

·论著·

小探头超声内镜在不同起源层次直肠神经内分泌肿瘤诊断与治疗中的价值

周卫真 李光 高茹 刘晓 高颖新 郝建宇 刘心娟

首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科, 北京 100020

通信作者: 刘心娟, Email: liuxinjuan@mail.ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨不同起源层次的直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine neoplasm, R-NENs)的超声内镜下特点及对诊断和治疗决策的影响。**方法** 采用回顾性横断面研究,收集2016年1月—2021年7月在北京朝阳医院消化内镜中心行小探头超声内镜检查(miniprobe endoscopic ultrasonography, MEUS),经MEUS或病理诊断为R-NENs的病例共56例,比较黏膜深层起源与黏膜下层起源的R-NENs的超声内镜下表现、病理分级、治疗方式和随访结果。**结果** 56例中,49例确诊为R-NENs,MEUS诊断R-NENs的敏感度为93.88%(46/49),阳性预测值为86.79%(46/53),准确率为82.14%(46/56)。R-NENs主要表现为中低回声[95.92%(47/49)]。被漏诊的3例R-NENs均起源于黏膜下层,1例表现为低回声、2例表现为高回声。黏膜深层起源与黏膜下层起源R-NENs比较,两者在肿瘤长径、超声内镜下回声强度、回声均匀度和病理分级构成方面差异均无统计学意义(P 均 >0.05),但两者在肿瘤距肛门距离构成方面差异有统计学意义($\chi^2=5.011, P=0.025$),黏膜下层起源者肿瘤距肛门距离 ≤ 5 cm占比较黏膜深层起源者有大幅上升[43.75%(14/32)比17.65%(3/17)]。治疗方式上以内镜黏膜下剥离术[67.5%(27/40)]和外科经肛门内镜下直肠病变微创手术[25.0%(10/40)]为主,但不同术式间R-NENs的超声内镜下表现和病理分级构成并无明显差别。**结论** 对于黏膜深层起源与黏膜下层起源的R-NENs,超声内镜下表现和病理分级并无明显差别,可能提示两者的预后相当。至于不同起源层次R-NENs的超声内镜下表现,暂未发现其对治疗方式选择产生明显影响。

【关键词】 神经内分泌瘤; 腔内超声检查; 直肠

Evaluation of miniprobe endoscopic ultrasonography for the diagnosis and treatment of rectal neuroendocrine neoplasms of different origin

Zhou Weizhen, Li Guang, Gao Ru, Liu Xiao, Gao Yingxin, Hao Jianyu, Liu Xinjuan

Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Liu Xinjuan, Email: liuxinjuan@mail.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of endoscopic ultrasonography for rectal neuroendocrine neoplasms (R-NENs) of different origin and its influence on the diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective cross-sectional study was conducted to analyze 56 cases of R-NENs diagnosed by miniprobe endoscopic ultrasonography (MEUS) and/or pathology in the Endoscopy Center of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University from January 2016 to July 2021. The endoscopic ultrasonography characteristics, pathological features, surgical selection and the follow-up of R-NENs originating from deep mucosa and submucosa were compared. **Results** Among the 56 patients, 49 were diagnosed as R-NENs. The diagnostic sensitivity, positive predictive value and diagnostic accuracy of MEUS for R-NENs were 93.88% (46/49), 86.79% (46/53) and 82.14% (46/56), respectively. R-NENs were mainly

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211215-00671

收稿日期 2021-12-15 本文编辑 周昊

引用本文: 周卫真, 李光, 高茹, 等. 小探头超声内镜在不同起源层次直肠神经内分泌肿瘤诊断与治疗中的价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(6): 479-483. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211215-00671.



manifested by medium hypoechoic with MEUS [95.92% (47/49)]. Three R-NENs originated from submucosa were missed diagnosis, with 1 case presenting hypoechoic and 2 cases presenting hyperechoic. There were no significant differences in the tumor diameter, echo intensity under endoscopic ultrasonography, echo uniformity and pathological grade composition between deep mucosal origin and submucosal origin R-NENS (all $P>0.05$), but there was significant differences in the distance from tumor to anus ($\chi^2=5.011$, $P=0.025$). The proportion of the distance from tumor to anus ≤ 5 cm of submucosal origin lesions was significantly higher than that of deep mucosal origin [43.75% (14/32) VS 17.65% (3/17)]. Endoscopic submucosal dissection [67.5% (27/40)] and transanal endoscopic microsurgery [25.0% (10/40)] were the major treatment method, but there were no significant differences in endoscopic ultrasonography manifestations and pathological grading of R-NENs between these two surgical procedures. **Conclusion** There is no significant difference in endoscopic ultrasonography manifestations and pathological grade of R-NENs between deep mucosal origin and submucosal origin, suggesting that the prognosis is similar between the two types. It is no significant influence of endoscopic ultrasonography manifestations of R-NENs at different levels of origin.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Endosonography; Rectum

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标记物、能够产生生物活性胺和(或)多肽激素的肿瘤。胃肠道NENs(gastrointestinal NENs, GI-NENs)的发病部位包括胃、十二指肠、小肠、阑尾、结肠以及直肠,其中发生于直肠者最为常见^[1]。NENs曾被认为是一类罕见的疾病,近年来随着消化内镜诊疗技术的进步和内镜检查的广泛开展,NENs的检出率不断提高。同时,随着内镜下肿物切除治疗的发展,NENs已几乎不再需要外科手术治疗。目前,直肠肿物切除方法主要包括EMR、ESD和外科经肛门内镜下直肠病变微创手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)^[2-4]。

超声内镜主要用于观察病变的组织学起源及病变浸润深度,理论上术前行超声内镜检查可为NENs的内镜下切除术式选择提供帮助。为此,本研究对我院消化内镜中心经小探头超声内镜(miniprobe endoscopic ultrasonography, MEUS)或病理诊断为直肠NENs(rectal NENs, R-NENs)的56例病例进行了回顾性分析,旨在探讨术前超声内镜检查对R-NENs诊断和内镜治疗决策的影响

资料与方法

一、病例资料

采用回顾性横断面研究,已通过首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会审核批准,收集2016年1月—2021年7月在我院消化内镜中心行MEUS,经MEUS或病理诊断为R-NENs的病例共56例。(1)纳入标准:行电子结肠镜和MEUS检查者;MEUS诊断为R-NENs,且有病理诊断者(R-NENs或非R-NENs);MEUS诊断为非R-NENs,

病理确诊为R-NENs者。(2)排除标准:MEUS和病理均诊断为非R-NENs的直肠黏膜下肿物者。所有患者术前需完善相关检查,并排除相关手术禁忌,检查和治疗前已签署相关知情同意书。本组男37例、女19例,年龄26~83岁,大多因腹部不适、腹痛、便秘、便血、腹泻、大便不规律、肛周不适等症状行电子结肠镜检查,少数为常规体检电子结肠镜检查时发现。

二、相关检查

1. 电子结肠镜:采取全结肠常规电子结肠镜检查,发现病变后描述病变距肛门距离、形态及大小。

2. MEUS:经电子结肠镜活检孔注入脱气水,插入15或20 MHz超声小探头,待直肠病变部位的管腔充盈水后,行连续多层次扫查。直肠壁为三层高回声与两层低回声相间,由内至外超声特点依次为:(1)第1层,高回声,黏液与黏膜上皮层的混合回声;(2)第2层,中等回声,黏膜深层(包括黏膜固有层和黏膜深层);(3)第3层,高回声,黏膜下层;(4)第4层,低回声,固有肌层;(5)第5层,高回声,浆膜或肠外纤维组织。病灶回声强度判断参考Okanobu等^[5]2005年提出的基于消化道正常五层结构的消化道肿瘤回声强度分类法。

3. 病理:包括电子结肠镜下活检钳钳取组织病理、内镜下切除标本病理(EMR或ESD切除标本病理)或TEM切除标本病理。R-NENs病理诊断符合世界卫生组织(WHO)2010年病理诊断标准,并根据WHO 2010年消化系统NENs分级标准进行分级:G1级(低级别),核分裂象数 <2 个/10 HPF和(或)Ki-67增殖指数 $\leq 2\%$;G2级(中级别),核分裂象数在2~20个/10 HPF和(或)Ki-67增殖指数在3%~20%;G3级(高级别),核分裂象数 >20 个/10 HPF和(或)Ki-67增殖指数 $>20\%$ 。

三、随访

根据患者病理诊断、手术方式,术后随访 6 个月~5 年不等。随访项目主要包括电子结肠镜、盆腹腔 CT 或 MRI、生化等检查。

四、资料收集

主要收集的病例资料包括患者年龄、性别、肿瘤长径、肿瘤距肛门距离、超声内镜诊断、回声及病变来源层次、病理诊断及分级、影像学检查、内镜下治疗方法、随访结果等。

五、统计学分析

采用 PASW Statistics 22.0 软件进行统计学分析,计数资料组间比较行卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、MEUS 与病理诊断 R-NENs 的结果比较

MEUS 诊断 R-NENs 53 例,其中 7 例病理确诊为非 R-NENs,该 7 例病理为平滑肌瘤 4 例、管状腺瘤 1 例和黏膜下炎症性改变 2 例;MEUS 诊断非 R-NENs 3 例,该 3 例 MEUS 诊断为脂肪瘤 2 例和直肠息肉 1 例,病理确诊 3 例均为 R-NENs。EUS 诊断 R-NENs 的敏感度为 93.88% (46/49),阳性预测值为 86.79% (46/53),准确率为 82.14% (46/56)。

MEUS 漏诊的 3 例 R-NENs,长径均 ≤ 10 mm,距肛门距离均 ≤ 10 cm,浸润深度均达黏膜下层,超声内镜下呈低回声 1 例(误诊为直肠息肉)、高回声 2 例(误诊为脂肪瘤),2 例回声均匀(误诊为脂肪瘤)、1 例回声不均匀(误诊为直肠息肉)。

二、R-NENs 按起源层次分类后的分析结果

49 例确诊 R-NENs 病例中,48 例(97.96%)结肠镜下表现为广基黏膜下隆起,表面光滑,淡黄或白色;1 例表现为息肉样隆起,表面水肿。MEUS 提示 17 例起源于第 2 层,即黏膜深层,见图 1;32 例起源

于第 3 层,即黏膜下层,见图 2。黏膜深层起源组与黏膜下层起源组比较,2 组在肿瘤长径、超声内镜下回声强度、回声均匀度和病理分级构成方面差异均无统计学意义,2 组在肿瘤距肛门距离构成方面差异有统计学意义,见表 1。黏膜深层起源组肿瘤距肛门距离以 $>5 \sim 10$ cm 为主[64.71% (11/17)],距离 ≤ 5 cm 仅占 17.65% (3/17);黏膜下层起源组肿瘤距肛门距离虽也以 $>5 \sim 10$ cm 为主[53.12% (17/32)],但占比较黏膜深层起源组有所下降,同时距离 ≤ 5 cm 占比较黏膜深层起源组有大幅上升[43.75% (14/32)]。

三、R-NENs 的治疗结果

1 例经内镜下活检钳钳除,2 例行 EMR 切除,27 例行 ESD 切除,10 例行 TEM 切除,详细结果见表 2;其余 9 例未接受治疗且失访。

(1) 1 例活检钳钳除和 2 例 EMR 切除病例,肿瘤长径均 ≤ 10 mm,位于中低位直肠,均成功切除,术后随访无复发。(2) 27 例 ESD 切除病例中,24 例成功切除,2 例未切除干净,1 例复发。16 例完成随访的患者中,15 例无复发。依据发病部位划分:① 4 例位于高位直肠的患者,3 例成功切除,1 例病理分级为 G1,虽然病变长径 ≤ 10 mm,但术后病理提示基底切缘未净,追加外科腹腔镜直肠根治术。② 23 例位于中低位直肠的患者,21 例成功切除,1 例长径 ≤ 10 mm,病理分级为 G1,术后病理提示神经侵犯及淋巴管浸润,追加外科腹腔镜直肠根治术;1 例位于中低位直肠,长径 >15 mm,病理分级为 G1,术后 9 个月盆腔 MRI 提示直肠下段局部病变、可疑复发,行腹腔镜直肠根治术,术后 3 个月、12 个月随访未见再复发。(3) 10 例 TEM 切除病例,病变均位于中低位直肠,病理分级均为 G1,9 例长径 ≤ 10 mm、1 例 >15 mm,均成功切除,8 例完成随访,均无复发。

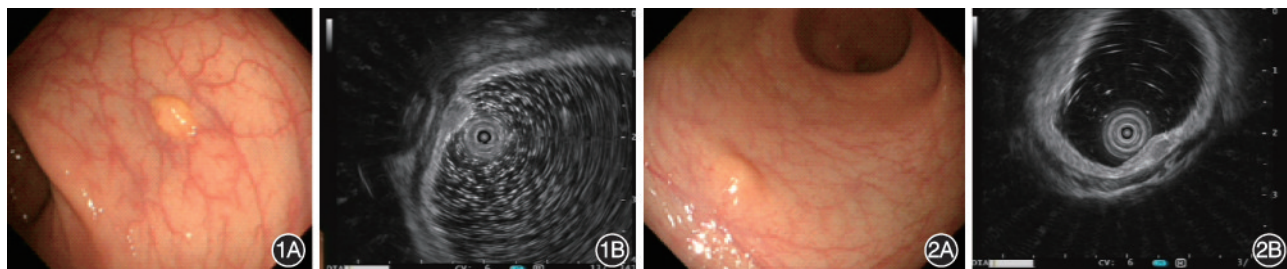


图1 黏膜深层起源的直肠神经内分泌肿瘤 1A:结肠镜下表现;1B:小探头超声内镜下表现

图2 黏膜下层起源的直肠神经内分泌

肿瘤 2A:结肠镜下表现;2B:小探头超声内镜下表现

讨 论

NENs 是一类少见且低度恶性的惰性瘤,发病率低,可见于全身任何部位,其发病率及好发部位因种族差异而不同。在西方国家,虽然 GI-NENs 仅占胃肠道恶性肿瘤的 2%,但其患病率仅次于结肠癌,位居胃肠道肿瘤的第 2 位。在亚洲人群中,R-NENs 占 GI-NENs 的 60%~89%^[6]。由于本病多无明显临床症状,导致患者不重视,多数患者在肠镜检查中发现。本研究纳入的 56 例患者中,结肠镜下大多表现为表面光滑的广基黏膜下隆起,提示在内镜检查中发现此类改变应警惕 R-NENs 的可能。

结肠黏膜下肿物大多起源于肠壁黏膜下层,如脂肪瘤、囊肿、气囊肿、淋巴管瘤等,平滑肌瘤和间质瘤则多起源于固有肌层或黏膜深层,而 NENs 既可起源于黏膜深层,亦可起源于黏膜下层。MEUS 能够清晰显示病变的来源层次、形态大小、内部回声等,对起源于单层的黏膜下肿物,如脂肪瘤的诊断率几乎能够达到 100%。而对于 NENs 诊断准确率却相对较低^[7]。文献报道超声内镜诊断 R-NENs 的阳性预测值达 80.9%,准确率为 85.1%^[8],诊断 R-NENs 的敏感度较高、特异度不高,直肠的其他黏膜下肿物容易被误认为 NENs,如平滑肌瘤、间质瘤、淋巴瘤等^[9-10]。本研究中,MEUS 诊断 R-NENs 的敏感度为 93.88%,阳性预测值为 86.79%,诊断准确率为 82.14%。我们发现,除病变

起源外,超声内镜所见的回声强度是 MEUS 对黏膜下病变诊断及鉴别诊断的重要指标,R-NENs 主要表现为中低回声。

本研究中,R-NENs 患者多见于中老年、男性,病变镜下多表现为广基黏膜下隆起,好发于中低位直肠,长径多 ≤ 10 mm,MEUS 显示病变浸润于直肠壁黏膜深层及黏膜下层,大多表现为低回声或中低回声病变,病变特点与国内外临床研究相符。进一步分层分析显示,起源于黏膜深层的 R-NENs 与起源于黏膜下层的 R-NENs,在肿瘤长径、回声强度、回声均匀度、病理分级方面差异均无统计学意义,提示起源层次不同的 R-NENs 无论在内镜特征上还是在病理上均无明显差异。本组患者中,虽然肿瘤距肛门距离 >10 cm 的例数较少,但是其中病理分级处于 G2 的比例相对较高,而病理分级是影响 R-NENs 的重要预后指标。是否距肛门距离 >10 cm 以上的 R-NENs 预后相对较差? 这还需要扩大样本量进一步研究。

既往外科手术是 R-NENs 的最佳治疗方式,随着超声内镜的广泛开展及内镜下治疗日臻成熟,目前 R-NENs 治疗方式主要分为内镜下切除以及手术切除两类。超声内镜可以评价病变肠壁起源、大小、浸润深度以及组织学形态。对患者术前进行超声内镜检查,能更好地断定病变是否存在肌层与四周血管浸润、是否存在淋巴结转移现象,对选择 R-NENs 的治疗方式有指导意义^[11]。文献报道,对于未转移且肿瘤长径 ≤ 10 mm 的 R-NENs 内镜下切

表 1 49 例病理确诊直肠神经内分泌肿瘤按起源层次分类后的超声内镜下表现和病理分级结果比较(例)

起源层次	例数	肿瘤长径(mm)				肿瘤距肛门距离(cm)			回声强度			回声均匀度		病理分级	
		≤ 5	~ 10	~ 15	>15	≤ 5	~ 10	>10	低	中低	高	均匀	不均匀	G1	G2
黏膜深层	17	10	6	1	0	3	11	3	15	2	0	6	11	15	2
黏膜下层	32	15	14	1	2	14	17	1	20	10	2	8	24	30	2
χ^2 值				1.774				5.011		3.813			0.576		0.450
P值				0.621				0.025		0.149			0.331		0.432

表 2 直肠神经内分泌肿瘤的治疗方式及内镜和病理资料(例)

治疗方式	例数	肿瘤长径(mm)				肿瘤距肛门距离(cm)			起源层次		回声强度			病理分级	
		≤ 5	~ 10	~ 15	>15	≤ 5	~ 10	>10	黏膜深层	黏膜下层	低	中低	高	G1	G2
活检钳切除	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0
EMR	2	1	1	0	0	1	1	0	0	2	0	2	0	2	0
ESD	27	13	12	1	1	9	14	4	12	15	21	5	1	24	3
TEM	10	6	3	0	1	4	6	0	4	6	7	3	0	10	0

注:49 例确诊直肠神经内分泌肿瘤中有 9 例未接受治疗,故未纳入该表;EMR 指内镜黏膜切除术,ESD 指内镜黏膜下剥离,TEM 指经肛门内镜下直肠病变微创手术

除效果良好,长径>10~15 mm 病灶可行超声内镜等检查评估后行微创手术治疗;对于病变长径>15 mm 的 R-NENs,或者已浸润到固有肌层出现了远处转移,则需要对患者开展外科手术、扩大性切除或者根治术治疗^[12-14]。而本研究结果则显示,R-NENs 的形态学特征并不影响医生对术式的选择,而是否需要外科手术,主要取决于是否存在淋巴结及神经侵犯,是否复发以及 ESD 术后切缘是否干净。另一方面,接受 ESD 和外科手术治疗的患者随访的依从性也更好。

综上所述,R-NENs 可起源于黏膜深层,也可起源于黏膜下层。不同起源的 R-NENs,其超声内镜下表现以及病理分级无明显差异,可能提示不同层次来源的 R-NENs 预后相当。MEUS 所见回声强度对 R-NENs 与其他黏膜下肿物的鉴别具有重要价值,但 R-NENs 的起源层及其超声内镜特征对术式选择决策并未见明显影响。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周卫真:临床研究、超声内镜诊断、数据分析、撰写论文;李光、高茹、刘晓:超声内镜诊断,数据收集;高颖新:超声内镜护理、数据收集;郝建宇:临床研究指导;刘心娟:研究设计、数据分析、论文撰写与修改

参 考 文 献

- [1] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专业委员会. 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. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0460. 2016.10.013.
- [2] 张莉, 王李心, 王国芬, 等. EMR-C 及 ESD 在直肠神经内分泌肿瘤治疗中的应用效果比较[J]. 结直肠肛门外科, 2018, 24(4): 389-392. DOI: 10.19668/j. cnki. issn1674-0491.2018.04.018.
- [3] 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. DOI: 10.37601/cma. j. issn. 0529-5807.2011.04.010.
- [4] 任春成, 李非, 陈希琳, 等. 经肛门内镜微创切除治疗直肠神经内分泌肿瘤的疗效观察[J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(3): 333-336. DOI: 10.19668/j. cnki. issn1674-0491.2019.03.018.
- [5] Okanobu H, Hata J, Haruma K, et al. A classification system of echogenicity for gastrointestinal neoplasms[J]. Digestion, 2005, 72(1): 8-12. DOI: 10.1159/000087216.
- [6] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. Cancer, 2003, 97(4): 934-959. DOI: 10.1002/cncr.11105.
- [7] 施丹, 李文, 石磊, 等. 内镜超声在结直肠黏膜下隆起性病变的应用分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(6): 415-419. DOI: 10.3760/cma. j. cn321463-20191114-00766.
- [8] Chen HT, Xu GQ, Teng XD, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography for rectal neuroendocrine neoplasms[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10470-10477. DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10470.
- [9] 郭旭, 王向东, 令狐恩强, 等. 小探头超声内镜在直肠光滑隆起型病变诊疗中的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(4): 471-473. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2014.04.033.
- [10] 马玲玲, 孔文洁, 黄晓玲, 等. 经内镜微探头超声检查对直肠黏膜下肿物的诊断意义[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(11): 758-759. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-5232.2015.11.011.
- [11] Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Gut Liver, 2012, 6(4): 405-410. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
- [12] Liu J, Wang ZQ, Zhang ZQ, et al. Evaluation of colonoscopy in the diagnosis and treatment of rectal carcinoid tumors with diameter less than 1 cm in 21 patients[J]. Oncol Lett, 2013, 5(5): 1667-1671. DOI: 10.3892/ol.2013.1214.
- [13] 周平红, 姚礼庆, 钟芸诗, 等. 直肠类癌的内镜超声诊断和内镜黏膜下切除[J]. 中华消化内镜杂志, 2006, 23(3): 175-178. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-5232.2006.03.005.
- [14] Varas MJ, Gornals JB, Pons C, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography (EUS) for selecting carcinoid tumors as candidates to endoscopic resection[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2010, 102(10): 577-582. DOI: 10.4321/s1130-01082010001000002.