直肠神经内分泌肿瘤研究进展

永光，赵贵君\*

作者单位：010000 呼和浩特市，内蒙古自治区人民医院内镜中心

【摘要】：直肠神经内分泌肿瘤近年来发病率有明显上升趋势，对健康的危害性逐步为医学界重视。但因其临床特征存在隐匿性，早期难以确诊，漏诊、误诊时有发生，晚期又有转移性。应引起各专科医生的主意。本文结合最新的研究进展和指南论述如下。

【关键词】：直肠神经内分泌肿瘤；诊断；治疗；预后

【Abstract】The incidence of rectal neuroendocrine tumors has been on the rise in recent years, and the harm to health has been paid more and more attention by the medical profession. However, because of the occult clinical features, it is difficult to be diagnosed in the early stage, missed diagnosis, misdiagnosed, and metastasis in the late stage. It should give rise to the ideas of specialists. This paper discusses the latest research progress and guidelines as follows.

【Key words】Colorectal neuroendocrine tumors; Diagnosis; Treatment; Prognosis

神经内分泌肿瘤（NETs）是由内分泌和神经系统细胞产生的肿瘤。胃肠道NETs占所有NET的60%以上，预计直肠NET占胃肠道NET的12-36%【1-3】。直肠神经内分泌肿瘤是一种生长缓慢的低度恶性的神经内分泌肿瘤。临床上常无特异性表现，一些患者症状为下腹，肛周不适，排便习惯改变，直肠出血，不明原因的体重减轻或疼痛而进行内镜检查时发现4【4】。随着内镜技术的进步，其中胃( 增长15 倍) 和直肠( 增长8 倍) 的增加最多，成为发病率最高的部位。因为NENs 具有侵袭性及转移性，所以最近修订的美国癌症联合会( AJCC) 癌症分期指南方针将所有的NENs 列入恶性肿瘤【5】。

1. 分级及分期

2010年世卫组织提出了分级指南，并根据有丝分裂计数和Ki 67指数将直肠神经内分泌肿瘤分为三类：低等级(G1)=<2 mitoses/10个高功率场(HPFs)和≤2%Ki 67指数；中间等级(G2)=2-20 mitoses /10 HPFs或3%-20%Ki 67指数；或高级别(G3)=>20 mitoses/10 HPFs OR>20%Ki 67指数【6，7】。美国联合癌症委员会(AJCC)和欧洲神经内分泌肿瘤协会在同一时间框架内发表了相同的肿瘤、淋巴结、转移(TNM)分期建议【7】，并得到北美神经内分泌肿瘤协会的证实。这种TNM分期系统包括肿瘤的大小、深度/浸润和转移扩散(表1【8】。

表 1 2017 美国癌症联合委员会( AJCC) / 国际抗癌联合会( UICC) 结直肠神经内分泌肿瘤的 TNM 分期

原发性肿瘤( T)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| T 类 | T 标准 |  |  |
| TX | 原发性肿瘤无法评估 | |  |
| T0 | 无原发肿瘤证据 |  |  |
| T1 | 肿瘤浸润至粘膜层或粘膜下层，且直径≤2 cm | | |
| T1a | ＜1 cm |  |  |
| T1b | 1 ～ 2 cm |  |  |
| T2 | 肿瘤浸润至固有肌层或浸润粘膜层或粘膜下 | | |
|  | 层且直径＞2 cm |  |  |
| T3 | 肿瘤穿透固有肌层至无浆膜覆盖的浆膜下组织 | | |
| T4 | 肿瘤浸润脏层腹膜( 浆膜) 或其他器官或相邻 | | |
|  | 结构 |  |  |
|  |  |  |  |
| 区域淋巴结( N) |  |  |  |
| N 类 | N 标准 |  |  |
| NX | 区域淋巴结无法评估 | |  |
| N0 | 区域淋巴结无转移 |  |  |
| N1 | 区域淋巴结有转移 |  |  |
|  |  |  |  |
| 远处转移( M) |  |  |  |
| M 类 | M 标准 |  |  |
| M0 | 无远处转移 |  |  |
| M1 | 有远处转移 |  |  |
| M1a | 转移限于肝脏 |  |  |
| M1b | 在至少一个肝外部位转移 ( 例如肺，卵巢，非 | | |
|  | 区域淋巴结，腹膜，骨) | |  |
| M1c | 肝和肝外转移 |  |  |
|  |  |  |  |
| 预后分期 |  |  |  |
| T | N | M | 分期 |
| T1 | N0 | M0 |  |
| T1 | N1 | M0 | B |
| T1 | 任何 N | M1 |  |
| T2 | N0 | M0 | A |
| T2 | N1 | M0 | B |
| T2 | 任何 N | M1 |  |
| T3 | N0 | M0 | IIB |
| T3 | N1 | M0 | B |
| T3 | 任何 N | M1 |  |
| T4 | N0 | M0 | A |
| T4 | N1 | M0 | B |
| T4 | 任何 N | M1 |  |

注: 对于任何 T，添加多个肿瘤( m) ［TX( #) 或 TX( m) ，其中 X = 1

～ 4，# = 确定的原发性肿瘤的数量］; 对于具有不同 Ts 的多个肿瘤，使用最高。\* 示例: 如果有两个原发性肿瘤，其中只有一个侵透固有肌层并侵达浆膜下组织，无浆膜覆盖，我们将原发性肿瘤定义为 T3( 2) 或 T3( m)

二，诊断

1，临床表现

直肠神经内分泌肿瘤临床症状多样，无特异性，从而使疾病诊断的准确性复杂化。直肠NET 多见于50 ～ 70 岁中老年人，男性发病略多于女性【9，10】，肿瘤通常生长缓慢，体积小，内镜下多表现为凸向腔内的黏膜下肿物，广基或无蒂，质地偏硬，表面大多光滑，多位于黏膜固有层或黏膜下层，少部分浸润深度可达固有肌层，并出现局部和远处的转移【11】。直肠NET 临床表现不典型，患者常以腹痛、腹胀、呕吐，大便习惯的改变，排便次数增多、便血或疼痛等症状就诊。，临床医师常会与直肠息肉、痔和肛瘘等多种疾病相混淆。

2，肠镜

直肠指诊与电子结肠镜检是发现直肠神经内分泌肿瘤的简单、重要手段。直肠指诊及结肠镜下直肠突出于肠腔内的黏膜下类圆形肿物，表面光滑，色微黄或灰白，触之质韧、硬，临床应注意考虑该病。取活检病理证实阳性较低，与取材表浅有关；深凿取材容易证实直肠神经内分泌肿瘤，但容易造成病灶与周边组织粘连，不利于后期ESD。超声内镜EUS有助于判定神经内分泌肿瘤的分层来源、大小、边界、浸润深度、周边转移外，对于手术方式和预后评估也提供了可靠依据，但需注意区别直肠息肉、脂肪瘤、间质瘤、平滑肌瘤等黏膜下肿块【12】【13】。

3，病理分级

2010 版《消化系统肿瘤WHO 分类》【12】按组织分化程度和细胞增殖活性对胃肠道神经内分泌肿瘤( GI － NENs) 进行分级，增殖活性分级推荐采用核分裂象数和( 或) Ki － 67 阳性指数两项指标( 见表2) 。在此基础上，中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会( CSCO) 公布的第2 版《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识》【12】中将GI －NENs 分为: 高、中分化的神经内分泌瘤( NET) ，包括G1 /G2 级GI －NET; 低分化的神经内分泌癌( NEC) ，即G3 级GI －NEC。其病理学分级显示r － NENs 的良恶性程度。众所周知，肿瘤的良恶性程度对机体侵袭性及转移性不同，其疾病的进展、治疗及预后亦不尽相同【14】。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表2 | | 2010 年 WHO 神经内分泌肿瘤病理分级 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  | |
|  |  | |
|  |  |  |  |  |  | | | | |  |  |  |  | | |  | | |  | |  | | |  |  | |
|  | 级 | 核分裂数( /10 HPF) | | | | | | | | | | | | | | Ki － 67 指数( % ) | | | | | | | | | | | | |
|  |
|  |  |  |  |  |  | | | | |  |  |  |  | | |  | | |  | |  | | |  |  | |
| G1 低级别 | | | | | |  |  |  | ＜ 2 | | | | |  |  | |  |  | |  | |  | ≤2 | | |  | |  | |
|  |  |  |  |  | |  |  | |  | |  |  | |  | |
| G2 中级别 | | | | | |  |  |  | 2 ～ 20 | | | | | | | |  |  | |  | | 3 ～ 20 | | | |  | |  | |
|  |  |  |  |  | |  | |  | |  | |
| G3 高级别 | | | | | |  |  |  | ＞ 20 | | | | |  |  | |  |  | |  | |  | ＞ 20 | | |  | |  | |
|  |  |  |  |  | |  |  | |  | |  |  | |  | |
|  |  |  |  |  |  | | | | |  |  |  |  | | |  | | |  | |  | | |  |  | |
|  |  |  |  |  |  | | | | |  |  |  |  | | |  | | |  | |  | | |  |  | |

若Ki-67指数与核分裂象数所属分级不一致，则采纳分级较高的结果。混合型神经内分泌癌（mixed adenoneuroendocrinecarcinomas，MANECs）属于G3 级，主要由腺癌和神经例的30%），含有鳞癌成分的MANECs 较罕见【16】。

4，组织学表现

G1 级R-NENs 的组织学形态呈带状或回旋状排列，具有管状或宽的菊形团样的不规则梁状排列，也可为实性巢团或者类器官结构；肿瘤细胞大小均匀，核规则，呈圆形或卵圆形，染色质粗颗粒状核仁不明显，一般无细胞异型性。G2 级R-NENs 的组织学形态与G1 级类似，呈菊形团样、实性巢团或者类器官结构，细胞大小较均匀，呈圆形或卵圆形，坏死少见，散在核分裂象. G3 级R-NENs 是低分化神经内分泌肿瘤，包括小细胞癌和大细胞癌。小细胞癌显示弥漫或巢状生长方式，由小至中等大小的细胞构成；小细胞癌的肿瘤细胞似淋巴细胞，细胞质稀少，核梭形，染色质颗粒状，核分裂象、坏死常见，可有一些稍大的细胞或者肿瘤细胞出现核仁。大细胞癌的体积大，其体积常大于3 个淋巴细胞，肿瘤呈器官样、巢状、梁状、菊形团样或栅栏状，大片状坏死常见【38】。

5，免疫组织化学检查

免疫组织化学检查对辅助诊断直肠神经内分泌肿瘤有独特诊断价值。囊泡突触素（Synaptophysin）Syn、嗜铬粒素（Chromogranin）A，CgA）及神经特异性烯醇化酶（NSE）是目前公认的通用标志物【12】。Secretagogin作为一个新的神经内分泌肿瘤标志物，阳性表达率较高。

6，影像学检查

腔内超声( TEUS) 、MＲI、PET/CT 以及生长抑素受体显像( SＲS) 等。对于直径＜1 cm 且完全切除的结直肠病灶，不需要额外的检查或随访，因肠镜早期发现病变并予相应的内镜下治疗，随访预后良好，转移风险低。而对于≥1 cm 的结直肠NETs，与结直肠腺癌一样，腔内超声经常联合MＲI 用于评估肿瘤大小，浸润深度和淋巴结受累情况。当肿瘤为T2～ T4 期时均应进行腹部和盆腔的多期CT 或MＲI 以排除转移性疾病【15】。

1. 治疗

手术切除被认为是最合适的治疗方法。常见的手术方法有内镜黏膜下剥离术、内镜黏膜切除术、经肛门内镜显微手术、前切除术和会阴切除术。手术方法的选择取决于肿瘤的大小、浸润深度、区域淋巴结、远处转移和肿瘤的恶性程度。2010年直肠神经内分泌癌诊断和治疗指南表明，内镜下切除或内镜解剖是直肠类癌的首选，其恶性程度较低，粘膜或粘膜下层的大小不超过2cm。而直径大于2cm的肿瘤表现为血管内肌层浸润和血管转移，需手术治疗。目前公布的指导方针推荐局部内镜切除直肠神经内分泌肿瘤≤10 mm，无转移危险因素。一项研究表明，直肠神经内分泌肿瘤≤10 mm，不侵犯固有肌，未见凹陷或溃疡，可安全地局部切除【21】。直肠神经内分泌肿瘤在10-20毫米之间已经引发了很多的争议，可以通过内镜或手术来处理，视阶段/等级而定。或者，大于20 mm的大病变应该像直肠腺癌那样接受低位前切除术，或者在罕见的情况下，腹部会阴切除术【20】。在内镜下切除直肠神经内分泌肿瘤(≤10 mm)，包括内镜黏膜切除(EMR)、改良EMR(m-EMR)(如带结扎)和内镜黏膜下剥离(ESD)，多种治疗方法已成为目前的热门选择。许多直肠神经内分泌肿瘤通常是偶然发现的，并在病灶切除后进行了回顾性诊断【19】。目前，只有完全切除才是治疗直肠神经内分泌肿瘤的唯一有效方法。位于粘膜下层的<1cm的直肠神经内分泌肿瘤由于转移风险低(<3%)，可经内镜切除。【33,34】。然而，其他危险因素(有丝分裂率>2/10 HPF或淋巴血管浸润)也应在内镜下肿瘤切除后监测，如果发现任何已知的危险因素，应考虑手术切除。如果病灶>2cm，转移风险较高(60-80%)，需要根治性手术切除全直肠系膜【32,33】。如果肿瘤大小在1至2厘米之间，局限于粘膜下层，且缺乏上述任何危险因素，则对最佳治疗方式(内镜或经肛门切除与根治性手术切除)存在分歧；然而，内镜因其最小的侵袭性和较高的整体切除率而被优先考虑【35】.

此外，鉴于大多数胃肠道肿瘤的恶性倾向和转移，除了外科手术外，直肠神经内分泌肿瘤还需要多学科和多种干预相结合。例如，生长抑素类似物和分子靶向药物如苏尼替尼和依洛利莫能抑制肿瘤生长，具有抗血管生成作用，并已成功地应用于临床。此外，化疗药物链脲佐菌素以及类似类型的替莫唑胺对神经内分泌癌标准化治疗失败的患者有一定的疗效。近年来，肽受体介导的放射受体治疗在缓解症状和缩小肿瘤方面取得了一定的效果，但其严重的副作用限制了其使用和推广。虽然上述辅助治疗的长期疗效仍未得到充分证实，但多学科多系统联合治疗是神经内分泌肿瘤治疗的必然趋势【18】。奥曲肽LAR，在类癌综合征的治疗中显示出与短效制剂相似的疗效。如今，奥曲肽LAR已经取代了短效奥曲肽的治疗【22, 23】。有时，可以在长效配方中加入短效制剂，以控制临床症状。许多直肠神经内分泌肿瘤(G1和G2)表达大量生长抑素受体(2型)。因此，用卢氏进行放射性处理177-DOTATATE看起来有希望，尽管到目前为止还没有进行随机对照试验。NEC-G3约占所有胃肠道肿瘤的5%，Ki-67>20%【24】。化疗是转移性疾病的主要护理手段。一线治疗通常包括顺铂或卡铂联合依托泊苷。其他化疗组合有依立替康/顺铂和奥沙利铂(XELOX/FOLFOX)或依立替康为基础的FOLFIRI方案【25, 26】。替莫唑胺单独或联合卡培他滨或贝伐单抗作为NECS的二线或三线治疗有效，Ki-67<50%【27】。

四，预后

虽然小直肠神经内分泌肿瘤转移的风险一般较低，但有些患者即使是小于10mm的患者，也可能出现转移。这提醒人们，肿瘤的行为并不容易预测。临床上，直肠神经内分泌肿瘤多为非功能性肿瘤。此外，直肠神经内分泌肿瘤通常是单发性的，只有2%到4%是多发。以往的研究表明，MEN 1(神经内分泌肿瘤)基因、PI3-K/aKT、raf/mek/erk、Notch、GSK-3β等信号通路可能与多个直肠肿瘤的发生和转移有关【28】。肿瘤大小、组织学分级( 核分裂计数) 、淋巴结转移是评估直肠NETs 预后的依据，而肿瘤分级的临床意义也同样重要。少数研究提出了直肠神经内分泌肿瘤的潜在危险因素，包括性别、年龄、种族、癌症的一般家族史和饮酒【[29](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b5-ol-0-0-8257)–[31](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b7-ol-0-0-8257)】。在一项对亚洲人群的研究中，男性比女性更容易患直肠神经内分泌肿瘤，而在来自美国或瑞典的人群中，女性占优势，这表明根据种族群体，对直肠神经内分泌肿瘤的易感性可能存在差异【[29](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b5-ol-0-0-8257)–[31](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b7-ol-0-0-8257)】。此外，非白种人(西班牙裔、非洲裔或亚洲裔)直肠神经内分泌肿瘤的患病率高于白种人【[30](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b6-ol-0-0-8257)】。幼龄(<50岁或≤60岁)也与直肠神经内分泌肿瘤形成的风险增加有关【[29](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b5-ol-0-0-8257),[30](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b6-ol-0-0-8257)】。此外，有关酒精和吸烟暴露的数据相互矛盾，但先前的一项研究表明，饮酒是一个重要的危险因素【[29](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920250/#b5-ol-0-0-8257)】。然而，由于缺乏大规模的流行病学研究，这些联系的强度还不完全清楚，需要更多的研究来确定与直肠神经内分泌肿瘤相关的风险。Ｒ-NET 最常见的远处转移部位为肝及肺，也有报道胰腺转移【37】和发现时即有全身广泛转移的案例。

总结 直肠神经内分泌肿瘤曾被认为是一种低度恶性的肿瘤，转移潜能不高，但现已明确这些肿瘤有显著的发病率和死亡率，由于其早期的隐匿性，经常会误诊、漏诊，但肠镜筛查的普及正让我们更早发现肿瘤的病变，同时，因直肠神经内分泌肿瘤分级、部位不同而预后差异较大，这需要我们临床医生的继续研究与发现。

参 考 文 献

【1】. Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases.Cancer 36: 560-569, 1975.

【2】. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors.Cancer 79: 813-829, 1997.

【3】. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoidtumors. Cancer 97: 934-959, 2003.

【4】. ［1］ 亲和平，程天明，智发朝，等. 直肠类癌32 例临床及病理分析［J］. 现代消化及介入诊疗，2015，（15）：86-88.

【5】. AMIN M B，GＲEEN F L，EDGE S B，et al． AJCC CancerStaging Manual［M］． Berlin: Springer，2016: 803 － 819．

【6】. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 2012;95:88- 97.

【7】. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, 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. Pancreas 2010;39:767-774.

【8】. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging manual [Internet]. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer (AJCC); c2016 [cited 2017 Aug 22]. Available from: [https://cancerstaging.org/536 references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx](https://cancerstaging.org/536%20references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx).

【9】 Lin HH，Lin JK，Jiang JK，et al． Clinicopathological analysis of colorectal carcinoid tumors and patient outcomes［J］． World Joural of Surgical Oncology，2014，12( 1) : 366．

【10】 Kojima M， Ikeda K，Saito N，et al． Neuroendocrine tumors of the large intestine: Clinicopathological features and predictive factors oflymph node metastasis［J］． Front Oncol，2016，6

( 173) : 3389．

【11】 Chinese Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm Pathology Expert Group． Consensus opinion on pathological diagnosis ofgastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm in China［J］． Chin

J Pathol，2011，40( 4) : 257 － 262．［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意见［J］． 中华病理学杂志，2011，40( 4) : 257 － 262．］

【12】 Shen EF，Aronott ID，Plevris J，et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected uppergastrointestinal submucosal tumors［J］. Br J Surg，2002，89（2）：231-235.

【13】直肠神经内分泌肿瘤内镜下诊疗的临床研究 朱建华，郝凤媛，李楠 【14】 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．

【15】结直肠神经内分泌肿瘤研究进展 刘玥张梦慈陈玉根

【16】 李增山, 李青. 2010 年版消化系统肿瘤WHO分类解读[J]. 中华病理学杂志,2011(5): 351-354.

【17】 曹乐．直肠神经内分泌肿瘤的研究进展［J］．中西医结合心血管病电子杂志，2017，5( 10) : 11-12．

【18】Neurofibromatosis type 1-associated multiple rectalneuroendocrine tumors: A case report and review of the

literatureRui Xie, Kuang-I Fu, Shao-Min Chen, Bi-Guang Tuo, Hui-Chao Wu

|  |
| --- |
| 【19】Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors |
| Shreya Chablaney, Zachary A. Zator and Nikhil A. Kumta |
| Division of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA  【20】. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 2012;95:88- 97. |

【21】. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of en­doscopic ultrasonography. Dis Colon Rectum 2005;48:285-291.

【22】 Kvols LK, Moertel CG, O’Connell MJ, Schutt AJ,Rubin J, Hahn RG: Treatment of the malignant carcinoidsyndrome. Evaluation of a long-acting somatostatinanalogue. N Engl J Med 1986; 315: 663–666.

【23】 Lancranjan I, Bruns C, Grass P, et al: Sandostatin LAR:a promising therapeutic tool in the management of acromegalic

patients. Metabolism 1996; 45(suppl 1):67–71.

【24】 Mandair D, Caplin ME: Colonic and rectal NET’s. BestPract Res 2012; 26: 775–789.

【25】 Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al: Predictive andprognostic factors for treatment and survival in 305patients with advanced gastrointestinal neuroendocrinecarcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study.Ann Oncol 2013; 24: 152–160.

【26】 Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al: Multicenterretrospective analysis of systemic chemotherapyfor advanced neuroendocrine carcinoma of the digestivesystem. Cancer Sci 2014; 105: 1176–1181.

【27】Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, BuschC, Oberg K: Clinical effect of temozolomide-basedchemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinomaafter progression on first-line chemotherapy.Cancer 2011; 117: 4617–4622.

【28】Ning L, Chen H, Kunnimalaiyaan M. Focal adhesion kinase,a downstream mediator of Raf-1 signaling, suppresses cellularadhesion, migration, and neuroendocrine markers in BON carcinoidcells. Mol Cancer Res2010; 8: 775-782 [PMID: 20407018 DOI:10.1158/1541-7786.MCR-09-0525]

【29】. Jung YS, Yun KE, Chang Y, Ryu S, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI and Park DI: Risk factors associ­ated with rectal neuroendocrine tumors: A cross‑sectional study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 23: 1406‑1413, 2014.

【30】. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C and Yao JC: Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.‑based case‑control study. Int J Cancer 123: 867‑873, 2008.

【31】. Hemminki K and Li X: Incidence trends and risk factors of carci­noid tumors: A nationwide epidemiologic study from Sweden. Cancer 92: 2204‑2210, 2001.

【32】. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Shia J and Weiser MR: Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): A strategy for preoperative outcome assessment. Ann Surg Oncol 14: 1735‑1743, 2007.

【33】. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R and Pascher A; Barcelona Consensus Conference participants: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuro­endocrine neoplasms: Colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 95: 88‑97, 2012.

【34】. Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, Sohara N, Mori M and Itoh H: Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. Dis Colon Rectum 53: 169‑176, 2010

【35】. Chen T, Yao LQ, Xu MD, Zhang YQ, Chen WF, Shi Q, Cai SL, Chen YY, Xie YH, Ji Y, et al: Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal carcinoids. Clin Gastroenterol Hepatol 14: 575‑581, 2016.

【36】 邢晓明，王英红，黄琼，等. 应用蛋白质组学分析结直肠癌促泌素和糖调节蛋白78 蛋白变化及其意义［J］. 中华病理学杂志，2007，36（2）：107-112.

【37】 Masuoka Y，Furukawa D，Yazawa N，et al． Ｒectal NeuroendocrineTumor with Synchronous Pancreatic Metastasis: A Case Ｒeport ［J］．Tokai J Exp Clin Med， 2018， 43( 2) : 38-44．

【38】113 例直肠神经内分泌肿瘤的临床病理观察 郑楚伊1，施永恒1，刘 强1，陈晓宇2 1. 上海交通大学医学院附属仁济医院病理科，上海 200127；2. 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科，上海 20012