

종 설(Review)

직장 신경내분비종양의 진단과 치료

단국대학교 의과대학 내과학교실

신 현 덕

Diagnosis and Treatment of Rectal Neuroendocrine Tumor

Hyun Deok Shin

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Rectal neuroendocrine tumors (NETs) are not uncommon. Recently, the incidence of rectal NETs has increased markedly due to the widespread use of screening colonoscopy. Most rectal NETs detected incidentally are asymptomatic and at an early stage at diagnosis. Typical NETs < 10 mm in size and confined to the submucosal layer can be resected completely using various endoscopic treatments. These NETs have a good prognosis. However, not all NETs necessarily have good prognoses; those > 10 mm in size, with ulceration or depression, muscularis invasion seen on endoscopic ultrasonography (EUS), lymphovascular invasion, or a high mitotic index histologically are associated with metastasis. Generally, NETs < 10 mm can be treated endoscopically, while those > 20 mm should be resected surgically. The treatment of NETs between 10 and 20 mm is controversial. For these, it is necessary to choose an effective, safe primary resection method to ensure complete resection and to perform a careful histological examination of the resected tissue. (Korean J Med 2014;87:415-423)

Keywords: Rectum; Neuroendocrine tumor; Endoscopic treatment; Prognosis

서 론

직장 신경내분비종양(rectal neuroendocrine tumors, NETs)은 흔히 카르시노이드종양(carcinoid tumor)이란 명칭으로 알려져 있다. 1867년에 처음 보고되었으며[1], 1888년 Lubarsh에 의해서 회장에 존재하는 다발성 카르시노이드종양의 병리학적 현미경 소견이 기술된 이후[2], 간 전이가 있는 회장의 카르시노이드종양 환자에서 발생한 카르시노이드 증후군(carcinoid syndrome)이 보고되었다. 1907년 Oberndorfer에 의해서 보통의 선암보다는 양성의 임상 경과를 갖는 의미

로 'karzinoid' (carcinoma-like)라는 명칭이 처음 붙여졌다[3]. 1914년, Gosset과 Masson은 카르시노이드종양이 내분비계 종양임을 발견하였으며[4], 2000년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 카르시노이드종양 대신 신경내분비종양을 사용할 것을 제안하였으며[5] 근래에 개정된 가이드라인들에서는 이를 신경내분비종양으로 명명하도록 제안하였다[6-8]. 직장 NETs는 최근에는 Table 1과 같이 분류된다[8]. 그러나 여전히 카르시노이드종양이란 명칭은 임상에서 흔히 사용되고 있다.

대부분의 직장 NETs는 크기가 10 mm 미만으로 쉽게 내

Correspondence to Hyun Deok Shin, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-714, Korea
Tel: +82-41-550-3828, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: emedicals@hanmail.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Nomenclature for NETs of the hindgut [8]

Grade	Traditional	ENETS/WHO
Low grade	Carcinoid tumor	Neuroendocrine tumor, grade 1 (G1)
Intermediate grade	Carcinoid tumor	Neuroendocrine tumor, grade 2 (G2)
High grade	Small-cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3 (G3), small-cell carcinoma
	Large-cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3 (G3), large-cell carcinoma

NETs, rectal neuroendocrine tumors; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; WHO, World Health Organization.

시경 치료로 제거되며 선암에 비해 매우 천천히 자라고 양성 경과를 보여 예후가 좋지만, 2010년 WHO와 AJCC (American Joint Cancer Commission)에서는 명백히 악성 종양으로 분류하고 있으며 침습적으로 진행하여 다른 장기로 전이될 수 있음에 유의하여야 한다[9,10].

최근 직장 NETs의 발생빈도는 다른 장기에서보다 크게 증가하고 있으며[11,12], 이는 검진 대장내시경의 증가, 내시경 광학 기술의 발전에 의한 발견율의 향상과 임상적 관심의 증가에 의한 것으로 생각된다[13]. 이 글에서는 최근 증가하고 있는 직장 NETs의 진단과 치료에 대해서 요약하고자 한다.

역 학

NETs는 서구의 경우, 위장관에서 가장 흔히 발견되며(67%), 소장(25%), 직장(14%), 충수돌기(12%)의 빈도로 발견된다[14]. 직장 NETs의 연간 발생률은 1973년 10만명당 0.2명에서 2004년에는 0.86명으로 약 4배 정도 증가하였으며[15], 모든 위장관 NETs의 27%, 모든 NETs의 16%를 직장 NETs가 차지한다고 보고하고 있다[8]. 직장 NETs는 다른 장기와는 달리 백인에 비해 흑인과 아시아인에게서 보다 높은 비율로 발생한다[16].

서양과 달리 일본과 우리나라에서는 직장 NETs가 가장 흔한 호발부위로 약 50%를 차지한다[17,18]. 국내 연구에서 직장 NETs 최근 10년 사이에 급격히 증가하여 2000년에 비해 2009년에는 9배 이상 발생하였고, 남녀 비율은 1.1:1이며 평균 진단 연령은 56세였다[18].

진 단

직장 NETs의 약 50%는 증상이 없는 초기 단계에서 대장 내시경 검사 도중 우연히 발견된다. 진행된 상태에서는 하복



Figure 1. This shows solitary, sessile and smooth subepithelial lesion with yellowish colored normal mucosa.

부 불편감, 변비, 직장 출혈, 배변습관의 변화, 직장 통증, 항문소양증과 같은 증상이 나타날 수 있다.

NETs는 병리조직학적 검사를 통해서 확진된다. 그러나 내시경적으로 전형적인 소견이 관찰되면 병리 검사 없이도 90% 이상에서 진단할 수 있다[19]. 전형적인 내시경 소견은 표면 점막은 대부분 정상이고 경계가 매끄럽고 약간 융기된 무경성의 상피하 병변으로 노란 색조 변화가 관찰된다(Fig. 1). 대부분 단독으로 발견되는 경우가 대부분이나 드물게 다발성으로 발생하는 경우도 있어 주의 깊은 관찰이 필요하다. 내시경 검사에서 전형적인 소견이 관찰되면 조직 검사는 시행하지 않는 것이 바람직하다. 조직 검사는 반흔을 유발하며 이로 인해 병변의 경계가 불분명해지고 섬유화로 인해 내시경적 완전 절제가 방해될 수 있다[19,20]. 내시경적으로 반유경성(semipedunculated), 점막 발적, 함요, 궤양과 같은 비전형적인 소견이 관찰될 경우에는 전형적인 내시경 소견에 비해

병변이 보다 크고 림프절 전이 및 타장기 전이의 위험이 높을 수 있으므로 보다 세심한 관찰 및 치료 전 검사가 필요하다[21,22].

병리학적 확진 및 감별진단을 위해서는 chromogranin과 synaptophysin에 대한 면역화학염색이 필요하다. serum chromogranin, serotonin, glucagon, gastrin, urinary 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA), synaptophysin과 같은 생화학적 검사는 1 cm 미만의 작은 직장 NETs의 진단 및 치료에 도움이 되지 않는다. 그러나 진행성 병변으로 림프절 전이나 다른 장기에 전이가 의심되거나 발생한 경우에는 빈도는 낮으나 카르시노이드 증후군 여부를 확인하기 위해 위와 같은 생화학적 검사가 필요할 수 있다.

직장 NETs가 고유근층을 침범한 경우에는 림프절 침범 및 타장기 전이의 가능성이 높고 예후가 나빠 치료 전에 내시경 초음파(endoscopic ultrasonography, EUS)를 통한 침윤도에 대한 평가가 반드시 필요하다[23]. EUS는 직장 NETs의 크기, 심달도 및 림프절 전이 여부를 평가하는 데 유용하며 정확도가 높아 병변의 추후 치료 방침을 결정하는 데 매우 유용하다[23-30]. 골반 자기공명촬영(pelvic MRI) 또는 복부 전산화촬영(abdominopelvic CT)은 병변의 크기가 10 mm를 넘을 경우 전이 여부를 확인하기 위해 시행하도록 권고된다[26]. 병변의 크기가 20 mm를 넘어서는 병변의 경우에는 octreotide scintigraphy가 시행되어야 한다[26].

대장내시경을 통해 직장 NETs가 발견된 경우 EUS는 치료 전에 시행하는 것이 치료방침의 결정에 크게 도움이 되며, 크기에 따라 pelvic MRI, abdominopelvic CT 또는 octreotide scintigraphy는 상황에 맞게 시행되어야 한다.

예후인자

직장 NETs의 병기(TNM stage)는 가장 중요한 예후인자이다[10,25,30]. 5년 생존율은 국소질환인 I/II/IIIa기에는 94-100%, 림프절 양성인 IIIb기에는 54-74%, 타 장기 전이가 있는 IV기에서는 15-37% 정도이다[27]. 미국과 유럽의 직장 NETs에 대한 병기는 각각 표 2와 3과 같다[31,32].

전이 위험인자는 우선 종양의 크기가 매우 중요하며 크기에 따라 전이 위험이 증가하여 직경이 < 10 mm, 10-19 mm, ≥ 20 mm에 따라 각각 0-10%, 4-30%, 57-80%이며, 형태학적으로는 꺾양이나 함요, 발적 같은 비전형적인 소견이 관찰될

때, 환자가 고령일 경우(≥ 60세), 병리학적으로 고유근층 침범, 림프혈관 침범 또는 신경주위 침범이 있거나 높은 유사분열지수 및 Ki-67 index를 보일 경우 전이의 위험이 높다[16,22,23,26,27,33-44]. 유사분열지수 및 Ki-67 index 같은 병리학적 등급은 표 4와 같이 분류한다[8]. 전이 위험인자가 없는 환자는 림프절 전이나 다른 장기로의 전이가 없으면 3년 생존율이 100%이다[30].

치 료

직장 NETs의 치료는 근치적 절제이다. 대부분의 직장 NETs는 성장이 느리고 양성경과를 따르지만 국소 전이 및 원격 전이의 위험이 있고, 전이가 발생하면 생존율이 감소하므로 완전절제가 필요하다[26].

대부분의 직장 NETs는 크기가 작고(< 10 mm), 점막하층에 한정되어 있는 국소 병변으로 발견된다. 치료 방침은 직장 NETs의 크기에 의해 결정되는데 크기가 작고(< 1-2 cm) 점막하층 이내에 위치하는 한정된 병변인 경우 전이의 가능성이 낮아 내시경적 절제와 같은 국소 절제 치료의 좋은 적응증이 된다. 이와 같은 NETs의 내시경적 치료에는 여러 가지 방법들이 보고되고 있으며 전통적인 용종절제술(conventional polypectomy), 내시경적 점막 절제술(endoscopic mucosal resection, EMR), cap을 이용한 내시경적 점막 절제술(cap-assisted EMR, EMR-C or aspiration lumpectomy), ligating device를 이용한 내시경적 점막하 절제술(endoscopic submucosal resection with ligating device, ESMR-L), 내시경적 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD), 경항문적 내시경 미세수술(transanal endoscopic microsurgery, TEM)과 같은 방법들이 이에 포함된다. 그러나 전향적 대조 연구가 부족하여 이와 같은 작은 직장 NETs의 내시경적 치료 방법에 있어 지속적으로 논쟁이 되어 왔으며 이들 중 어느 하나가 표준화된 치료로 인정되고 있지는 않으나, 최근에 이에 대한 많은 데이터들이 발표되고 있다.

일반적으로 직장 NETs는 위장관 어디에나 존재하는 장크롬친화성세포(enterochromaffin cell, EC cell)에서 기원하며 이들 세포는 상피층의 가장 깊은 곳에 위치하고 있어 점막 고유판을 쉽게 뚫고 점막하층으로 침윤하기 때문에 일반적인 대장 용종에 적용되는 전통적인 용종절제술[20,45]이나 EMR [28,45-47]은 충분한 완전 절제면을 얻지 못하며 절제

면에 압착손상을 받아 적절한 병리학적 평가에 어려움이 있는 경우들이 있다. 따라서 종종 NETs의 불완전 절제에 의해 추가적인 수술적 치료가 필요한 경우가 발생한다. 보다 완전한 절제면을 얻기 위하여 EMR-C [20,46-50], ESMR-L [20,50-57] 또는 ESD [20,24,47,58-62]를 이용하여 더 깊은 부분까지 완전 절제할 수 있게 되었다. ESMR-L과 ESD는 가장 효과적인 방법으로 각각의 완전 절제율은 94.8%, 89.6%로 완전 절제율이 59.1%와 72.4%인 전통적인 용종절제술/EMR과 EMR-C 방법에 비하여 월등히 높다. 그러나 이들 두 가지 방법은 단지 세 개의 연구에서만 비교되었다[57-59]. 또한, ESD는 다른 내시경 치료법들에 비해 보다 많은 경험, 숙련된 기술, 더 많은 시간이 필요하며 근본적으로 보다 높은 천공의 위험을 가지고 있음을 유념하여야 한다. 현재까지의 연구들은 ESMR-L과 ESD가 전통적인 용종절제술이나 EMR에 비해 더 높은 완전 절제율을 보고하고 있다. 그러나 ESMR-L이 절제에 걸리는 시간이 ESD에 비해 짧으며, 치료 기법이

더욱 단순하며 천공과 같은 합병증의 빈도가 ESD에 비해 낮아 1 cm 미만의 직장 NETs에 대한 치료로 일반적으로 선호되는 방법이다. 경항문 내시경 미세수술은 항문피부선에서 20 cm 상방까지 대장벽 전층의 절제가 가능한 기법으로 전통적인 경항문 절제술(transanal excision, TAE)에 비해 중부 및 상부 직장에서 병변의 치료에 보다 유리하다[63]. TEM은 TAE에 비해 시야 확보가 용이하며 완전 절제율이 높아 재발률이 낮다[64]. TEM은 불완전 용종절제술 후 남은 직장 NETs에 대한 구제 치료로 매우 높은 완전 절제율을 보고하였다[65,66].

내시경적 치료법에 대하여 정리하면 일반적으로 1 cm 미만의 점막하층 이내에 한정된 림프절 침범의 위험이 낮은 직장 NETs에 대하여 적응되며 전통적인 용종절제술이나 EMR에 비해 EMR-C, ESMR-L, ESD가 완전 절제율이 높으며 이들 중 특히 ESMR-L과 ESD가 매우 우수한 결과들을 보이고 있으며 더 짧은 치료 시간, 치료 기술의 간편성, 합병증의 빈도가 낮음을 고려할 때 ESMR-L을 보다 고려할 수 있을 것이다.

Table 2. NANETS tumors and stage guidelines [31]

TNM staging			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size 2 cm or less		
T1a	Tumor size < 1 cm in greatest dimension		
T1b	Tumor size 1-2 cm in greatest dimension		
T2	Tumor invades muscularis propria or size > 2 cm with invasion of lamina propria or submucosa		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues		
T4	Tumor invades peritoneum or other organs; for any T, add (m) for multiple tumors		
No	No nodal involvement		
N1	Nodal involvement		
M0	No metastatic disease		
M1	Metastatic disease		
Tumor staging			
Stage	T stage	N stage	M stage
I	T1a or T1b	N0	M0
II A	T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T4	N0	M0
III B	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

NANETS, North American Neuroendocrine Tumor society.

Table 3. ENETS tumors and stage guidelines [32]

TNM staging			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Tumor invades mucosa or submucosa		
T1a	Size < 1 cm		
T1b	Size 1-2 cm		
T2	Tumor invades muscularis propria or size > 2 cm		
T3	Tumor invades subserosa/pericolic/pericolic fat		
T4	Tumor directly invades other organs/structures and/or perorated visceral peritoneum		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Tumor staging			
Stage	T stage	N stage	M stage
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
II A	T2	N0	M0
II B	T3	N0	M0
III A	T4	N0	M0
III B	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society.

10-19 mm 크기의 직장 NETs에 대해서는 적절한 치료법에 대한 합의에 도달한 것이 없다. 그러나 10 mm 미만의 NETs에 비해 더 나쁜 예후와 더 높은 원격 전이 위험을 보이고 있다[33,35,37,44]. 림프절 침범의 위험도는 26-40%에 이르며 고유근층을 침범한 경우에는 54%까지 보고하고 있다[33,35,37,44]. 치료법으로는 내시경적 국소 절제, TAE, TEM

또는 근치적 직장 절제술을 고려할 수 있다[8,26]. 종양의 크기가 15 mm 미만이고 EUS상에서 고유근층의 침범이 없는 경우에 10 mm 미만의 종양에서와 같이 내시경적으로 치료될 수 있다[30,60,67,68]. 그러나 병리학적 검사에서 림프혈관 침범 소견이 있거나 G3와 같은 나쁜 병리학적 등급 소견이 보이는 경우 추가적인 수술적 치료가 필요할 수 있다. 15 mm를 넘는 경우 또는 크기에 관계없이 EUS상 고유근층의 침범이 있는 경우 주변 림프절을 포함한 근치적 절제술이 고려되어야 하며 TEM을 포함한 경향문 절제술도 대안이 될 수 있으나 경향문 절제술의 경우 주변 림프절에 대한 치료에는 제한이 있다.

크기가 20 mm 이상인 직장 NETs의 경우 전이가 있거나 추적관찰 중 전이가 발생할 위험이 57%에서 80%에 이른다[33,36,44]. 이들 종양은 일반적으로 직장암과 같은 근치적 절제 및 총 직장간막 절제술이 이루어져야 한다[8,26].

Table 4. ENETS/AJCC grading systems for neuroendocrine tumors [8]

Grade	Mitotic count (/10HPF)	Ki-67 index (%)
Low grade (G1)	< 2	≤ 2
Intermediate grade (G2)	2-20	3-20
High grade (G3)	20	20

AJCC, American Joint Cancer Commission; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; HPF, high power field.

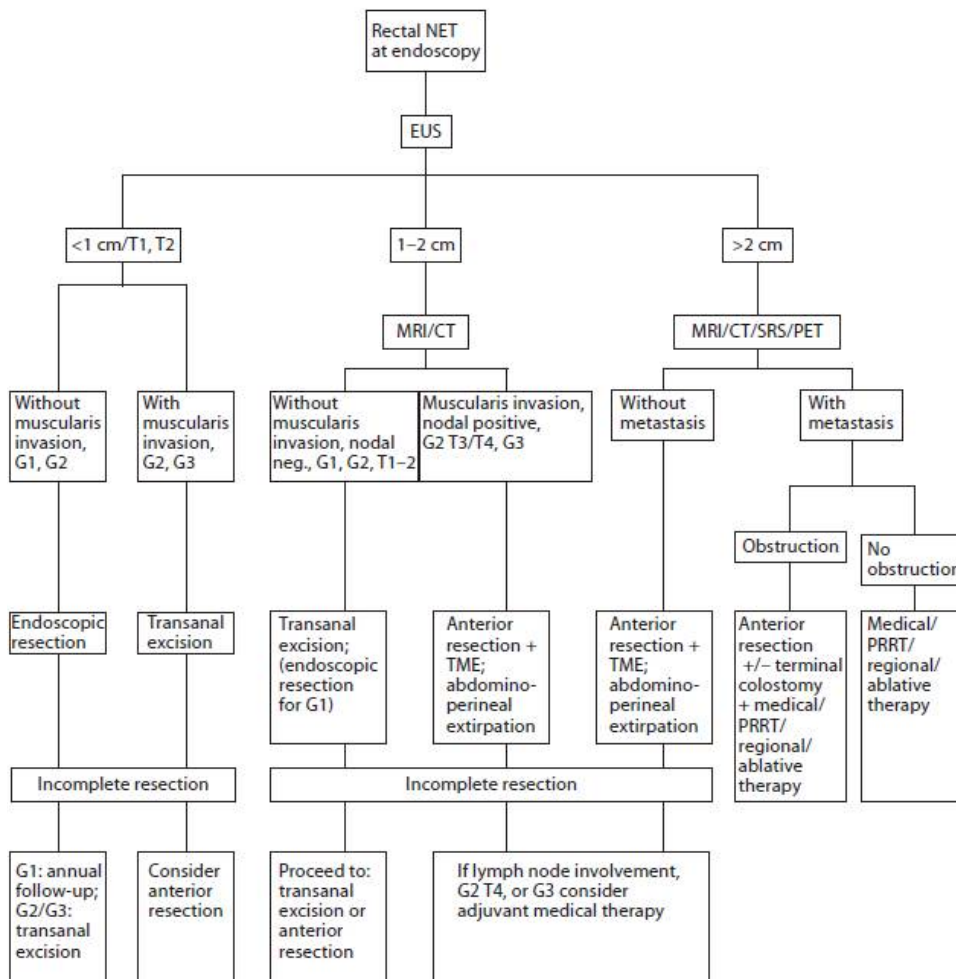


Figure 2. Treatment algorithm for rectal NETs [26]. MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; SRS, somatostatin-receptor scintigraphy; PET, positron emission tomography; TME, total mesorectal excision; PRRT, peptide-receptor radiotargeted radiotherapy.

내시경적 절제 후 병리 검사 소견에서 림프혈관 침범, 불완전 절제면, G3와 같은 나쁜 병리학적 등급 소견들 중 하나라도 발견되면 수술을 포함하는 구제 치료를 고려해야만 한다[13].

마지막으로 최근 발표된 유럽가이드라인에 따른 치료는 그림 2에 제시되어 있다[26].

치료 후 추적 관찰

직장 NETs는 절제 후 수년이 지난 후에도 재발할 수 있다. 그러나 아직까지 장기 추적관찰의 필요성에 대한 연구는 드물다.

크기가 15 mm 미만, 림프혈관 침범 및 고유근층의 침범이 없으며 유사분열지수가 낮고, 완전 절제면을 보이는 직장 NETs는 전이 위험이 거의 없고, 재발 가능성이 낮아 좋은 예후를 보이므로 많은 전문가들은 이들 환자에 대한 추적관찰을 권고하지 않고 있다[8,23,26,36,37,69,70].

국소 및 원격 재발의 위험인자들을 갖는 경우에는 첫 3년 동안에는 6개월마다 직장경 및 EUS를 반복하고 이후로 매년 추적 관찰할 것을 권고한다[26,67]. 국소 재발의 조기 발견을 위해 추적 내시경 검사 중 절제면에서 대한 조직 검사는 경우에 따라 필요할 것으로 보인다[71]. 간 전이 유무를 확인하기 위해 복부 전산화 단층촬영이나 간 자기공명촬영은 5년 동안 매년 시행할 것을 권고하고 있다. 매년 octreotide scintigraphy 검사를 시행하는 것에 대한 평가는 없으나 유럽 가이드라인에서는 권고하고 있다[7,26]. 추적관찰을 언제까지 해야 하는가에 대한 데이터는 현재까지는 없으나 2 cm 이상의 종양이나 G3와 같은 나쁜 병리학적 등급을 보이는 종양의 경우는 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론

직장 NETs는 검진 대장내시경 검사가 급격히 증가하면서 발견 빈도가 증가하고 있다. 내시경 검사에서 육안적으로 전형적인 모습을 보이면 직장 NETs를 의심하고 근직적 절제를 시행해야 한다. 모든 직장 NETs에서 치료 전 적절한 내시경 초음파 검사가 선행되어야 하며 15 mm 미만의 크기에 점막하층 이내에 국한된 위험인자가 없는 작은 직장 NETs의 경우 내시경적으로 완전 절제를 시행할 수 있다. 치료 방

법에 있어서는 현재 표준화되어 있지는 않으나 전통적인 용종절제술이나 EMR보다는 EMR-C, ESMR-L 또는 ESD 중 하나를 각 병원의 상황에 맞게 선택하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 절제 후에는 세심한 병리 검사가 반드시 이루어져야 하며 결과에서 전이나 재발 위험인자가 발견되는 경우에는 구제 치료 시행을 고려해야 한다. 완전 절제 후에는 전이에 대한 위험인자가 없는 작은 직장 NETs에 대해서는 추적 관찰이 필요 없으나 크기가 크거나 위험인자를 동반한 경우에는 내시경, EUS, CT나 MRI가 상황에 맞게 시행되어야 한다.

현재까지는 내시경적 치료 방법에 대한 표준화, 크기가 10-19 mm인 종양들에 대한 치료 원칙, 절제 후 추적관찰에 대한 연구가 부족한 실정으로 이에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 직장; 신경내분비종양; 내시경 치료; 예후

REFERENCES

1. Langhans T. Ueber einen drusenpolyp im ileum. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1876;38:559-560.
2. Lubarsch O. Über den primären Krebs des ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs and Tuberkulose. Virchows Arch 1888;3:280-317
3. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frank Z Pathol 1907;1:426-429.
4. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med 1914;22:237-240.
5. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH, et al. Histologic Typing of Endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer, 2000.
6. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated colon and rectum tumors/carcinoma. Neuroendocrinology 2008;87:31-39.
7. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumor Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 2010; 17:909-918.
8. 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 distal colon and rectum. Pancreas 2010;39: 767-774.

9. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
11. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “Carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
12. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a SEER analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302.
13. de Mestier L, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2013;45:1039-1046.
14. Modlin IM, Kidd M, Lactich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
15. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;1926:4311-4318.
16. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
17. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45:234-243.
18. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: multicenter study. *Cancer Res Treat* 2012;44:157-165.
19. Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The effect of preceding biopsy on complete endoscopic resection in rectal carcinoid tumor. *J Korean Med Sci* 2014;29:512-518.
20. Son HJ, Sohn DK, Hong CW, et al. Factors associated with complete local excision of small rectal carcinoid tumor. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:57-61.
21. Shim KN, Yang SK, Myung SJ, et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy* 2004;36:313-316.
22. Kim BN, Sohn DK, Hong CW, et al. Atypical endoscopic features can be associated with metastasis in rectal carcinoids tumors. *Surg Endosc* 2008;22:1992-1996.
23. Wang M, Peng J, Yang W, Chen W, Mo S, Cai S. Prognostic analysis for carcinoid tumors of the rectum: a single institutional analysis of 106 patients. *Colorectal Dis* 2011;13: 150-153.
24. Ishii N, Horiki N, Itoh T, et al. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2010;24:1413-1419.
25. Frilling A, Akerström G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:R163-R185.
26. 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.
27. Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stolzel U, Kloppel G. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:133-139.
28. 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.
29. Abe T, Kakemura T, Fujinuma S, Maetani I. Successful outcomes of EMR-L with 3D-EUS for rectal carcinoids compared with historical controls. *World J Gastroenterol* 2008;14:4054-4058.
30. Park CH, Cheon JH, Kim JO, et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011;43:790-795.
31. Weinstock B, Ward SC, Harpz N, Warner RR, Kim MK. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013;98:180-187.
32. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori* 2010;96:806-809.
33. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. A proposed staging system for rectal carcinoid tumors based on an analysis of 4701 patients. *Surgery* 2008;144:460-466.
34. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007;56:863-868.
35. Shields CJ, Tiet E, Winter DC. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg* 2010;252:750-755.
36. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1735-1743.
37. Holinga J, Khalid A, Fasanella K, Sanders M, Davison J, McGrath K. Metastatic risk of diminutive rectal carcinoid tumors: a need for surveillance rectal ultrasound? *Gastrointest Endosc* 2012;75:913-916.
38. Fujimoto Y, Oya M, Kuroyanagi H, et al. Lymph-node metastases in rectal carcinoids. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:139-142.
39. Konishi T, Watanabe T, Nagawa H, et al. Treatment of colorectal carcinoids: a new paradigm. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:153-156.

40. Kasuga A, Chino A, Uragami N, et al. Treatment strategy for rectal carcinoids: a clinicopathological analysis of 229 cases at a single cancer institution. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:1801-1807.
41. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-122.
42. Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim SB, Kim JC. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1087-1092.
43. Li AF, Hsu CY, Li A, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer* 2008;112:274-283.
44. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005;103:1587-1595.
45. Iishi H, Tatsuta M, Yano H, Narahara H, Iseki K, Ishiquro S. More effective endoscopic resection with a two-channel colonoscope for carcinoid tumors of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1438-1439.
46. Nagai T, Torishima R, Nakashima H, et al. Saline-assisted endoscopic resection of rectal carcinoids: cap aspiration method versus simple snare resection. *Endoscopy* 2004;36: 202-205.
47. Zhao ZF, Zhang N, Ma SR, et al. A comparative study on endoscopy treatment in rectal carcinoid tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:260-263.
48. Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiyama T, et al. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. *Endoscopy* 1997;29:34-38.
49. Oshitani N, Hamasaki N, Sawa Y, et al. Endoscopic resection of small rectal carcinoid tumors using an aspiration method with a transparent overcap. *J Int Med Res* 2000;28:241-246.
50. Kim YJ, Lee SK, Cheon JH, et al. Efficacy of endoscopic resection for small rectal carcinoid: a retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:174-180.
51. Koyama N, Yoshida H, Nihei M, Sakonji M, Wachi E. Endoscopic resection of rectal carcinoids using double snare polypectomy technique. *Dig Endosc* 1998;10:42-45.
52. Berkelhammer C, Jasper I, Kirvaitis E, Schreiber S, Hamilton J, Walloch J. "Band-snare" resection of small rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 1999;50:582-585.
53. Ono A, Fujii T, Saito Y, et al. Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device. *Gastrointest Endosc* 2003;57:583-587.
54. Moon JH, Kim JH, Park CH, et al. Endoscopic submucosal resection with double ligation technique for treatment of small rectal carcinoid tumors. *Endoscopy* 2006;38:511-514.
55. Lee SH, Park SJ, Kim HH, et al. Endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: comparison of polypectomy and endoscopic submucosal resection with band ligation. *Clin Endosc* 2012;45:89-94.
56. Kim HH, Park SJ, Lee SH, et al. Efficacy of endoscopic submucosal resection with a ligation device for removing small rectal carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection: analysis of 100 cases. *Dig Endosc* 2012; 24:159-163.
57. Kim KM, Eo SJ, Shim SG, et al. Treatment outcomes according to endoscopic treatment modalities for rectal carcinoid tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37: 275-282.
58. Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, Sohara N, Mori M, Itoh H. Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2010;53:169-176.
59. Niimi K, Goto O, Fujishiro M, et al. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc* 2012;24:443-447.
60. Park HW, Byeon JS, Park YS, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;72:143-149.
61. Lee DS, Jeon SW, Park SY, et al. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2010;42: 647-651.
62. Suzuki S, Ishii N, Uemura M, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2012;26:759-763.
63. Saclarides TJ. TEM/local excision: indications, techniques, outcomes, and the future. *J Surg Oncol* 2007;96:644-650.
64. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, Christoforidis D, Madoff RD, Mellgren A. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum* 2010;53:16-23.
65. Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, Tomori T, Yamada H. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007;21:970-974.
66. Kumar AS, Sidani SM, Kolli K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience. *Colorectal Dis* 2012;14:562-566.
67. Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008;143:471-475.
68. Park CH, Chen JH, Kim JO, et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011;43:790-795.
69. Bensoussan M, Lamarque D, Dousset B, Terris B, Brezault C, Chaussade S. What is the place of the endoscopic treatment in the endocrine tumors of the rectum? *Gastroenterol Clin Biol*

- 2008;32:985-988.
70. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J, Cheney R, Dunn KB, Raiput A. Viability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. *J Gastrointest Surg* 2007;11:893-897.
71. Jeon SM, Lee JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Chen JH. Feasibility of salvage endoscopic mucosal resection by using a cap for remnant rectal carcinoids after primary EMR. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1009-1014.