazec, C Caramella, et al. Characterisation of gastrointestinal and thoracic neuroendocrine tumors [J]. Oncologie, 2013, 15(10/11): 505-509
- [23] 邓会岩, 刘月平, 王心然, 等. 467 例胃肠道神经内分泌肿瘤的临床病理特征及淋巴结转移危险因素分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(3): 287-292
- [24] Xin Zhou, Haiting Xie, Lingduo Xie, et al. Endoscopic resection therapies for rectal neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2014, 29(2): 259-268
- [25] 吴凡, 李鹏, 赵宏, 等. 手术治疗直肠神经内分泌肿瘤的预后因素分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 1237-1240
- [26] C Goh, J P Burke, D A McNamara, et al. Endolaparoscopic removal of colonic polyps [J]. Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2014, 16(4): 271-275
- [27] 张天梅, 支涛, 缪佳蓉, 等. 内镜下治疗胃肠道神经内分泌肿瘤 40 例[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(10): 890-892
- [28] Noda Hisatsugu, Ogasawara Naotaka, Izawa Shinya, et al. Risk factors for bleeding evaluated using the Forrest classification in Japanese patients after endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasm [J]. European journal of gastroenterology and hepatology, 2015, 27(9): 1022-1029
- [29] Catalano F, Rodella L, Lombardo F, et al. Endoscopic submucosal dissection in the treatment of gastric submucosal tumors: Results from a retrospective cohort study[J]. Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2013, 16(4): 563-570
- [30] 杨永涛, 李连勇, 陈琰, 等. 透明帽辅助的内镜黏膜下切除术与内镜黏膜下剥离术治疗直肠神经内分泌肿瘤效果的回顾性分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(3): 269-272