

内镜在结直肠神经内分泌肿瘤诊治中的研究进展

席娜 丛春莉 青兰 梁妍

摘要 随着内镜和影像学检查技术的改进、全民健康意识提升以及肠癌筛查计划的实施,结直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的发生率和早期检出率呈逐年上升趋势,内镜成为其检出和诊断的主要手段,超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)作为该肿瘤局部分期首选方式,其准确性受到广泛认可。尽管国内外指南对结直肠 NENs 治疗最佳策略仍存在争议。但目前对于直径<20mm、固有肌层未侵犯、无淋巴结及远处转移的病灶内镜治疗已成为主要趋势,且随着内镜及其辅助技术的发展与延伸,内镜治疗的适应证正在进一步扩大,然而最佳治疗方式尚无共识,根据术前评估选择合适的治疗方式非常关键,恰当的选择可达到病灶的完全切除以降低病灶残留和局部复发的发生率。本文对结直肠 NENs 内镜及 EUS 特征和内镜治疗进展进行阐述,以期提高对该疾病的认识。

关键词 结肠神经内分泌肿瘤 直肠神经内分泌肿瘤 内镜 超声内镜

中图分类号 R735 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.005

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种起源于产生多肽激素和生物活性胺的神经内分泌细胞和肽能神经元的高度异质性肿瘤,其常无症状且生长速度相对缓慢,但却存在恶变、转移、复发等潜能,给临床诊治带来了极大挑战^[1]。NENs 可发生于身体任何部位,其中,胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)最常见,占有 NENs 的 55%~70%^[2]。流行病学调查显示,GEP-NENs 发生率在全球范围内呈逐年上升趋势,以直肠 NENs 的发生率和检出率上升最为显著,这一趋势可归因于全民健康意识提升、消化内镜和影像学检查技术的不断进步以及肠癌筛查计划的实施等^[2~5]。结肠和直肠疾病因胚胎起源部分相同常常被一起讨论,但有越来越多的证据支持结肠 NENs 和直肠 NENs 是两种不同的疾病,与直肠 NENs 比较,结肠 NENs 更少见,但恶性程度更高,转移风险更大^[2,5~7]。

近年来,结直肠 NENs 作为最常见的一类结直肠黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)与其相关的临床研究逐渐增多,内镜已成为其检出和诊断的主要手段,超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)作为其局部分期的首选方式受到广泛认可。目前,手术仍是结直肠 NENs 治疗的首选且唯一可治愈方式,且随

着内镜治疗技术的发展,绝大多数结直肠 NENs 已不需要外科手术治疗,然而不同内镜治疗方式的选择和远期疗效以及术后残留的补救治疗获益情况等方面仍缺乏充分的循证医学证据支持,但随着国内外指南的更新,结直肠 NENs 诊治及随访正在逐步规范。本文对结直肠 NENs 的内镜和 EUS 特征、内镜治疗进展进行阐述。

一、内镜在结直肠 NENs 诊断中的应用

1. 常规内镜:绝大多数结直肠 NENs 是在镜检中偶然检出的,故内镜医生需熟悉其镜下特征以便早期识别避免误诊或漏诊发生。结肠 NENs 最常见的病变在白光内镜下类似于浸润癌,表现出溃疡或糜烂;但有时在疾病较早期诊断时,也可表现为息肉或黏膜下隆起,故大大增加了该疾病的诊断难度^[5]。研究显示,结肠 NENs 在诊断时病灶平均直径为 3.4cm,有 48% 的患者出现区域淋巴结转移,24% 的患者出现远处转移,5 年生存率较低,因此早期识别并明确诊断对其治疗和预后是至关重要的^[6]。直肠 NENs 内镜下多表现为位于中低位直肠(在齿状线以上 4~8cm)的黏膜下半球状隆起,直径<10mm 甚至更小、单发、表面光滑可见毛细血管、微黄色或白色,而约 20% 可见表面不规则、多发、有蒂、甚至有糜烂、溃疡、充血、出血和血管扩张等不典型特征,这往往预示着肿瘤恶性程度高,因此当镜检过程中发现单个病灶就需完成全结肠镜检查来避免漏诊^[5,8~10]。

由于结直肠 NENs 往往起源于黏膜下层,普通内镜黏膜钳夹活检诊断的准确性仍存在争议。研究显

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2021LHMS08053)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院消化内科

通信作者:丛春莉,主任医师,硕士生导师,电子信箱:congchunlinm@

163.com

示,对胃肠道 NENs 的黏膜钳夹活检总体诊断符合率为 83.2%,但对于直肠 NENs 而言,术前黏膜活检的诊断效果欠佳(78.1%)^[11]。尽管有多数病灶可通过黏膜活检明确诊断,但内镜检查往往不能准确的判断病变大小、浸润深度和性质,而结直肠 NENs 直径和浸润深度影响淋巴结转移的可能性和总体生存率,治疗决策的制定也因病变大小和浸润深度而异^[7,8]。因此,为做出更好的治疗决策,则需补充其他横断面成像方法(EUS、CT、MRI 等)。此外,近年来开发使用的人工智能辅助结肠镜不断成熟,其对疾病的自动诊断有很好的准确性,其可提高结直肠腺瘤检出率,虽然目前其在应用中仍存在多种挑战,但人工智能的发展是不可阻挡的,在未来有望改变消化系统疾病的诊断策略^[12]。

2. 放大内镜结合窄带成像技术:放大内镜结合窄带成像技术(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)可清晰地显示病灶黏膜层和黏膜下血管生长状态及腺管形态,更好地评估局部病灶的组织类型^[13]。ME-NBI 镜下 NENs 多表现为正常黏膜覆盖,黏膜下层可见扩张的毛细血管,失去正常腺体结构,但此技术对于结直肠 NENs 的评估并无广泛使用^[9]。仅有个案报道,结肠神经内分泌癌的 ME-NBI 表现为病灶中央凹陷处腺管缺失伴有血管稀疏,与结肠腺癌很难区分,故临床上即使严密区分也有较大难度,需在日后的临床中进一步使用积累经验并总结其特征,有望帮助内镜医生做出更加精准术前诊断^[14]。

3. 超扩大细胞内镜:超扩大细胞内镜(endocytoscopy, EC)可显示黏膜下肿瘤的细胞异型性、腺体结构等。在一项均为高分化 NENs 的研究中显示,EC 下该肿瘤细胞表现为上皮导管周围呈条索状或蜂窝状排列着的致密、均匀、圆形细胞核的小细胞,周围血管可见血流明显,以上特征性表现均得到了病理结果的支持。然而,EC 常常只能显示病变位于黏膜表面 50 μ m 范围内,这时表明肿瘤已经延伸到黏膜层下方使黏膜拉伸,导致黏膜变薄、隐窝稀疏,故其主要在平行于黏膜表面的平面上观察肿瘤,因此不可能将 EC 图像与病理结果完全等同,存在着一定的局限性^[15]。因此,目前对于结直肠 NENs 的诊断“金标准”仍然依赖于术后病理结果,随着以上技术的发展有望在不使用活组织检查的情况下提供肿瘤性质的预测。

4. 超声内镜:EUS 可直接观察消化道管壁结构,将病灶大小、浸润深度、管壁旁淋巴结转移等呈现出来,还可以对消化道 SMT 或淋巴结进行穿刺活检,其

作为目前评估消化道 SMT 最准确的影像学方法之一,对结直肠 NENs 治疗决策制定、术后创面愈合情况、病灶残留及疗效复查等方面有着重要的临床价值^[4,16]。

由于 EUS 在近端结肠探查中入路困难、仪器受限制等原因,其多用于远端结肠和直肠病灶的评估,在 EUS 下结直肠 NENs 表现为圆形或椭圆形的大致均匀的低回声病灶,与周围组织边界清楚,一般位于消化道管壁的第 2 层(黏膜肌层)并向第 3 层(黏膜下层)生长,有时可侵犯肠壁全层,当 EUS 发现病灶呈分叶状、边缘不规则或回声欠均匀时,这预示着恶性程度和淋巴结转移风险更高^[8,17]。

欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)指南推荐当直肠 NENs 直径 >5mm 均需完善 EUS 术前评估^[7]。一项多元回归分析证实,术前 EUS 评估可准确测量肿瘤直径并确定病变范围,可降低切缘阳性的发生率,避免因切缘残留后不必要的追加手术^[18]。EUS 对直肠 NENs 诊断准确性为 85.1%,对浸润深度判断的准确率为 92.5%^[19,20]。此外,何云飞等^[21]将胃肠道 NENs 的术前多排螺旋 CT 和 EUS 与术后病理结果比较显示,EUS 对胃肠道 NENs 检出率和诊断准确率均高于多排螺旋 CT,而多排螺旋 CT 在判断区域淋巴结肿大、肿瘤侵犯浆膜层、邻近器官受累的符合率高于 EUS。总之,EUS 在结直肠 NENs 术前评估方面是必要的且其优势是毋庸置疑的,但其诊断准确性受检查部位解剖结构、组织分辨率和探头探测深度等限制,在评估淋巴结受累、转移情况等方面有一定局限性,同时,还会因内镜医生操作技术及解读水准等因素而存在差异,此时需结合其他横断面成像方法提高诊断性能^[22]。随着人工智能在医学领域的兴起,一项基于人工智能的 EUS 对上消化道 SELs 包括 NENs 进行分类诊断结果显示,其比任何医生的诊断性能都要高,并且可预测 SELs 的病理结果,其应用于临床可降低内镜医生之间的主观性偏倚,进而做出更好的诊治决策^[23]。

5. 超声内镜引导下细针穿刺/活检术:当黏膜下的可疑病灶不能通过内镜结合 EUS 对病灶良恶性进行评估时,应用超声内镜引导下细针穿刺/活检术(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration/biopsy, EUS-FNA/FNB)进行活组织检查以获取病理诊断,可显著减少不恰当诊疗的发生。研究显示,由于细针抽吸获得的细胞数量较少,样品并不总是足以进行免疫组织化学分析等原因 EUS-FNA 对下消化

道 SMT 诊断准确率仅为 58%, 而免疫组织化学标志物对结直肠 NENs 的诊断和预后评估是重要的, 因此其疗效是不确定的。然而, EUS - FNB 可以克服 EUS - FNA 在获取足够的核心组织样本方面的局限性, 其在病理诊断方面的准确率可达 92%, 故 EUS - FNB 对于结直肠 NENs 的应用价值更高, 在临床中存在鉴别诊断困难时可考虑使用^[24]。

不过, 无论是内镜钳夹活检还是 EUS - FNA/FNB, 都会导致黏膜损伤或局部组织粘连的发生, 这使得后续的手术难度大大增加, 甚至增加出血穿孔、肿瘤扩散等风险, 因此术前活检不一定是必需的^[25]。

二、结直肠 NENs 的内镜治疗

随着结直肠 NENs 早期检出率上升以及内镜技术的成熟应用, 国内外指南推荐, 结直肠 NENs 在直径 <20mm、固有肌层未侵犯、无淋巴结及远处转移时, 可行内镜治疗^[7,8]。然而, 随着内镜及其辅助技术的升级, 只要没有淋巴结转移或淋巴结转移风险低且没有远处转移, 内镜治疗可完整切除、局部残留和复发风险低的病灶均适合内镜治疗, 这使得内镜治疗的适应证进一步扩大将逐渐成为消化道 SMT 治疗的主要趋势^[25]。目前内镜治疗方式主要包括内镜黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 及它们的延伸技术和内镜全层切除术 (endoscopic full-thickness resection, EFTR)。

1. 内镜黏膜切除术: 传统的 EMR 是向黏膜下注射使病灶抬起后使用圈套器切除, 其治疗直肠 NENs 的完全切除率较低 (74.55% ~ 80.00%)、收集标本时容易受到挤压, 用于治疗直肠 NENs 的疗效是不确切的^[26,27]。因此, 各种改良 EMR (m-EMR) 技术应运而生, 其通过使用特殊辅助装置, 进一步扩大了 EMR 的适应证被广泛应用于临床。m-EMR 包括套扎器辅助 EMR、透明帽辅助 EMR、预环切 EMR 等。研究证实, m-EMR 相比于 EMR 用于直肠 NENs 具有的较高的整体切除率 (91.69% vs 74.55%), 明显降低了病灶残留率和局部复发率, 且二者的并发症发生率比较, 差异无统计学意义^[26]。

2. 内镜黏膜剥离术: ESD 是在病灶周围标记后黏膜下注射使病灶抬举后切开周围黏膜, 借助透明帽从黏膜下层剥离致病灶切除, 其具有切除范围更广、切除深度可达到固有肌层、需额外的补救手术更少等优势, 因此其对内镜医生的要求也更高。Chen 等^[28]对结肠 NENs 的 ESD 治疗效果分析表明, 其治疗结肠

NENs 是可行的, 但不完全切除率和并发症发生率较高, 远处转移风险大, 故治疗决策前需仔细评估后谨慎实施。有研究对直肠 NENs 内镜治疗效果分析表明, m-EMR 和 ESD 对病灶的整体切除率 (98.7% vs 100.0%)、完全切除率 (90.1% vs 93.5%) 差异无统计学意义, 均可显著降低局部残留风险, 二者术后不良事件发生率 (2.4% vs 2.6%) 也较低, 即使出现迟发出血、穿孔等也可以通过内镜下处理, 没有致命性并发症的报道, 充分证实了二者是有效且安全的^[29]。除此之外, 有研究报道 m-EMR 和 ESD 可选择性地应用于不同类型的直肠 NENs, 即当直径 <10mm 时, 选择 ESD 和 m-EMR 之间比较差异无统计学意义, 证明 ESD 和 m-EMR 都是合适的治疗方法; 当直径为 10 ~ 20mm 时 ESD 的完全切除率、垂直边缘阴性率明显高于 m-EMR, 表明 ESD 更倾向于治疗直径 >10mm 的病变, 目前 ESD 已经成为结直肠 NENs 最常用的内镜治疗措施^[29,30]。

既往研究认为, 当消化道 SMT 起源于固有肌层或浸润深度达到固有肌层时使用内镜治疗容易造成病灶残留或穿孔等并发症, 此时即不适用内镜治疗^[31]。近来新型黏膜切开刀应用于 ESD 即内镜黏膜下挖除术 (endoscopic submucosal excavation, ESE) 对来源于固有肌层的 SMT 取得了良好效果, 来自国内的文献报道, ESE 治疗结直肠 SMT 的完整切除率约为 90%, 出血、穿孔等并发症发生率为 3.35% ~ 10.00%, 且大部分可在内镜下处理^[28,31]。

此外, 在长期随访中发现, 直肠 NENs 在组织学完全切除的情况下可实现治愈, 局部复发的风险极低, 具有良好的远期预后, 即使在首次内镜治疗无法实现组织学完全切除, 也可以行补救性内镜治疗或外科手术切除, 仍有良好的远期预后^[32]。但以上结论多来自国内外的小样本量单中心回顾性研究, 故仍需开展多中心、大规模前瞻性研究来进一步验证不同内镜治疗方式的疗效。

3. 内镜全层切除术: 当结直肠 NENs 突至固有肌层甚至是浆膜下、消化道管壁外或遇到 ESD 切除困难的特殊部位、内镜治疗术后病灶残留和瘢痕形成等情况时, EFTR 提供了新的治疗方式, 其通过主动穿孔来尽可能的对病灶完全切除, 不仅扩大 ESD 治疗领域, 还挑战了传统外科手术, 当然 EFTR 在应用中需要更加精湛的内镜技术、丰富的临床经验及更好的目前国内常用的内镜金属夹结合尼龙绳缝合术辅助完成^[33]。有研究对 40 例行 EFTR 治疗的直肠 NENs

的疗效观察表明其是安全有效的,全层切除率可达 95%,且未发生重大不良事件,长期随访未见残留或复发的迹象^[34]。

三、展 望

结直肠 NENs 常无症状,却有恶变、转移、复发等潜能。早期结直肠 NENs 在内镜下通常表现为表面光滑的黏膜下隆起,疾病晚期也会表现出黏膜糜烂、出血等特征。因此,单独使用普通内镜对早期疾病的诊断及鉴别诊断存在一定难度,此时需补充 ME-NBI、EC 和 EUS,甚至是活组织检查等检查手段来降低漏诊和误诊的发生率。特别是 EUS 作为目前评估消化道 SMT 最准确的影像学方法之一,其通过实时超声扫描可弥补普通内镜的不足,对疾病诊断和浸润深度的判断有较高准确性。因此,随着以上技术以及人工智能辅助内镜技术的发展成熟有望改变消化系统疾病的诊断策略。

国内外指南建议,对于直径 <2cm、固有肌层未侵犯、无淋巴结及远处转移的结直肠 NENs,可行内镜治疗。但不同内镜治疗方式的选择时机尚无共识意见,一些来自国内外的小样本量回顾性研究表明,直肠 NENs 直径 <10mm 选择 m-EMR 和 ESD 都是合适的治疗方法,当直径为 10~20mm 时选择 ESD 似乎更有效。近年来,随着内镜及辅助技术的升级,一些新型内镜技术(如 ESE、EFTR)进一步扩大了内镜治疗的适应证。然而,对结直肠 NENs 内镜治疗方式选择、远期疗效及随访策略仍需大规模多中心前瞻性研究等循证医学证据加以支持,且最佳治疗方案的制定也需多学科医生全面衡量后制定个体化方案。今后结直肠 NENs 的内镜治疗有着无限广阔的发展前景。

参考文献

- 1 Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 471-487
- 2 Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10): 1335-1342
- 3 Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? [J]. Current Oncology Reports, 2021, 23(4): 43
- 4 Basuroy R, Haji A, Ramage JK, et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2016, 44(4): 332-345
- 5 Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Bądkys-Waligórska A, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [J]. En-

- dokrynol Pol, 2017, 68(2): 250-260
- 6 Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al. Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2, 459 patients [J]. J Am Coll Surg, 2008, 207(7): 874-881
- 7 Ramage JK, De Herder WW, Delle FG, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms [J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2): 139-143
- 8 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州) [J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2): 76-87
- 9 刘雪梅, 庾必光. 胃肠神经内分泌肿瘤的内镜诊断与治疗 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(10): 854-860
- 10 Kim BN, Sohn DK, Hong CW, et al. Atypical endoscopic features can be associated with metastasis in rectal carcinoid tumors [J]. Surg Endosc, 2008, 22(9): 1992-1996
- 11 李静, 高竹清, 张倩, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤活检病理与术后病理符合率及意义分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 310-314
- 12 Repici A, Spadaccini M, Antonelli G, et al. Artificial intelligence and colonoscopy experience: lessons from two randomised trials [J]. Gut, 2022, 71(4): 757-765
- 13 Kanao H, Tanaka S, Oka S, et al. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2009, 69(3): 631-636
- 14 Hatamori H, Saito S, Ide D, et al. Neuroendocrine carcinoma of the colon: a rare case arising from a serrated polyp [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2019, 90(6): 984-985
- 15 Takeda K, Kudo S, Misawa M, et al. Endocytoscopic findings of colorectal neuroendocrine tumors (with video) [J]. Endoscopy International Open, 2018, 6(5): E589-E593
- 16 Standards of Practice Committee, Faulx AL, Kothari S, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract [J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(6): 1117-1132
- 17 Pellicano R, Fagoonee S, Altruda F, et al. Endoscopic imaging in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. Minerva Endocrinol, 2016, 41(4): 490-498
- 18 Wen J, Yan B, Yang J, et al. Relevant risk factors and the prognostic impact of positive resection margins after endoscopic resection of gastrointestinal neuroendocrine tumors [J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2020, 15(2): 276-282
- 19 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
- 20 Park SB, Kim DJ, Kim HW, et al. Is endoscopic ultrasonography essential for endoscopic resection of small rectal neuroendocrine tumors? [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(11): 2037-2043
- 21 何云飞, 罗宴吉, 冯仕庭, 等. 多排螺旋 CT 和超声内镜诊断胃肠道神经内分泌肿瘤的对比如分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(7): 107-109
- 22 吴巍, 范嵘, 谭继宏, 等. 内镜超声对消化道黏膜下肿瘤内镜术前评估的价值和局限性 [J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(7): 491-494
- 23 Hirai K, Kuwahara T, Furukawa K, et al. Artificial intelligence -

- based diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial lesions on endoscopic ultrasonography images[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(2): 382–391
- 24 Cazacu IM, Singh BS, Luzuriaga Chavez AA, *et al.* EUS and EUS – guided FNA/core biopsies in the evaluation of subepithelial lesions of the lower gastrointestinal tract: 10 – year experience[J]. *Endosc Ultrasound*, 2020, 9(5): 329–336
 - 25 周平红, 钟芸诗, 李全林. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018 版)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(8): 519–527
 - 26 Zhang HP, Wu W, Yang S, *et al.* Endoscopic treatments for rectal neuroendocrine tumors smaller than 16 mm; a Meta – analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(11): 1345–1353
 - 27 Kim J, Kim JH, Lee JY, *et al.* Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor[J]. *BMC Gastroenterology*, 2018, 18(1): 77
 - 28 Chen T, Yao LQ, Xu MD, *et al.* Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal carcinoids[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(4): 575–581
 - 29 Wang XY, Chai NL, Linghu EQ, *et al.* The outcomes of modified endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine tumors and the value of endoscopic morphology classification in endoscopic resection[J]. *BMC Gastroenterology*, 2020, 20(1): 200
 - 30 Yong JN, Lim XC, Nistala KRY, *et al.* Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for rectal carcinoid tumor. A Meta – analysis and Meta – regression with single – arm analysis[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2021, 22(10): 562–571
 - 31 齐志鹏, 钟芸诗, 姚礼庆, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠黏膜下肿瘤的疗效分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(10): 723–727
 - 32 Moon CM, Huh KC, Jung SA, *et al.* Long – term clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors according to the pathologic status after initial endoscopic resection; a KASID multicenter study[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2016, 111(9): 1276–1285
 - 33 Mori H, Kobara H, Nishiyama N, *et al.* Current status and future perspectives of endoscopic full – thickness resection[J]. *Digestive Endoscopy*, 2018, 30(Suppl1): 25–31
 - 34 Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, *et al.* Full – thickness resection of neuroendocrine tumors in the rectum[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(1): 68–72
- (收稿日期: 2022 – 09 – 20)
(修回日期: 2022 – 10 – 13)
-
- (上接第 15 页)
- 7 Pein M, Insua – Rodríguez J, Hongu T, *et al.* Metastasis – initiating cells induce and exploit a fibroblast niche to fuel malignant colonization of the lungs[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1494
 - 8 Mariathan S, Turley SJ, Nickles D, *et al.* TGF β attenuates tumour response to PD – L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544–548
 - 9 Tauriello DVF, Palomo – Ponce S, Stork D, *et al.* TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 538–543
 - 10 Matsushita M, Fujita K, Hatano K, *et al.* Connecting the dots between the Gut – IGF – 1 – prostate axis: a role of IGF – 1 in prostate carcinogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 852382
 - 11 Seputra KP, Kalim H, Susianti H, *et al.* Modulation of T – cell regulators associated with advanced stage of prostate cancer[J]. *Acta Inform Med*, 2021, 29(3): 182–186
 - 12 Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, *et al.* Circulating insulin – like growth factor – i concentrations and risk of 30 cancers: prospective analyses in UK biobank[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(18): 4014–4021
 - 13 Cicco RL, Watson JC, Bassi DE, *et al.* Correction: simultaneous expression of furin and vascular endothelial growth factor in human oral tongue squamous cell carcinoma progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2673
 - 14 Li W, Xu D, Li F, *et al.* Effects of docetaxel plus degarelix on quality of life and vascular endothelial growth factor in patients with prostate cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 9082501
 - 15 Yu L, Shen N, Shi Y, *et al.* Characterization of cancer – related fibroblasts (CAF) in hepatocellular carcinoma and construction of CAF – based risk signature based on single – cell RNA – seq and bulk RNA – seq data[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1009789
 - 16 Costa A, Kieffer Y, Scholer – Dahirel A, *et al.* Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463–479
 - 17 Shapouri MA, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425–6440
 - 18 Ziani L, Chouaib S, Thiery J. Alteration of the antitumor immune response by cancer – associated fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 414
 - 19 Ansems M, Span PN. The tumor microenvironment and radiotherapy response; a central role for cancer – associated fibroblasts[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2020, 22: 90–97
 - 20 Lo HC, Xu Z, Kim IS, *et al.* Resistance to natural killer cell immunosurveillance confers a selective advantage to polyclonal metastasis[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 709–722
 - 21 Owen KL, Gearing LJ, Zanker DJ, *et al.* Prostate cancer cell – intrinsic interferon signaling regulates dormancy and metastatic outgrowth in bone[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(6): 50162
 - 22 Comito G, Giannoni E, Segura CP, *et al.* Cancer – associated fibroblasts and M2 – polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(19): 2423–2431
 - 23 Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8509–8521
 - 24 Ford K, Hanley CJ, Mellone M, *et al.* NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer – associated fibroblast – mediated CD8 T – cell exclusion from tumors[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(9): 1846–1860
 - 25 Guo Z, Hu X, Lv R, *et al.* Effect of bicalutamide combined with docetaxel on serum PSA and VEGF levels in patients with advanced prostate carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4506350
- (收稿日期: 2023 – 03 – 29)
(修回日期: 2023 – 04 – 03)