

结直肠神经内分泌肿瘤诊断与治疗研究进展

信雪娇¹, 毛红燕², 盛 巍^{1*}

¹山东第一医科大学附属省立医院肿瘤科, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院神经外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月24日

摘 要

结直肠神经内分泌肿瘤(colorectal neuroendocrine neoplasms, CRNENs)是一类具有高度异质性的消化系统肿瘤, 近年来随着内镜筛查的普及、病理诊断技术的进步及疾病认识的不断深入, 其检出率呈逐年上升趋势。然而, 由于不同病理类型CRNENs在生物学行为、转移风险及治疗策略等方面存在显著差异, 其规范化诊疗仍面临诸多挑战。随着研究的不断深入, 世界卫生组织(WHO)分类体系不断完善, 内镜、影像学及病理诊断技术持续优化, 液体活检、多组学分析及人工智能等新技术也不断推动疾病的早期诊断、精准分型及动态监测; 以内镜治疗、外科手术、系统治疗及多学科诊疗(MDT)为核心的综合治疗模式日趋成熟, 生长抑素类似物(SSAs)、肽受体放射性核素治疗(PRRT)、分子靶向治疗及免疫治疗等为晚期患者提供了更多治疗选择。本文系统综述了CRNENs在病理分类、诊断进展、治疗策略及研究热点等方面的最新研究进展, 并结合精准医学、人工智能、液体活检及新型免疫治疗等前沿领域的发展现状, 对当前诊疗面临的挑战及未来研究方向进行了总结与展望, 以期CRNENs精准诊疗体系的优化、临床决策及相关基础与转化研究提供参考。

关键词

结直肠神经内分泌肿瘤, 病理分型, 多学科诊疗, 精准医学, 人工智能

Advances in the Diagnosis and Treatment of Colorectal Neuroendocrine Neoplasms

Xuejiao Xin¹, Hongyan Mao², Wei Sheng^{1*}

¹Department of Oncology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Neurology Department, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 24, 2026

*通讯作者。

文章引用: 信雪娇, 毛红燕, 盛巍. 结直肠神经内分泌肿瘤诊断与治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 2101-2117. DOI: 10.12677/acm.2026.1682999

Abstract

Colorectal neuroendocrine neoplasms (CRNENs) are a heterogeneous group of digestive system tumors. With the widespread use of endoscopic screening, advances in pathological diagnosis, and improved understanding of the disease, the detection rate of CRNENs has increased steadily in recent years. However, substantial differences in biological behavior, metastatic potential, and therapeutic strategies among different pathological subtypes continue to pose significant challenges to standardized clinical management. In recent years, continuous refinement of the World Health Organization (WHO) classification system, together with advances in endoscopic, radiological, and pathological diagnostic techniques, has markedly improved the diagnosis and classification of CRNENs. Emerging technologies, including liquid biopsy, multi-omics analysis, and artificial intelligence, have further promoted early detection, precise molecular classification, and dynamic disease monitoring. Meanwhile, comprehensive treatment strategies centered on endoscopic resection, surgery, systemic therapy, and multidisciplinary team (MDT) management have become increasingly well established. In addition, somatostatin analogues (SSAs), peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), targeted therapy, and immunotherapy have expanded therapeutic options for patients with advanced disease. This review summarizes recent advances in the pathological classification, diagnosis, therapeutic strategies, and emerging research hotspots of CRNENs. Furthermore, it discusses current challenges and future perspectives in precision medicine, artificial intelligence, liquid biopsy, and novel immunotherapeutic approaches, aiming to provide a reference for optimizing precision management and promoting future clinical and translational research in CRNENs.

Keywords

Colorectal Neuroendocrine Neoplasms, Pathological Classification, Multidisciplinary Team, Precision Medicine, Artificial Intelligence

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠神经内分泌肿瘤是一类起源于结直肠黏膜神经内分泌细胞的异质性恶性肿瘤，具有独特的生物学行为和临床特征[1]。WHO 消化系统肿瘤分类标准，神经内分泌肿瘤(NENs)主要包括分化良好的神经内分泌瘤(NETs)、低分化神经内分泌癌(NECs)以及混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(MiNENs)。其中，NETs 多表现为生长缓慢、分化程度较高的局限性病变，而 NECs 及 MiNENs 则具有高度侵袭性，易发生淋巴结及远处转移，预后较差[2]。由于不同亚型在组织学特征、分子机制及临床转归方面存在显著差异，CRNENs 的诊断、分期及治疗策略较普通结直肠癌更为复杂。

随着结肠镜筛查技术的普及、内镜诊断水平的提高以及病理检测技术的发展，结直肠神经内分泌肿瘤的检出率呈逐渐升高趋势[3]。流行病学研究显示，CRNENs 虽然总体发病率较低，但已成为消化系统神经内分泌肿瘤中较常见的类型，其中直肠是最主要的原发部位。多数直肠 NETs 表现为体积较小的低级别肿瘤，早期发现后通过规范化内镜切除可获得较好的长期生存[4]。然而，部分高级别 NETs、NECs 及 MiNENs 具有较强侵袭性，容易早期发生肝脏等远处转移，导致患者预后明显变差[5]。随着疾病检出率增加以及疾病谱的不断变化，如何实现早期精准诊断、合理选择治疗方式以及优化长期随访管理已成

为当前临床关注的重要问题。

随着精准医学的发展, CRNENs 在病理分类、分子分型、内镜治疗、外科手术及系统治疗等方面均取得了显著进展。内镜超声、功能影像学检查以及分子标志物研究提高了疾病诊断和风险评估的准确性; 以肿瘤大小、浸润深度、Ki-67 分级及淋巴血管侵犯为基础的危险分层模式逐渐指导临床治疗决策; 同时, 生长抑素类似物、靶向治疗、肽受体放射性核素治疗及免疫治疗等新型治疗策略为晚期患者提供了更多选择[6]。然而, 由于 CRNENs 发病率较低, 目前相关研究仍以回顾性分析、小样本队列研究及专家共识为主, 部分关键临床问题, 如 10~19 mm 直肠 NETs 的最佳治疗方案、高危病灶局部切除后的进一步处理以及转移性 CRNENs 的精准治疗策略, 仍缺乏统一认识。

因此, 本文通过系统总结近年来结直肠神经内分泌肿瘤在病理分类、诊断方法、治疗策略及预后管理方面的最新研究进展, 旨在为临床医师提供更加全面的诊疗参考, 并为未来 CRNENs 的精准化、个体化治疗研究方向提供思路。

2. 理论背景

2.1. 神经内分泌肿瘤的发生机制

神经内分泌肿瘤是一类具有明显异质性的肿瘤, 主要起源于具有神经内分泌分化特征的细胞, 可发生于全身多个器官, 其中胃肠胰系统(GEP)和肺最为常见[7]。结直肠神经内分泌肿瘤是胃肠胰神经内分泌肿瘤的重要组成部分, 近年来随着内镜筛查技术的发展和病理诊断水平的提高, 其发病率呈持续上升趋势, 已成为消化系统神经内分泌肿瘤研究的热点之一。神经内分泌细胞广泛分布于胃肠道黏膜内, 具有分泌肽类激素及神经递质的功能, 可调节胃肠运动、分泌及局部免疫反应。传统 APUD 理论认为, 神经内分泌细胞来源于弥散神经内分泌系统[8]; 随着单细胞测序及谱系追踪技术的发展, 部分神经内分泌肿瘤被认为可能来源于肠道干细胞或祖细胞, 在遗传因素和肿瘤微环境共同作用下发生异常分化和恶性转化, 这进一步揭示了 CRNENs 发生机制的复杂性和异质性[9]。

随着分子生物学和多组学技术的发展, 人们对 CRNENs 发生发展的分子基础有了进一步认识。最新研究表明, 胃肠胰神经内分泌肿瘤的发生发展涉及多种基因异常及信号转导通路失调, 不同病理亚型具有不同的分子特征[10]。对于分化良好的 NETs, 目前尚未发现具有普遍意义的驱动基因, 其分子改变具有较高异质性; 而 NECs 则常伴有 TP53 和 RB1 基因失活, 并表现出较高的染色体不稳定性。此外, PI3K/AKT/mTOR、Notch 及 Wnt/ β -catenin 等信号通路异常激活并参与肿瘤细胞增殖、凋亡抑制、代谢重编程及血管生成等生物学过程, 此外还涉及细胞周期调控、DNA 损伤修复及表观遗传调控等多个过程, 这为靶向治疗和精准治疗提供了重要理论依据。然而, 目前针对 CRNENs 的特异性分子机制的研究仍相对有限, 其驱动基因谱及肿瘤微环境调控网络尚未完全阐明, 仍需更多基础与转化研究进一步探索。

2.2. WHO 病理分类

近年来, WHO 不断完善神经内分泌肿瘤的病理分类体系, 其中 2019 年 WHO《消化系统肿瘤分类》第 5 版进一步完善了神经内分泌肿瘤的分类体系, 并根据肿瘤分化程度及增殖活性将 NENs 分为神经内分泌瘤、神经内分泌癌以及混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤三大类型见表 1。其中, NETs 属于分化良好的神经内分泌肿瘤, 根据 Ki-67 增殖指数及核分裂象数量进一步分为 G1、G2 及 G3 三级。G1 级肿瘤增殖活性较低, 通常生长缓慢、预后较好; G2 级肿瘤具有一定侵袭性, 淋巴结转移风险明显增加; 而 G3 级 NETs 虽然仍保持较好的组织学分化, 但增殖活性明显升高, 其生物学行为及预后通常介于 G2 NETs 与 NECs 之间。

与 NETs 不同, NECs 属于低分化、高度恶性的神经内分泌肿瘤, 根据细胞形态可进一步分为小细胞

型和大细胞型，两者均属于低分化神经内分泌癌，均具有 Ki-67 指数高、侵袭性强、易发生淋巴结及远处转移等特点，患者总体预后较差[11]。MiNENs 则同时包含神经内分泌和非神经内分泌两种组织学成分，根据 WHO 标准，两种成分均应占肿瘤组织的 30%以上，其生物学行为通常由恶性程度较高的组成部分决定，因此治疗策略较普通 NETs 更为复杂[12] [13]。近几年随着 NETs G3 概念的提出及 MiNENs 诊断标准的不断完善，神经内分泌肿瘤的诊断更加精准，但 NETs G3 与 NECs 之间的鉴别、MiNENs 的分子分型及治疗策略仍是当前研究的热点和难点[14]。

Table 1. The pathological grading system of colorectal neuroendocrine tumors in the WHO Classification of digestive system tumors

表 1. WHO 消化系统肿瘤分类中结直肠神经内分泌肿瘤病理分级体系

类别	分级	核分裂象 (per 10 HPF)	Ki-67 指数 (%)	病理学特点	临床行为
神经内分泌肿瘤(NET)	G1	<2	<3	肿瘤细胞分化良好，核异型性轻，生长缓慢	低度恶性，预后较好
	G2	2~20	3~20	肿瘤细胞分化中等，核异型性轻至中等，生长中等	中度恶性，预后中等
	G3	>20	>20	肿瘤细胞分化差，核异型性明显，生长迅速	高度恶性，预后差
神经内分泌癌(NEC)	小细胞型	>20	>20	小细胞形态，核深染，胞质稀少，常伴广泛坏死	高度恶性，预后极差
	大细胞型	>20	>20	大细胞形态，核异型性明显，常伴坏死	高度恶性，预后极差
混合性神经内分泌 - 非神经内分泌肿瘤(MiNEN)		-	-	同时存在神经内分泌成分($\geq 30\%$)和非神经内分泌成分($\geq 30\%$)	根据高分级成分决定预后

2.3. 临床特点

CRNENs 具有明显的部位差异及临床异质性。其中，直肠是 CRNENs 最常见的发病部位，而结肠 NETs 相对少见，但恶性程度更高，更易发生局部浸润及远处转移[15]。随着结直肠癌筛查项目的普及及内镜检查率的提高，越来越多直径较小、无明显症状的结直肠 NETs 在体检过程中被偶然发现，使疾病早期诊断率明显提高。

由于绝大多数 CRNENs 属于非功能性肿瘤，患者早期通常缺乏特异性临床表现，多数仅表现为腹痛、排便习惯改变、便血、腹泻或体重下降等非特异性消化道症状，部分患者甚至完全无症状，仅在内镜检查时偶然发现[16]。随着肿瘤进展，部分患者可出现肠梗阻、肠穿孔、贫血及肝部疼痛等表现。已有研究表明，肿瘤大小、Ki-67 指数、浸润深度、淋巴血管侵犯及原发部位均是影响 CRNENs 预后的重要危险因素[17]。因此，早期识别高危患者、准确进行危险分层及制定个体化治疗策略，是改善患者长期预后的关键。

3. 研究现状

3.1. 诊断进展

随着内镜技术、医学影像及分子检测技术的发展，CRNENs 的诊断模式逐渐由传统组织病理学诊断向多模态综合评估转变，为疾病早期发现及精准治疗提供了重要保障[18]。在明确 CRNENs 的病理分类、生物学特征及临床特点的基础上，近年来其诊断技术和治疗策略也不断优化，推动了疾病管理模式由经

验性治疗向精准化、个体化诊疗转变。以下将重点介绍 CRNENs 在诊断和治疗方面的最新研究进展。

3.1.1. 内镜检查

内镜检查是 CRNENs 发现、诊断、分期评估及治疗决策的重要手段,也是早期病变检出的主要方式。普通白光肠镜下,CRNENs(尤其是直肠 NETs)多表现为边界清楚、圆形或半球形的黏膜下隆起,表面光滑,颜色多呈淡黄色或灰黄色,病灶表面黏膜通常完整,可伴轻度血管扩张。然而,对于直径较小(尤其 < 10 mm)的病灶,由于体积较小、缺乏特异性内镜表现,部分病例可被误诊为增生性息肉、炎性息肉或其他良性黏膜下病变,甚至在活检后影响后续完整切除,因此仍存在一定漏诊和误诊风险。

近几年,随着图像增强内镜的发展进一步提高了 CRNENs 的检出率。窄带成像(NBI)联合放大内镜可更清晰显示病灶表面微血管结构及表面微结构,有助于明确病灶边界,并提高与其他黏膜下病变的鉴别能力。对于拟行局部切除的病灶,超声内镜(EUS)能够较准确评估肿瘤大小、起源层次、浸润深度以及区域淋巴结情况,是评估内镜治疗可行性和制定治疗策略的重要依据。尤其对于直径 10~19 mm 的直肠 NET 病灶,由于目前不同指南对内镜切除与根治性手术的推荐仍存在差异,EUS 可进一步评估固有肌层侵犯及区域淋巴结转移风险,从而辅助临床进行风险分层和治疗方式选择。但目前其对微小淋巴结转移及黏膜下微浸润的判断仍存在一定局限,未来仍需结合高质量前瞻性研究进一步明确其临床价值[19]。

人工智能(AI)辅助内镜已成为近年来消化内镜领域的重要研究热点[20]。基于深度学习算法构建的计算机辅助诊断系统,AI 辅助内镜可自动识别微小病灶,提取内镜图像特征,并辅助判断病变性质及浸润深度,有助于提高病灶检出率、减少漏诊并改善诊断一致性。目前,AI 技术已在结直肠息肉及早期结直肠癌的内镜诊断中取得较好应用效果,而针对 CRNENs 的研究仍相对有限。未来,随着专病数据库的建立及算法性能的持续优化,AI 辅助内镜有望进一步提升 CRNENs 的早期识别能力,并为风险分层和个体化治疗决策提供支持[21][22]。

总体而言,现代内镜技术已逐步形成普通白光肠镜、图像增强内镜、超声内镜及人工智能辅助诊断相结合的综合评估模式,不仅提高了 CRNENs 早期病变的检出率,也为术前风险评估及个体化治疗策略制定提供了重要依据。

3.1.2. 影像学检查

影像学检查是 CRNENs 诊断、临床分期、治疗决策及疗效评价的重要组成部分,可用于评估肿瘤局部侵犯范围、区域淋巴结转移及远处转移情况。目前常用检查方法包括增强 CT、增强 MRI 及功能影像学检查等,不同技术各具优势,应根据患者病情进行合理选择。

增强 CT 因检查方便、扫描范围广,目前仍是 CRNENs 术前分期及远处转移评估的基础影像学检查,可较好显示原发病灶及肝、肺等常见转移部位,但对于直径较小或局限于黏膜下层的病灶敏感性相对较低。而高分辨率 MRI 具有优异的软组织分辨率,尤其适用于直肠神经内分泌肿瘤的局部分期,可准确判断肿瘤浸润深度、直肠系膜筋膜受累及淋巴结转移情况,并在肝转移灶的检出方面优于 CT [23]。

近几年,功能影像学的发展进一步提升了 CRNENs 的诊断水平。⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 通过检测肿瘤细胞表面生长抑素受体(SSTR)的表达进行显像,对高分化 NETs 具有较高的敏感性和特异性,可用于发现隐匿病灶、评价全身疾病负荷及筛选适合接受 PRRT 的患者[24]。而 ¹⁸F-FDG PET/CT 主要反映肿瘤葡萄糖代谢水平,更适用于 Ki-67 增殖指数较高的 NETs G3 及低分化 NECs 患者,其摄取程度与肿瘤恶性程度及预后密切相关。近年来,双示踪剂 PET/CT (⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 联合 ¹⁸F-FDG PET/CT)在评估不同病理类型的 CRNENs 生物学行为方面受到越来越多关注,其可进一步提高危险分层及预后评估的准确性,为精准分层和个体化治疗提供了新的依据[25]。

综上所述,解剖影像与功能影像相结合的综合评估模式,不仅提高了 CRNENs 的临床分期准确性,

也为治疗方案制定及疗效监测提供了重要支持。

3.1.3. 病理诊断

病理学检查是 CRNENs 确诊的金标准,也是病理分级、危险分层、治疗决策及预后评估的重要依据。随着 WHO 消化系统肿瘤分类标准的不断完善,CRNENs 的病理诊断已由传统组织学观察逐渐发展为组织形态学、免疫组织化学及肿瘤增殖活性综合评估的诊断模式[26]。

目前,突触素(Syn)的敏感性较高,是神经内分泌分化的重要诊断指标;嗜铬粒蛋白 A(CgA)的特异性较高,在高分化 NETs 中表达较强,而在低分化 NECs 中表达相对较弱;CD56 敏感性较高但特异性不足,通常需联合其他神经内分泌标志物综合判断[27]。近年来,核转录因子胰岛素瘤相关蛋白 1 (INSM1)因在神经内分泌肿瘤中具有较高的敏感性和特异性,已成为重要的新型免疫组织化学标志物,尤其在低分化 NECs 的诊断中具有较高应用价值[28]。此外,SATB2 作为结直肠来源相关标志物,主要用于提示肿瘤来源于下消化道,可辅助判断肿瘤原发部位,提高转移性神经内分泌肿瘤的鉴别诊断能力[29]。

Ki-67 增殖指数是目前 CRNENs 病理评估中的重要指标之一,也是 WHO 病理分级的重要依据。根据 WHO 第 5 版《消化系统肿瘤分类》(2019)及后续更新内容,NETs 依据 Ki-67 增殖指数和核分裂象分为 G1、G2 和 G3 三级,并明确区分高分化 NETs G3 与低分化 NECs。由于两者在分子特征、治疗策略及预后方面存在显著差异,因此病理诊断应综合组织学形态、免疫表型及 Ki-67 指数进行全面评估,而不能仅依据增殖指数进行分类。

值得注意的是,MiNENs 是 CRNENs 的重要病理亚型之一。根据 WHO 分类,MiNENs 由神经内分泌和非神经内分泌两种恶性成分组成,且两种成分通常各占肿瘤组织的 30%以上。由于术前活检取材有限,部分病例仅能获取其中一种组织学成分,容易导致漏诊或误诊,因此其诊断需结合充分取材、组织形态学观察及免疫组织化学检测进行综合判断。近几年研究发现,MiNENs 两种组织学成分可能具有共同的克隆起源,并可共享 TP53、KRAS、APC 及 RB1 等驱动基因突变,但其发生发展的分子机制尚未完全阐明,仍需进一步开展相关研究。

综上所述,CRNENs 的病理诊断应综合组织学形态、免疫组织化学表型及 Ki-67 增殖指数及必要时的分子病理检测进行全面评估,对 NETs、NECs 及 MiNENs 等不同病理亚型进行准确分类,为病理分级、危险分层及个体化治疗提供重要依据。

3.1.4. 分子标志物研究

随着精准医学的发展,液体活检及多组学技术为 CRNENs 的早期诊断、精准治疗及疗效监测提供了新的研究方向,也推动了疾病诊疗模式由传统组织病理学向分子水平综合评估逐步发展。液体活检具有无创、可重复检测和动态监测等优势,其中循环肿瘤 DNA(ctDNA)能够反映肿瘤相关基因改变,可用于疾病监测、疗效评价及耐药分析,但由于多数高分化 NETs 肿瘤负荷较低,其临床应用仍受到检测灵敏度的限制[30]。

NETest 作为一种基于外周血多基因表达谱的新型检测技术,在部分研究中显示出较传统 CgA 更高的诊断敏感性及疾病监测价值,但目前尚未广泛应用于临床实践,其临床推广仍需更多前瞻性研究验证[31]。此外,循环 microRNA(miRNA)和外泌体作为新型生物标志物,也因参与肿瘤发生发展、侵袭转移及肿瘤微环境调控而受到广泛关注,部分 miRNA 表达谱及外泌体相关分子已被证实与 CRNENs 的分级、转移及预后密切相关[32]。

近年来,多组学分析技术的发展进一步揭示了 CRNENs 的分子异质性[33]。已有研究表明,高分化胃肠胰 NETs 常见 MEN1、DAXX 及 ATRX 等基因的异常,而低分化 NECs 则更易出现 TP53、RB1 及 KRAS 等基因的改变,这说明 CRNENs 不同病理亚型具有明显不同的分子特征[34]。由于针对 CRNENs

的分子研究相对有限,其特异性驱动基因谱仍有待进一步阐明。这些分子特征不仅有助于深入理解肿瘤发生发展的机制,也为分子分型、疗效预测及靶向治疗提供了理论基础。

总体而言,新型分子标志物丰富了 CRNENs 的诊断体系,为疾病早期筛查、动态监测及精准治疗提供了新的思路。尽管目前多数研究仍处于探索阶段,但随着液体活检及多组学技术的不断发展,其有望成为传统病理诊断的重要补充,进一步推动 CRNENs 的诊治向精准医学时代迈进。

3.2. 治疗进展

准确的诊断和规范化分期是制定治疗方案的基础。随着内镜、影像学及病理诊断技术的发展,CRNENs 能够实现更加精准的危险分层,为治疗方式的选择提供了重要依据。近年来,其治疗理念也已由传统单一外科手术逐渐发展为内镜治疗、外科手术、系统治疗及多学科诊疗(MDT)相结合的综合管理模式。由于不同病理类型、肿瘤大小、分级及分期患者的生物学行为差异较大,CRNENs 的治疗策略应综合考虑病理类型、肿瘤大小、WHO 分级、浸润深度、淋巴结及远处转移情况,并结合患者全身状况制定个体化治疗方案,以最大限度提高治疗效果并改善长期预后[35]。

3.2.1. 内镜治疗

内镜切除是局限性 CRNENs,尤其是直肠 NETs 的重要治疗方式,也是近年研究最为活跃的领域。随着内镜技术的发展,内镜治疗不仅能够实现完整切除,还可获得病理标本,为后续风险分层及治疗决策提供依据。目前常用术式包括内镜黏膜切除术(EMR)、内镜黏膜下剥离术(ESD)及内镜全层切除术(EFTR)。

对于直径 $<10\text{ mm}$ 、局限于黏膜下层且无肌层侵犯或影像学转移证据的 NETs,国内外指南普遍推荐以内镜切除作为首选治疗方案。近年来,多项研究显示,改良 EMR (如 EMR-L、EMR-C)能够获得较高的 R0 切除率。多项 Meta 分析显示,对于 $<10\text{ mm}$ 直肠 NETs,改良 EMR 与 ESD 在 R0 切除率方面相近,但改良 EMR 具有操作时间更短、费用更低及并发症更少等优势,因此目前多数指南优先推荐改良 EMR 作为首选术式[36]。ESD 虽然能够实现整块切除并获得完整切缘,但操作难度较高、手术时间较长,更适用于病灶较大或存在瘢痕、纤维化等情况。对于部分难以完成常规内镜切除或怀疑累及固有肌层的病变,EFTR 可作为一种新的微创治疗选择,但目前临床应用经验仍相对有限[37]。

对于直径 $10\sim19\text{ mm}$ 的病灶,目前最佳治疗策略仍存在争议。目前 ENETS、NCCN 及中国相关指南均认为,该类患者治疗策略应结合 EUS 分期、Ki-67 指数、淋巴血管侵犯及患者个体情况综合决定,目前尚无统一最佳治疗方案。对于直径 $\geq 20\text{ mm}$ 、侵犯固有肌层或伴区域淋巴结转移的患者,则应首选根治性外科手术,而不建议单纯内镜切除。

综上所述,随着临床研究的不断深入和内镜技术的持续发展,CRNENs 内镜治疗已逐渐形成以肿瘤大小、浸润深度及病理危险因素为核心的个体化治疗策略。但对于直径 $10\sim19\text{ mm}$ 直肠 NET 病灶,目前不同指南关于局部切除与根治性手术的推荐仍存在一定差异,其最佳治疗策略尚缺乏高质量随机对照研究支持,仍是当前研究热点[38]。

3.2.2. 外科治疗

外科手术是 CRNENs 重要的根治性治疗手段,尤其适用于存在高危病理因素、侵犯固有肌层、区域淋巴结转移风险较高或局部晚期的患者。近年来,随着腹腔镜及机器人辅助手术的发展,CRNENs 外科治疗逐渐向微创化、精准化方向发展。

对于局限性病灶,可根据肿瘤部位、大小及浸润深度选择局部切除、经肛局部切除(TALE)或经肛微创手术(TAMIS)等保肛术式;对于侵犯固有肌层、肿瘤直径 $\geq 20\text{ mm}$ 、Ki-67 指数较高或存在区域淋巴结

转移风险的患者,国内外指南均推荐行根治性切除并进行规范的区域淋巴结清扫[39]。对于结肠 NETs,由于其恶性程度及淋巴结转移率高于直肠 NETs,多数患者需参照结直肠癌手术原则进行根治性切除。多项回顾性研究及队列研究表明,肿瘤直径 ≥ 1 cm、G2/G3 分级、淋巴血管侵犯及结肠原发等因素均与淋巴结转移密切相关,对于此类患者应采取更加积极的手术策略[40]。

对于 NECs 及 MiNENs 患者,由于肿瘤生物学行为高度侵袭性、早期远处转移发生率较高,单纯手术往往难以显著改善长期预后,因此目前多推荐联合围手术期化疗等综合治疗策略,以提高总体生存获益。

3.2.3. 系统治疗

对于局部晚期、不可切除、复发或转移性 CRNENs,系统治疗是控制疾病进展、改善生活质量及延长患者生存的重要治疗手段。由于 NETs 与 NECs 及 MiNENs 在生物学行为、分子特征及治疗敏感性方面存在显著差异,其系统治疗策略亦有所不同。

(1) 高分化 NETs 的系统治疗

对于晚期高分化 NETs,治疗目标主要为控制肿瘤进展、延长无进展生存期并改善患者生活质量。SSAs 是 SSTR 阳性 NETs 的一线治疗药物,代表药物包括奥曲肽(Octreotide)和兰瑞肽(Lanreotide) [41]。研究证实,两者不仅能够有效控制激素相关症状,还可延缓肿瘤进展,现已成为晚期、高分化且 SSTR 阳性 NETs 的一线基础治疗方案。

随着肿瘤分子机制研究的不断深入,靶向治疗逐渐成为高分化 NETs 系统治疗的重要组成部分。依维莫司(Everolimus)通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥抗肿瘤作用,现已被多个国际指南推荐用于晚期高分化 NETs [42]。舒尼替尼(Sunitinib)主要通过抑制 VEGF 等多种受体酪氨酸激酶发挥抗血管生成作用。目前其主要证据来源于胰腺 NETs,在 CRNENs 中的临床证据仍较有限。另外,我国自主研发的血管靶向药物索凡替尼(Surufatinib)在晚期神经内分泌肿瘤治疗中显示出良好的无进展生存获益,为晚期患者提供了新的治疗选择[43]。

PRRT 是近年来 NETs 治疗领域的重要突破。 ^{177}Lu -DOTATATE 能够与表达生长抑素受体的肿瘤细胞结合,实现精准内照射治疗。研究表明,PRRT 可显著延长晚期 SSTR 阳性 NETs 患者的无进展生存期,并改善生活质量,目前已成为国际指南推荐的重要治疗策略之一[44]。然而,由于部分 CRNENs 患者生长抑素受体表达不足,其适用范围仍受到一定限制。

(2) 低分化 NECs 及 MiNENs 的系统治疗

低分化 NECs 及 MiNENs 恶性程度高、进展迅速,系统治疗仍是晚期患者的重要治疗手段[45]。其中,MiNENs 因兼具神经内分泌和非神经内分泌两种恶性组织学成分,具有显著的生物学异质性,目前尚缺乏统一的治疗规范。临床治疗通常依据恶性程度较高或侵袭性更强的肿瘤成分制定治疗策略。当 NEC 成分占主导时,多参考低分化 NECs 的治疗原则,以含铂方案为基础进行系统治疗;若非神经内分泌成分占优势,则可参照相应组织学类型(如结直肠癌)的治疗方案实施个体化治疗。

依托泊苷联合顺铂(EP 方案)目前仍是低分化 NECs 的一线标准方案。近年来,替莫唑胺联合卡培他滨(CAPTEM 方案)和奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶及亚叶酸钙(FOLFOX 方案)方案亦被用于部分高分化 G3 NETs 或晚期 NECs 患者,并在部分研究中显示出一定抗肿瘤活性,但最佳适用人群及治疗顺序仍有待进一步研究[46]。

随着肿瘤免疫学研究的不断深入,免疫治疗逐渐成为高级别神经内分泌肿瘤的研究热点。PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗高分化 NETs 疗效有限,但在高突变负荷(TMB-H)、微卫星高度不稳定(MSI-H)或低分化 NECs 患者中已有早期临床研究显示一定抗肿瘤活性[47]。目前,免疫治疗联合化疗、抗血管生成药物及双免疫检查点抑制剂(PD-1 + CTLA-4)等联合治疗策略正成为临床研究的重要方向,但缺乏大规模随机

对照研究支持。

总体而言, CRNENs 系统治疗已逐步形成以病理类型为基础的个体化治疗模式。高分化 NETs 逐渐形成由 SSAs、靶向治疗及 PRRT 等多种治疗方式构成组成的综合治疗体系, 而低分化 NECs 及 MiNENs 目前仍以含铂化疗为基础, 并积极探索免疫治疗等新型联合治疗策略。然而, 目前多数循证证据仍来源于胃肠胰神经内分泌肿瘤研究, 针对 CRNENs, 尤其是 NECs 和 MiNENs 的大样本随机对照研究仍较缺乏, 未来仍需进一步开展高质量临床研究。

3.2.4. MDT 模式

由于 CRNENs 在病理类型、生物学行为及治疗策略方面具有显著异质性, 其诊疗过程通常涉及消化内科、胃肠外科、病理科、影像科、核医学科、肿瘤内科、放疗科及内镜中心等多个学科的协作[48]。近年来, 多学科诊疗(MDT)模式逐渐成为国内外指南推荐的重要管理策略。MDT 模式通过整合各学科专业优势, 对患者的病理类型、临床分期、影像学表现、分子特征及全身状况进行综合评估, 从而制定个体化诊疗方案[49]。尤其对于局部晚期、复发转移性 CRNENs 等复杂病例, MDT 模式能够提高治疗规范性, 优化治疗时机, 并提高治疗规范性、优化治疗时机, 并有助于改善患者生存结局及生活质量。

3.2.5. 随访管理

规范化随访是 CRNENs 长期管理的重要组成部分, 其目的在于及时发现局部复发、区域淋巴结转移及远处转移, 并动态评估治疗反应和疾病进展[50]。由于不同病理类型及危险分层患者的复发风险存在明显差异, 目前各指南均推荐根据肿瘤大小、WHO 分级、淋巴血管侵犯、切缘状态及转移情况制定个体化随访方案。

对于直径 < 10 mm、G1 级且 R0 切除的低危患者, 可适当减少随访频率[48]; 而对于肿瘤直径 ≥ 10 mm、G2 及以上、存在淋巴血管侵犯或切缘阳性的患者, 则建议加强长期随访, 并建议根据危险分层联合肠镜、增强 CT、MRI 以及必要时 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 等检查进行动态监测。对于晚期患者, 还可结合 CgA、NETest 等生物标志物及影像学评估治疗反应。随着危险分层理念在 CRNENs 管理中的深入应用, 精准随访逐渐成为临床关注的重点。然而, 目前 ENETS、NCCN 及《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2025 年版)》¹在随访频率、持续时间及影像学检查策略等方面仍存在一定差异, 未来仍需更多高质量循证医学证据, 以进一步优化不同危险分层患者的长期随访方案。

综上所述, 结合现有指南推荐及临床实践, 结直肠神经内分泌肿瘤的诊断、风险分层、治疗选择及随访管理流程可概括为图 1 所示。

4. 研究热点

近年来, 随着精准医学、人工智能及分子生物学技术的快速发展, CRNENs 的研究逐渐由传统的组织病理学诊断向精准分型、智能诊疗及个体化治疗转变。尤其是在分子分型、人工智能辅助诊断、液体活检及新型治疗策略等领域, 近 5 年取得了较大进展, 为 CRNENs 精准诊疗体系的建立提供了新的研究思路。

4.1. 精准医学: 推动个体化治疗策略的发展

精准医学已成为神经内分泌肿瘤研究的重要方向, 其核心理念是根据患者的分子特征、生物学行为及治疗反应制定个体化治疗方案。近年来, 高通量测序、多组学分析及分子分型技术不断揭示 CRNENs 具有生物学异质性, 不同病理类型在基因改变、信号通路异常及肿瘤微环境等方面存在明显差异, 这些分子特征不仅影响肿瘤的侵袭性及预后, 也可能决定患者对靶向治疗、PRRT 及免疫治疗的敏感性[51] [52]。

¹https://www.china-oncology.com/zh/article/doi/10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.01.010/?utm_source=chatgpt.com

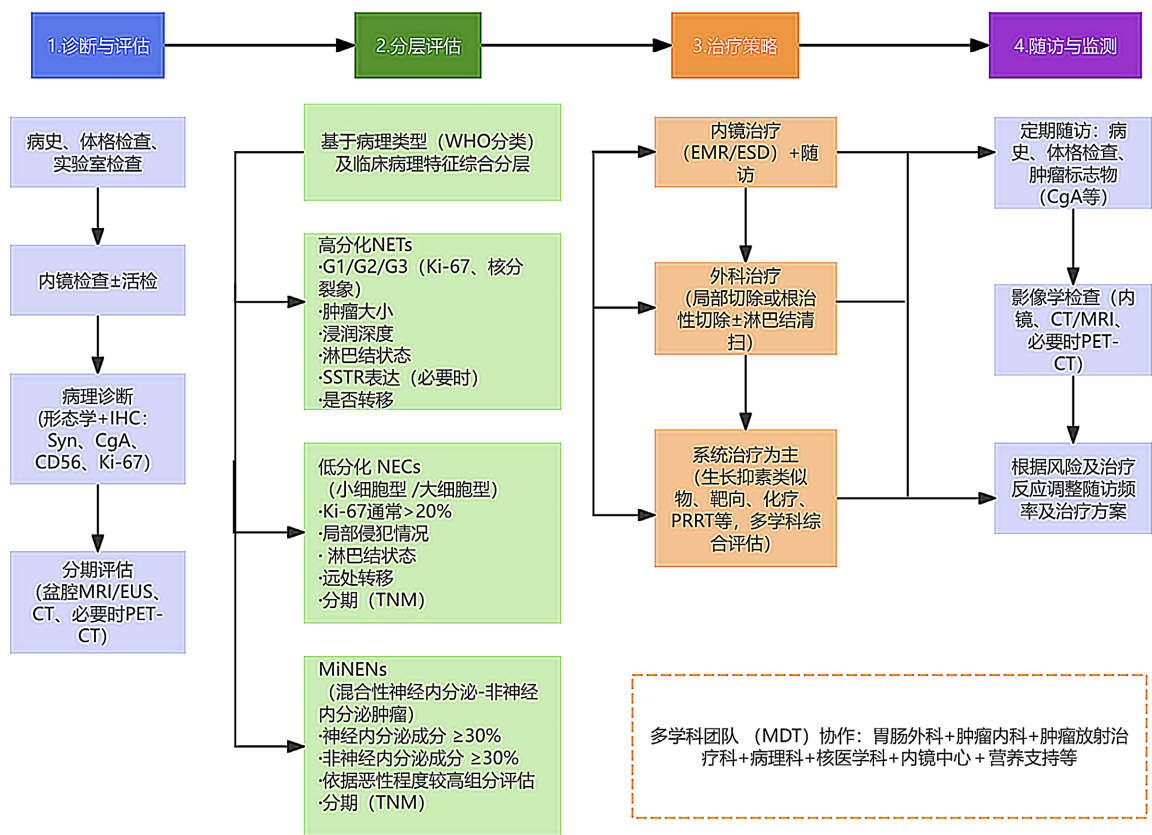


Figure 1. Clinical decision-making pathway for the diagnosis and management of colorectal neuroendocrine neoplasms
图 1. 结直肠神经内分泌肿瘤诊疗决策路径

随着基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多组学技术的发展，研究者能够更加全面地解析 CRNENs 的分子特征，并识别具有不同预后及治疗反应的患者亚群，为危险分层及精准治疗提供新的生物学依据。目前，多组学整合分析已逐渐成为神经内分泌肿瘤基础研究的重要方向，未来有望进一步推动 CRNENs 由传统经验治疗向精准治疗模式转变。

4.2. 人工智能：赋能 CRNENs 精准诊疗

人工智能(AI)近年来已逐渐应用于肿瘤的筛查、辅助诊断及预后预测等多个领域。然而，由于 CRNENs 发病率较低、病理异质性明显，目前 AI 在该领域的研究仍处于探索阶段。相比普通结直肠腺癌，CRNENs 在早期识别、病理分级及危险因素评估等方面面临更多挑战，因此 AI 技术有望为 CRNENs 的精准诊断和个体化治疗提供新的技术支持。

在内镜诊断方面，部分 CRNENs，尤其是直肠神经内分泌瘤，多表现为黏膜下隆起性病变，早期病灶体积较小、缺乏典型形态学特征，常规内镜检查存在一定漏诊风险。同时，病灶大小、表面形态及浸润深度是评估淋巴结转移风险和制定治疗策略的重要依据。AI 辅助内镜系统可通过深度学习算法识别微小异常病灶，并结合黏膜纹理、血管结构等特征对病变性质及浸润深度进行智能分析，从而提高 CRNENs 的早期检出率，并为内镜切除适应证的评估提供辅助依据[53]。

在病理诊断方面，CRNENs 的 WHO 分级主要依赖核分裂象及 Ki-67 增殖指数进行评估，而 Ki-67 计数受取材部位、肿瘤异质性及人工判读等因素的影响，不同病理医师之间可能存在一定的主观差异。数字病理结合 AI 算法可实现 Ki-67 增值指数的自动化定量分析，提高病理分级的一致性和重复性。此外，

针对 CRNENs 中 NET G3、NECs 及 MiNENs 等亚型鉴别困难的问题, AI 有望结合组织形态学特征及免疫组织化学、分子标志物等多维信息, 提高病理分类的准确性, 为制定个体化治疗策略提供辅助依据。

近年来, 影像组学作为 AI 在肿瘤精准诊疗中的重要研究方向, 逐渐受到关注。该技术通过提取 CT、MRI 及 PET/CT 等医学影像中的高维定量特征, 并结合机器学习算法构建预测模型, 可用于评估 CRNENs 肿瘤分级、淋巴结转移和远处转移风险, 并辅助预测患者预后[54]。然而, 目前相关研究多集中于胃肠神经内分泌肿瘤或神经内分泌肿瘤整体队列, 针对 CRNENs 的大样本研究较缺乏, 模型的泛化能力和临床适用性仍有待进一步验证。因此, 未来应加强多中心、大样本临床队列的构建, 结合影像、病理及分子特征等多模态数据, 建立适用于 CRNENs 的人工智能预测模型, 以进一步提高风险评估和临床决策的准确性, 推动其临床转化应用[55]。

4.3. 液体活检: 推动 CRNENs 动态监测与精准分层

由于 CRNENs 具有明显的肿瘤异质性, 尤其是高级别 NECs 及转移性病例, 单次组织活检又难以全面反映肿瘤分子特征及其动态演变过程。因此, 具有无创、可重复检测和动态监测优势的液体活检技术逐渐成为 CRNENs 精准诊疗的重要研究方向。

ctDNA 能够反映肿瘤相关基因改变及克隆演化过程, 在 CRNENs 的分子分型、疗效评价、微小残留病灶监测及耐药机制分析等方面具有较大应用潜力。然而, 部分高分化 CRNENs 肿瘤负荷较低, ctDNA 释放水平有限, 从而导致检测灵敏度不足, 在早期诊断和疾病监测中的临床应用受到一定限制。

循环肿瘤细胞(CTCs)可反映肿瘤细胞进入血液循环及播散转移的能力, 其数量变化与肿瘤负荷、转移风险及患者预后密切相关。对于侵袭性较强的 NECs, CTCs 的动态监测有望为评估疾病进展及疗效监测提供新的生物学指标。但目前 CTCs 检测方法尚未实现标准化, 其检测平台、阳性判定标准及临床应用价值仍需进一步验证。

此外, 外泌体及循环微小 RNA(miRNA)因富含核酸、蛋白质等生物活性分子, 可参与肿瘤细胞间通讯、肿瘤微环境重塑及免疫逃逸等生物学过程, 在 CRNENs 早期诊断、预后评估及治疗反应预测方面展现出良好的应用前景。其中, 外泌体来源的分子有望成为反映 CRNENs 生物学行为的新型液体活检标志物。

随着液体活检技术的发展, 多基因检测技术 NETest 作为神经内分泌肿瘤领域的新型液体活检工具受到广泛关注。与传统的 CgA 相比, NETest 基于多个肿瘤相关基因转录本的综合检测, 能够更全面地反映疾病活动状态, 在疗效评价、疾病监测及复发预警等方面显示出较高的准确性[56]。然而, 目前关于 NETest 在 CRNENs 中的研究相对有限, 其检测阈值、适用人群及临床应用标准尚缺乏统一规范, 仍需更多前瞻性研究加以验证。

综上所述, 液体活检为 CRNENs 的早期诊断、疗效评价、复发监测及精准治疗等方面提供了新的技术路径, 但其临床应用仍面临检测灵敏度不足、检测流程尚未标准化、成本较高以及缺乏大规模循证医学证据等挑战。未来需结合多组学技术和多中心、大样本临床研究, 进一步明确不同液体活检标志物在 CRNENs 不同病理亚型和疾病阶段中的应用价值, 推动液体活检技术向临床规范化应用转化。

4.4. 新型治疗策略: 探索 CRNENs 治疗新方向

近年来, 随着肿瘤免疫治疗和生物技术的发展, 多种新型治疗策略不断涌现, 为晚期神经内分泌肿瘤的治疗提供了新的思路[57]。其中, 部分新型治疗策略已在其他来源的神经内分泌癌中显示出一定的临床疗效, 但其在 CRNENs 中的安全性、有效性及适用人群仍需更多高质量临床研究进一步验证。

抗体偶联药物(ADC)通过单克隆抗体将高效细胞毒药物精准递送至肿瘤细胞, 可提高治疗选择性并减少全身毒性。目前, 针对 TROP2、DLL3 及 CEACAM5 等靶点的 ADC 药物已在小细胞肺癌中开展临

床研究,并取得一定疗效[58]。由于高级别 NECs 与小细胞肺癌具有相似的分子生物学特征,上述治疗策略有望为 CRNENs 提供新的治疗选择。

双特异性抗体能够同时结合肿瘤抗原及免疫细胞,增强机体抗肿瘤免疫反应。目前,DLL3 是高级别神经内分泌癌的重要治疗靶点,DLL3/CD3 双特异性抗体在复发性小细胞肺癌中已显示出一定的抗肿瘤活性,为 NECs 患者的治疗提供了新的研究方向[59]。

CAR-T 细胞治疗作为近年来免疫治疗领域的重要突破,已在血液系统恶性肿瘤中取得显著疗效[60]。但目前尚缺乏针对 CRNENs 的大规模临床研究,针对 SSTR2、CEA 及 DLL3 等靶点的 CAR-T 治疗仍处于临床前研究或早期临床试验阶段,其在 CRNENs 中的安全性及有效性需进一步验证。

此外,溶瘤病毒治疗、肿瘤疫苗及 mRNA 疫苗等新兴治疗策略也逐渐进入神经内分泌肿瘤研究领域[61]。这些新技术有望通过增强抗肿瘤免疫反应,未来与免疫检查点抑制剂、抗血管生成治疗及 PRRT 等联合应用,可能成为提高晚期 CRNENs 治疗效果的重要方向。

综上所述,尽管新型治疗策略仍处于探索阶段,但随着肿瘤分子机制研究的不断深入和临床试验的持续推进,其有望为晚期 CRNENs 患者带来更多有效的治疗选择,并进一步改善患者的生活质量及长期预后。

5. 研究挑战与争议

尽管上述新技术展现出广阔的应用前景,CRNENs 在病理分类、诊断技术及综合治疗等方面也取得了显著进展,但目前多数研究仍处于探索阶段并且高质量循证医学证据不足,距离临床广泛应用尚存在诸多问题和挑战[62]。需要指出的是,NETs 与 NECs 及 MiNENs 在分子特征、生物学行为、临床预后及治疗策略等方面存在显著差异。然而,目前部分研究仍将不同病理类型合并分析,限制了循证证据的针对性,也增加了临床诊疗决策的复杂性。

首先,WHO 病理分类仍存在一定争议。尤其是高分化 NETs G3 与低分化 NECs 虽然均表现为较高的 Ki-67 指数,但两者在分子特征、生物学行为及治疗策略方面存在显著差异,如何进一步完善病理分型标准仍是当前研究的重要方向[63]。

其次,直径 10~19 mm 直肠 NETs 的最佳治疗策略尚未形成统一意见。目前 ENETS、NCCN 及中国相关指南在内镜切除与根治性手术的适应证方面仍存在一定差异,如何根据肿瘤大小、Ki-67 指数、淋巴血管侵犯及影像学表现实现精准风险分层,是未来需要解决的重要问题。

此外,高级别 NECs 及 MiNENs 恶性程度高、进展迅速,但目前相关研究多为回顾性分析或小样本研究,缺乏大规模随机对照试验支持,导致现有治疗策略仍主要借鉴小细胞肺癌的治疗经验,其最佳治疗模式尚未明确。

随着医学研究的不断深入,靶向治疗及免疫治疗虽然为晚期患者提供了新的治疗选择,但总体疗效仍有限,且尚缺乏可靠的疗效预测标志物[64]。不同患者对免疫检查点抑制剂及靶向药物的治疗反应存在差异,其耐药机制及联合治疗策略仍需进一步研究。

最后,CRNENs 随访管理尚未完全标准化。不同指南在随访频率、持续时间及检查项目等方面存在一定差异,未来应进一步加强多中心协作研究,建立统一的危险分层及随访管理体系,并结合液体活检、人工智能及多组学分析等新技术,实现 CRNENs 全程精准管理。

6. 展望

针对当前 CRNENs 诊疗过程中存在的证据不足等临床问题,未来研究应进一步加强基础研究与临床转化研究的深度融合,推动高质量循证医学证据的积累,从而实现更加精准、规范的诊疗模式。建立多

中心、大样本临床数据库及真实世界研究平台，有助于进一步明确不同危险分层患者的最佳治疗策略，并为国际指南的更新提供更高质量的证据支持[65] [66]。

随着人工智能、多组学分析、液体活检及影像组学等新技术的不断成熟，其临床应用将进一步推动 CRNENs 由传统形态学诊断向精准分子诊断和动态监测模式转变，提高疾病早期诊断及风险评估能力[67] [68]。

在治疗方面，ADC 药物、双特异性抗体、CAR-T 细胞治疗、溶瘤病毒及 mRNA 疫苗等新型治疗策略将成为未来研究的重要方向[69]。同时，通过深入探索免疫逃逸机制、耐药机制及肿瘤微环境变化，优化免疫治疗与靶向治疗、PRRT 及化疗等联合治疗模式，以期进一步提高晚期 CRNENs 患者的生存获益。

值得注意的是，未来研究应进一步围绕高分化 NETs 与低分化 NECs/MiNENs 开展分层研究，充分考虑不同病理类型在分子特征、生物学行为及治疗反应方面的差异，建立差异化的循证医学证据体系，为 CRNENs 精准诊疗和个体化治疗策略的制定提供更加可靠的循证医学依据。

此外，加强国际合作，推动高质量随机对照试验和真实世界研究，将有助于建立更加规范、精准的 CRNENs 诊疗体系，为患者提供更加个体化的综合治疗方案。

7. 结论

综上所述，随着内镜技术、影像学检查、病理分型及分子检测技术的不断发展，CRNENs 的诊疗模式取得了显著进展。现有研究表明，CRNENs 具有显著异质性，其诊断、治疗及预后评估需综合考虑肿瘤类型、分化程度、Ki-67 增殖指数、肿瘤大小、浸润深度以及转移情况等因素。对于局限性低危 NETs，规范化内镜治疗已成为主要治疗方式，而高危 NETs 及 NECs 患者则需结合外科手术及系统治疗实施个体化综合治疗。

然而，目前关于 CRNENs 的研究仍存在诸多不足和挑战。首先，由于该疾病发病率较低，现有临床证据主要来源于单中心回顾性研究、小样本队列研究及专家共识，缺乏大规模、多中心、前瞻性随机对照研究。其次，对于部分临床决策中的关键问题仍存在争议，例如 10~19 mm NETs 的最佳治疗方式、局部切除后存在淋巴血管侵犯或切缘阳性患者的进一步处理策略，以及 G2/G3 NETs 与 NECs、MiNENs 之间的治疗界限尚未完全明确。此外，晚期 CRNENs 患者的系统治疗效果仍有限，缺乏有效的预测性生物标志物指导精准治疗，免疫治疗、靶向治疗及联合治疗的临床价值仍需进一步验证。

未来，CRNENs 研究应重点围绕精准诊疗和个体化治疗方向展开。一方面，应建立多中心、大样本的临床数据库，加强长期随访研究，以进一步明确不同危险分层患者的最佳治疗策略；另一方面，应结合基因组学、转录组学、蛋白质组学及人工智能技术，探索新的分子分型体系和预后预测模型，提高疾病早期诊断及风险评估能力。最后，液体活检、ctDNA、影像组学及人工智能辅助诊断等新技术有望成为未来研究热点。在治疗方面，应进一步探索 PRRT、免疫治疗、靶向药物及新型联合治疗方案在晚期 CRNENs 中的应用价值，并寻找能够预测疗效和耐药性的分子标志物。通过多学科协作和转化医学研究的深入开展，未来有望进一步优化 CRNENs 患者的诊疗策略，实现更加精准、高效的疾病管理。

参考文献

- [1] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., et al. (2020) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [2] Rinke, A., Ambrosini, V., Dromain, C., Garcia-Carbonero, R., Haji, A., Koumariannou, A., et al. (2023) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 Guidance Paper for Colorectal Neuroendocrine Tumours. *Journal of Neuroendocrinology*, **35**, e13309. <https://doi.org/10.1111/jne.13309>
- [3] Sekiguchi, M., Matsuda, T. and Saito, Y. (2023) Treatment Strategy and Post-Treatment Management of Colorectal Neuroendocrine Tumor. *DEN Open*, **4**, e254. <https://doi.org/10.1002/deo2.254>

- [4] Frydman, A. and Srirajaskanthan, R. (2024) An Update on the Management of Rectal Neuroendocrine Neoplasms. *Current Treatment Options in Oncology*, **25**, 1461-1470. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01267-4>
- [5] Fu, X., Wang, C., Yu, Y. and Chen, H. (2024) Treatment Indicators and Prognostic Factors in Colorectal Neuroendocrine Neoplasms and Adenocarcinoma with Neuroendocrine Differentiation: A Single Center Retrospective Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **39**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1007/s00384-024-04731-7>
- [6] Panzuto, F., Ramage, J., Pritchard, D.M., van Velthuysen, M.F., Schrader, J., Begum, N., *et al.* (2023) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 Guidance Paper for Gastroduodenal Neuroendocrine Tumours (NETs) G1-G3. *Journal of Neuroendocrinology*, **35**, e13306. <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
- [7] Klöppel, G. (2017) Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visceral Medicine*, **33**, 324-330. <https://doi.org/10.1159/000481390>
- [8] Pearse, A.G. (1977) The Diffuse Neuroendocrine System and the Apud Concept: Related "Endocrine" Peptides in Brain, Intestine, Pituitary, Placenta, and Anuran Cutaneous Glands. *Medical Biology*, **55**, 115-125.
- [9] Fernandes, C.J., Leung, G., Eads, J.R. and Katona, B.W. (2022) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*, **51**, 625-647. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.06.002>
- [10] Rindi, G., Klimstra, D.S., Abedi-Ardekani, B., Asa, S.L., Bosman, F.T., Brambilla, E., *et al.* (2018) A Common Classification Framework for Neuroendocrine Neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) Expert Consensus Proposal. *Modern Pathology*, **31**, 1770-1786. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
- [11] Pellat, A., Cottreau, A.S., Terris, B. and Coriat, R. (2021) Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: What Is New? *Cancers*, **13**, Article 3766. <https://doi.org/10.3390/cancers13153766>
- [12] Jacob, A., Raj, R., Allison, D.B., Soares, H.P. and Chauhan, A. (2022) An Update on the Management of Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms (MiNEN). *Current Treatment Options in Oncology*, **23**, 721-735. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00968-y>
- [13] Uccella, S. and La Rosa, S. (2020) Looking into Digestive Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms: Subtypes, Prognosis, and Predictive Factors. *Histopathology*, **77**, 700-717. <https://doi.org/10.1111/his.14178>
- [14] Rindi, G. and Wiedenmann, B. (2020) Neuroendocrine Neoplasia of the Gastrointestinal Tract Revisited: Towards Precision Medicine. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 590-607. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0391-3>
- [15] Volante, M., Grillo, F., Massa, F., Maletta, F., Mastracci, L., Campora, M., *et al.* (2021) Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix, Colon and Rectum. *Pathologica*, **113**, 19-27. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-230>
- [16] Carvão, J., Dinis-Ribeiro, M., Pimentel-Nunes, P. and Libânio, D. (2021) Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Focused Review and Practical Approach for Gastroenterologists. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*, **28**, 336-348. <https://doi.org/10.1159/000512089>
- [17] Wang, Y., Zhang, Y., Lin, H., Xu, M., Zhou, X., Zhuang, J., *et al.* (2021) Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Rectal Neuroendocrine Tumors: A Recursive Partitioning Analysis Based on Multicenter Data. *Journal of Surgical Oncology*, **124**, 1098-1105. <https://doi.org/10.1002/jso.26615>
- [18] Pavel, M., Öberg, K., Falconi, M., Krenning, E.P., Sundin, A., Perren, A., *et al.* (2020) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **31**, 844-860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
- [19] Gallo, C., Rossi, R.E., Cavalcoli, F., Barbaro, F., Boškoski, I., Invernizzi, P., *et al.* (2022) Rectal Neuroendocrine Tumors: Current Advances in Management, Treatment, and Surveillance. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1123-1138. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i11.1123>
- [20] Nabi, Z., Lakhtakia, S. and Reddy, D.N. (2023) Current Status of the Role of Endoscopy in Evaluation and Management of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Indian Journal of Gastroenterology*, **42**, 158-172. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01362-8>
- [21] Makar, J., Abdelmalak, J., Con, D., Hafeez, B. and Garg, M. (2025) Use of Artificial Intelligence Improves Colonoscopy Performance in Adenoma Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **101**, 68-81.e8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.08.033>
- [22] Ahmad, O.F., Soares, A.S., Mazomenos, E., Brandao, P., Vega, R., Seward, E., *et al.* (2019) Artificial Intelligence and Computer-Aided Diagnosis in Colonoscopy: Current Evidence and Future Directions. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 71-80. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30282-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30282-6)
- [23] Shah, M.H., Goldner, W.S., Benson, A.B., *et al.* (2021) Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 839-868.
- [24] Hope, T.A., Bergsland, E.K., Bozkurt, M.F., Graham, M., Heaney, A.P., Herrmann, K., *et al.* (2018) Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **59**, 66-74.

- <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202275>
- [25] Adnan, A. and Basu, S. (2023) Somatostatin Receptor Targeted PET-CT and Its Role in the Management and Theranostics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Diagnostics*, **13**, Article 2154. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132154>
 - [26] Bellizzi, A.M. (2020) Pathologic Considerations in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **29**, 185-208. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.11.003>
 - [27] Bellizzi, A.M. (2020) Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Neuroendocrine Neoplasms: What Can Brown Do for You? *Human Pathology*, **96**, 8-33. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002>
 - [28] McHugh, K.E., Mukhopadhyay, S., Doxtader, E.E., Lanigan, C. and Allende, D.S. (2020) INSM1 Is a Highly Specific Marker of Neuroendocrine Differentiation in Primary Neoplasms of the Gastrointestinal Tract, Appendix, and Pancreas. *American Journal of Clinical Pathology*, **153**, 811-820. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa014>
 - [29] Bellizzi, A.M. (2020) SATB2 in Neuroendocrine Neoplasms: Strong Expression Is Restricted to Well-Differentiated Tumours of Lower Gastrointestinal Tract Origin and Is Most Frequent in Merkel Cell Carcinoma among Poorly Differentiated Carcinomas. *Histopathology*, **76**, 251-264. <https://doi.org/10.1111/his.13943>
 - [30] Rizzo, F.M. and Meyer, T. (2018) Liquid Biopsies for Neuroendocrine Tumors: Circulating Tumor Cells, DNA, and MicroRNAs. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **47**, 471-483. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.002>
 - [31] Modlin, I.M., Kidd, M., Malczewska, A., Drozdov, I., Bodei, L., Matar, S., *et al.* (2018) The Netest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **47**, 485-504. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.05.002>
 - [32] Malczewska, A., Kidd, M., Matar, S., Kos-Kudla, B. and Modlin, I.M. (2018) A Comprehensive Assessment of the Role of miRNAs as Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, **107**, 73-90. <https://doi.org/10.1159/000487326>
 - [33] Kawasaki, K., Rekhman, N., Quintanal-Villalonga, Á. and Rudin, C.M. (2023) Neuroendocrine Neoplasms of the Lung and Gastrointestinal System: Convergent Biology and a Path to Better Therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 16-32. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00696-0>
 - [34] Elvebakken, H., Perren, A., Scoazec, J.Y., Tang, L.H., Federspiel, B., Klimstra, D.S., *et al.* (2021) A Consensus-Developed Morphological Re-Evaluation of 196 High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms and Its Clinical Correlations. *Neuroendocrinology*, **111**, 883-894. <https://doi.org/10.1159/000511905>
 - [35] Ramage, J.K., De Herder, W.W., Delle Fave, G., Ferolla, P., Ferone, D., Ito, T., *et al.* (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, **103**, 139-143. <https://doi.org/10.1159/000443166>
 - [36] Zhou, C., Zhang, F. and We, Y. (2023) Efficacy of Endoscopic Mucosal Resection versus Endoscopic Submucosal Dissection for Rectal Neuroendocrine Tumors ≤ 10 Mm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Saudi Medicine*, **43**, 179-195. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2023.179>
 - [37] Schmidt, A., Beyna, T., Schumacher, B., Meining, A., Richter-Schrag, H., Messmann, H., *et al.* (2018) Colonoscopic Full-Thickness Resection Using an Over-the-Scope Device: A Prospective Multicentre Study in Various Indications. *Gut*, **67**, 1280-1289. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313677>
 - [38] Hong, S.M. and Baek, D.H. (2022) Endoscopic Treatment for Rectal Neuroendocrine Tumor: Which Method Is Better? *Clinical Endoscopy*, **55**, 496-506. <https://doi.org/10.5946/ce.2022.115>
 - [39] de Mestier, L., Lorenzo, D., Fine, C., Cros, J., Hentic, O., Walter, T., *et al.* (2019) Endoscopic, Transanal, Laparoscopic, and Transabdominal Management of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **33**, Article 101293. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101293>
 - [40] Raj, N. (2023) Lymph Node Metastasis, Radical Surgery, and Prognosis in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Rectum. *Annals of Surgical Oncology*, **30**, 3885-3886. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13421-7>
 - [41] Caplin, M.E., Pavel, M., Ćwikła, J.B., Phan, A.T., Raderer, M., Sedláčková, E., *et al.* (2014) Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, **371**, 224-233. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1316158>
 - [42] Yao, J.C., Fazio, N., Singh, S., Buzzoni, R., Carnaghi, C., Wolin, E., *et al.* (2016) Everolimus for the Treatment of Advanced, Non-Functional Neuroendocrine Tumours of the Lung or Gastrointestinal Tract (RADIANT-4): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet*, **387**, 968-977. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00817-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00817-x)
 - [43] Xu, J., Shen, L., Zhou, Z., Li, J., Bai, C., Chi, Y., *et al.* (2020) Surufatinib in Advanced Extrapaneatic Neuroendocrine Tumours (SANET-Ep): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 1500-1512. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30496-4)

- [44] Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., *et al.* (2017) Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, **376**, 125-135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607427>
- [45] Dasari, A., Mehta, K., Byers, L.A., Sorbye, H. and Yao, J.C. (2018) Comparative Study of Lung and Extrapulmonary Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas: A SEER Database Analysis of 162,983 Cases. *Cancer*, **124**, 807-815. <https://doi.org/10.1002/cncr.31124>
- [46] Thomas, K., Voros, B.A., Meadows-Taylor, M., Smeltzer, M.P., Griffin, R., Boudreaux, J.P., *et al.* (2020) Outcomes of Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs). *Cancers*, **12**, Article 206. <https://doi.org/10.3390/cancers12010206>
- [47] Patel, S.P., Othus, M., Chae, Y.K., Giles, F.J., Hansel, D.E., Singh, P.P., *et al.* (2020) A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2290-2296. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3356>
- [48] Ma, X., Wang, L., Wang, L., Long, T. and Xu, Z. (2023) Endoscopic Treatment and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors Less than 10 Mm in Diameter. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **15**, 19-31. <https://doi.org/10.4253/wjge.v15.i2.19>
- [49] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., *et al.* (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, **3**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- [50] Singh, S., Moody, L., Chan, D.L., Metz, D.C., Strosberg, J., Asmis, T., *et al.* (2018) Follow-Up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncology*, **4**, 1597-1604. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2428>
- [51] Asa, S.L., La Rosa, S., Basturk, O., Adsay, V., Minnetti, M. and Grossman, A.B. (2021) Molecular Pathology of Well-Differentiated Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Pathology*, **32**, 169-191. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09662-5>
- [52] Dorman, K., Auernhammer, C.J., Spitzweg, C., Schmidmaier, R., Nölting, S., Kroiss, M., *et al.* (2025) Precision Oncology in Rare Endocrine and Neuroendocrine Neoplasms: Experiences and Challenges of the Cccmunichlm Molecular Tumor Board. *Targeted Oncology*, **20**, 715-724. <https://doi.org/10.1007/s11523-025-01152-6>
- [53] Lui, T.K.L., Guo, C. and Leung, W.K. (2020) Accuracy of Artificial Intelligence on Histology Prediction and Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **92**, 11-22.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.02.033>
- [54] Lambin, P., Leijenaar, R.T.H., Deist, T.M., Peerlings, J., de Jong, E.E.C., van Timmeren, J., *et al.* (2017) Radiomics: The Bridge between Medical Imaging and Personalized Medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 749-762. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>
- [55] Mello-Thoms, C. and Mello, C.A.B. (2023) Clinical Applications of Artificial Intelligence in Radiology. *The British Journal of Radiology*, **96**, Article 20221031. <https://doi.org/10.1259/bjr.20221031>
- [56] Malczewska, A., Kos-Kudła, B., Kidd, M., Drozdov, I., Bodei, L., Matar, S., *et al.* (2020) The Clinical Applications of a Multigene Liquid Biopsy (NETest) in Neuroendocrine Tumors. *Advances in Medical Sciences*, **65**, 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.10.002>
- [57] Hernandez-Felix, J.H., Meneses-Medina, M.I., Riechmann, R., Strosberg, J., Garcia-Carbonero, R. and Rivero, J.D. (2025) Emerging Diagnostics and Therapies in Neuroendocrine Neoplasms: A Critical Review. *Cancers*, **17**, Article 3632. <https://doi.org/10.3390/cancers17223632>
- [58] Yao, J., Bergsland, E., Aggarwal, R., Aparicio, A., Beltran, H., Crabtree, J.S., *et al.* (2022) DLL3 as an Emerging Target for the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms. *The Oncologist*, **27**, 940-951. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac161>
- [59] Ahn, M., Cho, B.C., Felip, E., Korantzis, I., Ohashi, K., Majem, M., *et al.* (2023) Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2063-2075. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2307980>
- [60] Marofi, F., Motavalli, R., Safonov, V.A., Thangavelu, L., Yumashev, A.V., Alexander, M., *et al.* (2021) CAR T Cells in Solid Tumors: Challenges and Opportunities. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02128-1>
- [61] Ribas, A., Dummer, R., Puzanov, I., VanderWalde, A., Andtbacka, R.H.I., Michielin, O., *et al.* (2018) Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-Pd-1 Immunotherapy. *Cell*, **174**, 1031-1032. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.035>
- [62] Sorbye, H., Grande, E., Pavel, M., Tesselaar, M., Fazio, N., Reed, N.S., *et al.* (2023) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 Guidance Paper for Digestive Neuroendocrine Carcinoma. *Journal of Neuroendocrinology*, **35**, e13249. <https://doi.org/10.1111/jne.13249>

-
- [63] Sorbye, H., Baudin, E., Borbath, I., Caplin, M., Chen, J., Cwikla, J.B., *et al.* (2019) Unmet Needs in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology*, **108**, 54-62. <https://doi.org/10.1159/000493318>
- [64] Popa Ilie, I.R. and Georgescu, C.E. (2023) Immunotherapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Neuroendocrinology*, **113**, 262-278. <https://doi.org/10.1159/000518106>
- [65] Pich, O., Bailey, C., Watkins, T.B.K., Zaccaria, S., Jamal-Hanjani, M. and Swanton, C. (2022) The Translational Challenges of Precision Oncology. *Cancer Cell*, **40**, 458-478. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.002>
- [66] Prisciandaro, M., Antista, M., Raimondi, A., Corti, F., Morano, F., Centonze, G., *et al.* (2022) Biomarker Landscape in Neuroendocrine Tumors with High-Grade Features: Current Knowledge and Future Perspective. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 780716. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.780716>
- [67] Bera, K., Schalper, K.A., Rimm, D.L., Velcheti, V. and Madabhushi, A. (2019) Artificial Intelligence in Digital Pathology—New Tools for Diagnosis and Precision Oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 703-715. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y>
- [68] Wan, J.C.M., Massie, C., Garcia-Corbacho, J., Mouliere, F., Brenton, J.D., Caldas, C., *et al.* (2017) Liquid Biopsies Come of Age: Towards Implementation of Circulating Tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 223-238. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.7>
- [69] Marin-Acevedo, J.A., Dholaria, B., Soyano, A.E., Knutson, K.L., Chumsri, S. and Lou, Y. (2018) Next Generation of Immune Checkpoint Therapy in Cancer: New Developments and Challenges. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8>