

胃肠神经内分泌肿瘤的内镜诊断与治疗

刘雪梅 度必光

遵义医科大学附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 563003

通信作者:度必光,Email:tuobiguang@aliyun.com

【摘要】 神经内分泌肿瘤(NEN)在全球发病率不断升高,胃肠NEN(GI-NEN)是最常见的NEN类型。GI-NEN根据部位、大小、背景疾病、细胞起源以及发病机制的不同,在诊断思路及规范化诊疗方式上有所不同。消化内镜检查在发现GI-NEN方面具有独特的优势。由于GI-NEN其高度的异质性和复杂性,切勿随意进行内镜下切除治疗。应该建立肿瘤全身及全程综合评估理念及思维,结合病史和体征,进行血清学、影像学、核素检查和内镜检查等综合评估,通过严谨的多学科讨论后再行个体化治疗。

【关键词】 神经内分泌肿瘤,胃肠; 消化内镜; 诊断; 治疗

基金项目:国家自然科学基金(81860103、82070536、82073087)

Endoscopic diagnosis and treatment of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms

Liu Xuemei, Tuo Biguang

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Institute of Digestive Diseases, Zunyi 563003, China

Corresponding author: Tuo Biguang, Email:tuobiguang@aliyun.com

【Abstract】 The incidence of neuroendocrine neoplasms (NEN) is increasing globally, and gastrointestinal NEN (GI-NEN) is the most common type of NEN. Diagnosis and treatment of GI-NEN are quite different, according to tumor's location, size, background, cell origin, and pathogenesis. Digestive endoscopy has unique advantages in detecting of GI-NEN. However, endoscopist should not perform endoscopic resection arbitrarily, due to the high heterogeneity and complexity of GI-NEN. We need to establish the concept about comprehensive assessment for GI-NEN, including medical history and physical signs, serology, imaging, radionuclide and endoscopic examination, to make an individualized treatment after rigorous multidisciplinary discussion.

【Key words】 Neuroendocrine neoplasms, gastrointestinal; Digestive endoscopy; Diagnosis; Treatment

Fund program:National Natural Science Foundation of China (81860103, 82070536, 82073087)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于分布全身的神经内分泌细胞和肽能神经元的高度异质性肿瘤,近年来发病率不断升高,胃肠NEN(gastrointestinal NEN, GI-NEN)是最常见的NEN类型,占有NEN的47%~65%^[1]。

2019年,世界卫生组织基于肿瘤分化程度、核

分裂象和(或)Ki-67指数评估细胞的增殖活性,将NEN分为:(1)高分化神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET),分级为G1、G2和G3;(2)低分化神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)分为大细胞NEC和小细胞NEC;(3)混合型神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine - non -

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210713-00278

收稿日期 2021-07-13 本文编辑 卜建红

引用本文:刘雪梅,度必光.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. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210713-00278.



neuroendocrine neoplasm, MiNEN)^[2]。由于胃的细胞起源、背景疾病及发病机制不同,将胃 NEN(gastric NEN, g-NEN)分成了 3 型: I 型和 II 型为胃泌素依赖的肠嗜铬样细胞瘤(enterochromaffin-like cell, ECL 瘤), III 型的特征为无特定疾病背景,且可以来源于所有胃的神经内分泌细胞^[3]。GI-NEN 的高度异质性和复杂性,为其临床诊治带来了诸多挑战,其诊治需要多个学科共同协作,在个体化基础上制定合理的治疗方案。鉴于消化内镜检查的独特优势,消化内科常常成为 GI-NEN 患者就诊的首诊科室,本文旨在从内镜角度探讨 GI-NEN 的规范诊断要点以及在治疗过程中存在的共识与争议。

一、GI-NEN 内镜诊断特点

(一)g-NEN

g-NEN 是一组起源于胃的神经内分泌细胞的罕见肿瘤,但随着内镜技术的发展以及临床对疾病认识的提高,越来越多的 g-NEN 被发现,发病率呈逐年上升趋势^[1]。对于不同类型的 g-NEN,要根据不同的背景疾病、细胞起源以及发病机制来充分理解和掌握内镜下的表现,从而进行诊断和鉴别。

1. I 型胃 NET(gastric NET, g-NET): 多见于女性,通常为 G1 级,极少发生转移^[4]。首先,应先识别自身免疫性胃炎的背景黏膜,白光内镜下表现为胃底、胃体广泛萎缩,而胃窦为正常黏膜,也可伴有萎缩^[5]。萎缩黏膜在放大窄带成像内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)下可见紧密排列的小圆形和卵圆形小孔,周边围绕网状毛细血管瘤^[6]。与幽门螺旋杆菌(*Helicobacter Pylori*, *H. Pylori*)感染引起的颗粒状或乳头状萎缩表现明显不同。在此背景下往往出现多发的不同表型的隆起性病变,包括:残存的胃底腺、增生性息肉、早期胃癌及 I 型 g-NET^[5],内镜医生应该学会识别和鉴别。典型的 I 型 g-NET 多表现为黏膜下隆起性病变,白光内镜下色泽呈黄色或红色,有时可见中心凹陷^[7-8]。窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)下可见淡茶褐色区域,ME-NBI 见扩张呈脑回样的白区内青色螺旋状异常扩张的上皮下血管^[8]。此种 ME-NBI 内镜下表现需与胃底腺型胃癌相鉴别,后者多发生于无萎缩的 *H. Pylori* 阴性胃黏膜背景,且呈单发黏膜下隆起性病变。因此,我们需要从不同背景黏膜、不同细胞起源才能更充分理解不同疾病的内镜表现。I 型 g-NET 在超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)下呈深层黏膜或黏膜下均匀低回声改变。

2. II 型 g-NET: 占 g-NEN 的 5%~6%, 男性为主^[9]。其实质是继发于胃泌素瘤的第 2 种肿瘤,因此,首先要识别由于高胃泌素血症导致的高胃酸背景黏膜。在白光内镜下胃黏膜通常肥厚肿胀^[3];肥厚的胃皱襞伴大量的胃黏液及高胃酸、黏膜充血、水肿、糜烂和溃疡形成,与肥厚性胃炎及 Borrmann IV 型胃癌很难鉴别,必要时需要用内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)取材活检鉴别。在此种背景黏膜下,胃底和胃体呈多发息肉样或黏膜下隆起样病变,直径多 <1 cm;肿瘤分级多为 G1 级;转移率为 10%~30%^[10]。典型的 EUS 表现为在黏膜及黏膜下层呈低回声改变。

3. III 型 g-NET: 占 g-NEN 的 14%~25%^[9]。多呈散发孤立性肿瘤,直径多 >2 cm,可以发生于胃的任何部位及无特征性改变的任何胃的背景黏膜,包括正常胃黏膜、*H. Pylori* 感染胃黏膜以及自身免疫性萎缩性胃炎黏膜。胃镜下通常单发,可表现为黏膜下肿物、带蒂大息肉、火山口样病变等多种形态。肿瘤分级多为 G2 级;远处转移率约为 50%^[11-12]。内镜检查通常是单一没有特异性的外观,但由于没有绒毛状黏膜,很容易将其与腺瘤区分开来。EUS 下可见肿瘤浸润黏膜下层和固有肌层,常伴有深层浸润和淋巴血管浸润,甚至可以明显累及胃的全层。

4. 胃神经内分泌癌(gastric NEC, g-NEC): 较少见,主要发生于老年男性,平均年龄 60 岁。极度恶性,进展快,绝大多数患者确诊时已有远处转移,总生存期短、预后差^[13]。g-NEC 白光内镜下表现为单发、巨大溃疡或球形息肉,病灶直径常 >5 cm,可发生于胃的任何部位^[13-14]。也可表现为宽基底的息肉样病变,且表面有一层白色覆盖物、糜烂和分叶状改变。另外,肿瘤的主要大体形态呈类似胃癌 Borrmann II 型实体肿瘤生长模式改变,常侵犯固有肌层或更深,伴有淋巴结及远处转移。因此,从内镜表现上很难与传统的胃腺癌区分。

(二)十二指肠 NEN(duodenal NEN, d-NEN)

d-NEN 很少见,占有 GI-NEN 的 3.8%^[15]。好发部位通常在球部和降部,且通常肿瘤直径 <2 cm^[16]。白光内镜显示为伴有中央凹陷的半球形微红色息肉;ME-NBI 下显示整个肿瘤表面光滑,但中央凹陷处隐窝开口消失,白区扩大,取而代之的是青色、螺旋状、粗毛细血管瘤;EUS 显示肿瘤边界清楚,在黏膜或黏膜下层均匀低回声病变,有时可延伸至固有肌层。低分化十二指肠 NEC(duodenal NEC, d-NEC)

主要发生在 vater 壶腹的乳头,多为无功能,常为小细胞癌,内镜下与腺癌难以鉴别。胃镜下黏膜组织活检是诊断 d-NET 的常用方法。然而,由于肿瘤位于深层黏膜或黏膜下层,活检结果可能为阴性。EUS 用于辅助诊断和分期,对于黏膜下小的肿瘤特别有效。但实际临床工作中,十二指肠胃泌素瘤仅用 EUS 也很难发现,需要联合生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)或 ^{68}Ga GalliumPET-CT 来提高检出率。

(三)空回肠 NET(jejuno-ileal NET, JI-NET)

JI-NET 占有所有 GI-NET 的 23%~28%;且大多数小肠 NET 发生在远端回肠^[17]。20%~30% 的小肠 NEN 患者常合并转移,特别是肝脏转移,且小肠患者多存在类癌综合征。JI-NET 的直径常 >2 cm 并浸润至固有肌层,通常已有区域淋巴结转移。由于 JI-NET 病灶起源于深层黏膜下层甚至固有层,所以通过常规内镜检查发现 JI-NET 的灵敏度较低,因此,至今 JI-NET 在很大程度上无法进行有效的内镜评估。

目前,对小肠 NET 的内镜检查手段包括结肠镜、胶囊内镜和双气囊小肠镜。尽管结肠镜检查会常规对回肠末端进行观察,但只有当远端空回肠的肿瘤从回盲瓣脱垂至结肠时,才能够通过结肠镜检查发现病灶^[18]。其可表现为回肠末端无蒂息肉样改变^[19];还可表现为伴有溃疡的隆起型黏膜下病变,与正常黏膜分界清晰,肿瘤硬质,表面可附着凝固物^[20]。胶囊内镜和双球囊小肠镜均可评估大多数患者的整个小肠,胶囊内镜诊断率为 45%~72%,双球囊肠镜为 30%~80%^[21]。

虽然胶囊内镜和双气囊小肠镜对诊断近端空回肠 NET 有一定的效果,但这两种检查有耗时长缺点;另外,气囊小肠镜并发症发生率高,有发生小肠穿孔、肠梗阻和胰腺炎的风险。因此,目前并没有得到广泛应用,不能作为常规检查。而与气囊小肠镜相比,胶囊内镜是一种非侵入性的检查,患者能耐受,但对小肠 NET 不能进行准确定位,与消化内镜相比,也不能对病灶进行活组织检查和切除。

因此,这些内镜技术在诊断小肠 NET 中的作用仍需进一步评估。但对怀疑 JI-NET,而在解剖或功能影像学中未发现原发肿瘤的患者,仍推荐使用上述检查寻找原发灶。

(四)阑尾 NET(appendicular NET, a-NET)

a-NET 是胃肠道中第 3 常见的 NET,通常位于黏

膜下层,好发于阑尾尖端。但有约 10% 的病例发生在阑尾底部,可导致梗阻和阑尾炎。病变常单发,直径多 <1 cm,发生于基底及中部的肿瘤体积相对较大,更易侵犯阑尾系膜及脉管。内镜很难检查,因此,不推荐使用结肠镜检查来诊断 a-NET^[22]。

(五)结肠 NEN(colonic NEN, c-NEN)

c-NEN 发病率较低。白光内镜下 c-NEN 直径多 >2 cm,表现为淡黄色息肉状或扁平的甜甜圈状病变,可伴有中央溃疡,也可表现为肿块样改变^[23]。内镜可表现为无蒂息肉伴中央凹陷;靛胭脂染色中央凹陷区域和外围边缘分别显示 V_N 型线管和扩张的 II 型腺管;ME-NBI 检查显示,中央凹陷腺管缺失伴有乏血管区,与结肠腺癌很难区分^[24]。

(六)直肠 NET(rectal NET, r-NET)

占有所有 NET 的 12%~27% 和 GI-NET 的 20%,男性多见^[25]。大多数直肠 NET 在体检中偶然发现,常位于直肠中部前壁或侧壁(距离肛门直肠交界处 4~8 cm)^[26-27]。约 80% 的 r-NET 直径 <1 cm,分级多为 G1 和 G2 级,少数直径 >2 cm。白光内镜下通常是一种色泽偏黄,光滑圆形或类圆形的黏膜下隆起性病变,表层黏膜完好,与增生性或腺瘤性息肉相比,r-NET 表面没有明显的腺管开口形态。ME-NBI 下见扩张的血管。EUS 检查时,呈黏膜或黏膜下层均匀低回声病变。此外,r-NET 还可出现半带蒂外观、充血伴中央凹陷、糜烂和溃疡等表现,这均提示肿瘤存在浸润及远处转移的可能。

二、GI-NET 的内镜下治疗

(一)胃 NET(g-NET)的内镜治疗

1. I 型 g-NET:对于肿瘤直径 ≤1 cm,未浸润固有肌层,且无血管浸润、惰性病程、不转移者,根据欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)指南,仅需每年行胃镜检查,若发现则内镜下切除即可^[9-10,28-30],EMR 或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)均可取得良好效果^[9,31]。对于 >1 cm 的病变,经 EUS 评估有固有肌层和(或)局部淋巴结受累者,需要手术切除^[10,31-32]。研究表明,如果没有侵犯固有肌层,内镜下切除 <2 cm 和(或) ≤6 个病灶的非转移性局部病灶,与手术切除一样有效^[31-32]。

I 型 g-NET 发生于壁细胞萎缩导致的高胃泌素血症引起 ECL 增生的背景黏膜,即便成功治疗,术后中位复发时间为 8 个月,初始治疗后 1 年内复发率高达 65%^[3,28]。因此,每年 1 次的消化内镜精细

化检查是十分必要的,若复发,可按上述原则进行治疗。

2. II 型 g-NET: 其本质是继发于胃泌素瘤的第 2 种肿瘤^[3,33]。因此,治疗主要是针对原发肿瘤的治疗及控制肿瘤激素分泌引起的卓-艾综合征。NCCN2021 指南推荐,首先切除原发胃泌素瘤,若原发胃泌素瘤不能切除,则在内镜下对主要的 II 型 g-NET 进行切除及随访,并加用大剂量质子泵抑制剂及生长抑素类似物控制功能性肿瘤症状^[4]。

3. III 型 g-NET: 总体预后差,病死率为 22%~30%^[34]。其治疗遵循胃腺癌外科治疗原则,通常进行部分或全胃切除术并切除局部淋巴结^[10,31]。但 NCCN2021 指南^[4]及 ENETS2016 指南^[9]指出,经过充分影像学及核素检查评估后,对于直径 ≤ 1 cm、局限在黏膜内或黏膜下、无转移的 G1/G2 级 III 型 g-NET,可行 EMR 或 ESD 治疗。日本一项 53 个中心共计 176 例 III 型 g-NET 患者的临床研究结果显示,与手术相比,对于直径 ≤ 1 cm、局限在黏膜内或黏膜下, G1 级 III 型 g-NET, 尽管已存在淋巴结转移,但接受 ESD 治疗后,也显示了良好的生存结果^[35]。但我们认为,此类内镜治疗仍需要更大样本的多中心远期疗效临床研究。

4. g-NEC: 恶性程度高,预后差,治疗首选内科化疗。

(二) 十二指肠 NET(d-NET) 内镜治疗

根据 ENETS 指南,对于直径 < 1 cm 的非壶腹周围区域,且无淋巴结及远处转移的 d-NET 患者,推荐内镜下切除并随访,预后良好^[9]。目前,内镜治疗包括 EMR、带结扎装置的 EMR (EMR with ligation device, EMR-L) 或 ESD。然而,EMR 或 EMR-L 的组织学完全切除率较低^[36]。而 ESD 可以实现肿瘤整块切除,但出血和穿孔并发症发生率较高^[37-39];可以通过在内镜下使用吻合夹(over-the-scope clip, OTSC)或用聚乙醇酸片覆盖来闭合创面,预防并发症^[38,40-41]。另外,十二指肠的下乳头肿瘤 ESD 后出血率高于上乳头肿瘤^[38]。这种差异可能是因为与较高的乳头区域相比,较低的乳头区域直接暴露于消化酶和胆汁中。因此,在治疗下乳头区域的 d-NET 时,必须格外小心。此外,下乳头区域的 d-NET 来自胚胎中肠,与中肠(空肠和回肠)NET 类似,常并发类癌综合征。腹腔镜辅助下内镜全层切除是治疗 d-NET 的另一种选择。

Vater 壶腹区域或壶腹周围区域的 d-NET 就诊时,多已侵犯固有肌层和出现淋巴结转移,总体生

存率低于其他位置的 d-NET^[42-43]。其生物学行为与其他区域 NET 有所不同,即便直径 < 1 cm,也应采取外科局部切除并淋巴结活检或清扫。对于直径 1~2 cm 之间的肿瘤,其具体治疗方式尚有争议, NCCN2021 指南提示,从肿瘤是否具有功能及部位进行治疗前评估^[4]。对于无功能的 G1 或 G2 级,且无转移的非壶腹肿瘤,首选内镜或局部切除,内镜随访即可。

(三) 空回肠 NET(JI-NET) 的治疗

目前,对 JI-NET 在很大程度上无法进行有效的内镜评估与治疗。标准的治疗仍是手术切除。

(四) 阑尾神经内分泌瘤(a-NET) 的治疗

目前,内镜对 a-NET 的治疗研究较少,仍以手术切除为主。

(五) 结肠 NEN(c-NEN) 的治疗

根据 ENETS 指南:对于直径 < 2 cm, G1 或 G2 级的 c-NEN,建议行 ESD;但在内镜不能完全切除或 G3 级的情况下,应进行外科肿瘤切除术^[44]。2013 年,北美神经内分泌肿瘤学会(North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS)指南将远端 c-NEN 与 r-NET 合并,并建议小 NET 在内镜下切除^[45-46]。内镜下切除包括 ESD 和 EMR,均具有良好的安全性、有效性以及较高的切除率。目前,我国专家共识推荐的 c-NEN 手术方案为:直径较小的 c-NEN(≤ 2 cm),可试行内镜下治疗,但若术后病理检查提示切除不完全或病理级别为 G3 级,则应按照结肠腺癌进行规范的部分肠段切除及淋巴结清扫^[47]。

(六) 直肠 NET(r-NET) 的内镜治疗

欧洲 ENETS^[44]、美国 NCCN^[4]和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南^[48]对于 r-NET 的内镜处理原则略有差异。ENETS 和 CSCO 指南提出,对 r-NET 应先分大小和级别,后分期,最后决定是否行内镜治疗。但是, NCCN 指南则强调先分期,再分大小和级别。但使用两套标准最终对于同一个病灶所确定的治疗方式基本相同^[49]。对于肿瘤直径 < 1 cm,局限于黏膜或黏膜下层(T₁期)的 G1 或 G2 级病变(“三个一”标准),是内镜治疗的适应证。原则上应同时完善 EUS 及盆腔 MRI,在排除转移后经内镜彻底切除^[44,50]。多种内镜技术可用于治疗 r-NET,包括:EMR、改良 EMR(modified-endoscopic mucosal resection, m-EMR)和 ESD^[51]。其中,EMR-L 被视为小型 r-NET(1 cm 或更小的肿瘤)的一线治疗方法,因为它是一种安全有

效的技术,与 ESD 相比,相对简单且耗时更少^[52]。当 EMR-L 不适用时,ESD 应作为二线治疗。对于肿瘤直径 1~2 cm、转移风险为 10%~15% 者,目前治疗仍存在争议,应充分通过内镜及影像学评估肿瘤,进而选择治疗方式^[44,50]。部分研究将内镜治疗的上限设置为肿瘤直径 <2 cm,认为其转移风险最多为 30%,并考虑到内镜切除具有微创、并发症发生率相对外科手术较低等优点^[53-57]。但我们在日常诊疗过程中发现,对于肿瘤直径 >1 cm 以上者,转移风险明显增高,故应严格按照指南推荐,遵循循证医学证据,严格控制内镜切除指征,遵循“三个一”标准。

三、结语

GI-NEN 的发病率占有 NEN 的 70%,由于其高度的异质性和复杂性,给临床诊疗带来挑战。GI-NEN 的诊疗应该建立肿瘤全身及全程综合评估理念及思维,结合病史和体征,进行血清学、影像学、核素检查和内镜检查等综合评估,通过严谨的多学科讨论后再行个体化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [2] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020,76(2):182-188. DOI:10.1111/his.13975.
- [3] Grozinsky - Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, et al. Gastric Carcinoids [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3): 645-660. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.04.013.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021[EB/OL].(2021-04-14)[2021-07-13]. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.
- [5] Terao S, Suzuki S, Yaita H, et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: clinical and endoscopic characteristics [J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(3): 364-372. DOI: 10.1111/den.13500.
- [6] Yagi K, Nakamura A, Sekine A, et al. Features of the atrophic corpus mucosa in three cases of autoimmune gastritis revealed by magnifying endoscopy [J]. *Case Rep Med*, 2012, 2012: 368160. DOI:10.1155/2012/368160.
- [7] Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors [J]. *Endoscopy*, 2003, 35(3):203-206. DOI: 10.1055/s-2003-37256.
- [8] Sato Y. Endoscopic diagnosis and management of type I neuroendocrine tumors [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(4): 346-353. DOI:10.4253/wjge.v7.i4.346.
- [9] Delle Fave G, O'toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 119-124. DOI: 10.1159/000443168.
- [10] Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 74-87. DOI: 10.1159/000335595.
- [11] Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study [J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(4): 994-1006. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90266-f.
- [12] Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(3): 532-542. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70174-5.
- [13] 谭煌英, 娄彦妮, 罗杰, 等. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗 [J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(11): 4-8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.11.003.
- [14] Washington MK, Tang LH, Berlin J, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(2): 187-191. DOI: 10.5858/134.2.187.
- [15] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors [J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 934-959. DOI: 10.1002/cncr.11105.
- [16] O'toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(6): 719-735. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.01.002.
- [17] Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors -- well - differentiated jejunal - ileal tumor/ carcinoma [J]. *Neuroendocrinology*, 2008, 87(1): 8-19. DOI: 10.1159/000111034.
- [18] 张天梅, 南琼. 小肠神经内分泌肿瘤研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2017, 26(8): 948-951. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.08.029.
- [19] Salyers WJ, Vega KJ, Munoz JC, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: case reports and literature review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6(8): 301-310. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i8.301.
- [20] Kawano S, Miyashima Y, Miyabe Y, et al. A case of small intestinal neuroendocrine carcinoma diagnosed using double - balloon endoscopy with long - term survival [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2018, 11(3): 240-244. DOI: 10.1007/s12328-018-0834-8.
- [21] Rossi RE, Conte D, Elli L, et al. Endoscopic techniques to detect small - bowel neuroendocrine tumors: a literature review [J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(1): 5-12. DOI: 10.1177/2050640616658220.

- [22] Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):144-152. DOI:10.1159/000443165.
- [23] Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020 [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(8):791-807. DOI:10.4251/wjgo.v12.i8.791.
- [24] Hatamori H, Saito S, Ide D, et al. Neuroendocrine carcinoma of the colon: a rare case arising from a serrated polyp [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 90(6):984-985. DOI:10.1016/j.gie.2019.07.004.
- [25] Osagiede O, Habermann E, Day C, et al. Factors associated with worse outcomes for colorectal neuroendocrine tumors in radical versus local resections [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(5):836-846. DOI:10.21037/jgo-20-193.
- [26] Basuroy R, Haji A, Ramage JK, et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(4):332-345. DOI:10.1111/apt.13697.
- [27] Shim KN, Yang SK, Myung SJ, et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids [J]. *Endoscopy*, 2004, 36(4):313-316. DOI:10.1055/s-2004-814202.
- [28] Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, et al. Gastric neuroendocrine tumours [J]. *Dig Surg*, 2012, 29(4):331-348. DOI:10.1159/000342988.
- [29] Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, et al. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2011, 3(7):133-139. DOI:10.4253/wjge.v3.i7.133.
- [30] Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(12):1279-1285. DOI:10.3748/wjg.v18.i12.1279.
- [31] Basuroy R, Srirajakanthan R, Prachalias A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1071-1084. DOI:10.1111/apt.12698.
- [32] Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, et al. Current concepts in the diagnosis and management of type 1 gastric neuroendocrine neoplasms [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(2):157-168. DOI:10.1111/cen.12476.
- [33] Kidd M, Gustafsson B, Modlin IM. Gastric carcinoids (neuroendocrine neoplasms) [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, 42(2):381-397. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.009.
- [34] Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours [J]. *Digestion*, 1995, 56(6):455-462. DOI:10.1159/000201276.
- [35] Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study [J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(3):408-417. DOI:10.1111/den.13778.
- [36] Kim GH, Kim JI, Jeon SW, et al. Endoscopic resection for duodenal carcinoid tumors: a multicenter, retrospective study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(2):318-324. DOI:10.1111/jgh.12390.
- [37] Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Future directions of duodenal endoscopic submucosal dissection [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(4):389-395. DOI:10.4253/wjge.v7.i4.389.
- [38] Hoteya S, Kaise M, Iizuka T, et al. Delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for non-ampullary superficial duodenal neoplasias might be prevented by prophylactic endoscopic closure: analysis of risk factors [J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(3):323-330. DOI:10.1111/den.12377.
- [39] Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y, et al. Duodenal carcinoid tumors: 5 cases treated by endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(5):1152-1156. DOI:10.1016/j.gie.2011.07.029.
- [40] Mori H, Shintaro F, Kobara H, et al. Successful closing of duodenal ulcer after endoscopic submucosal dissection with over-the-scope clip to prevent delayed perforation [J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(4):459-461. DOI:10.1111/j.1443-1661.2012.01363.x.
- [41] Takimoto K, Imai Y, Matsuyama K. Endoscopic tissue shielding method with polyglycolic acid sheets and fibrin glue to prevent delayed perforation after duodenal endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Endosc*, 2014, 26 Suppl 2:S46-S49. DOI:10.1111/den.12280.
- [42] Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry [J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(3):759-763. DOI:10.1007/s12253-011-9382-y.
- [43] Makhlof HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors [J]. *Cancer*, 1999, 85(6):1241-1249. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19990315)85:6<1241::aid-cnrcr5>3.0.co;2-4.
- [44] Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):139-143. DOI:10.1159/000443166.
- [45] Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors [J]. *Pancreas*, 2013, 42(4):557-577. DOI:10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.
- [46] 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 [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6):767-774. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181ec1261.
- [47] 陈洛海, 陈洁, 周志伟. 胃肠道神经内分泌肿瘤治疗最新指南解读 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(11):1201-1204. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.001.
- [48] CSCO 神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿

- 瘤专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9):815-832. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.09.012.
- [49] 陈慧珊, 陈焯. 胃肠胰神经内分泌肿瘤内镜诊治共识与争议[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(9): 982-986. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.005.
- [50] Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms [J]. Neuroendocrinology, 2012, 95(2): 88-97. DOI: 10.1159/000335594.
- [51] Maione F, Chini A, Milone M, et al. Diagnosis and management of rectal neuroendocrine tumors (NETs) [J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2021, 11(5): 771. DOI: 10.3390/diagnostics11050771.
- [52] Cheung DY, Choi SK, Kim HK, et al. Circumferential submucosal incision prior to endoscopic mucosal resection provides comparable clinical outcomes to submucosal dissection for well-differentiated neuroendocrine tumors of the rectum [J]. Surg Endosc, 2015, 29(6): 1500-1505. DOI: 10.1007/s00464-014-3831-0.
- [53] 路涛, 蒲红, 陈光文. 33 例胃肠道神经内分泌肿瘤的 CT 表现与临床病理学特征[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017, 24(6): 736-742. DOI:10.7507/1007-9424.201701008.
- [54] 陶文鹏, 郭长青, 曹新广, 等. 胃肠胰神经内分泌瘤超声内镜下特点及诊疗[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(2): 292-296. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2019.10.169.
- [55] Zhong DD, Shao LM, Cai JT. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis [J]. Colorectal Dis, 2013, 15(3): 283-291. DOI: 10.1111/codi.12069.
- [56] Choi CW, Kang DH, Kim HW, et al. Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(5): 432-436. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826faf2b.
- [57] Suzuki S, Ishii N, Uemura M, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors [J]. Surg Endosc, 2012, 26(3): 759-763. DOI: 10.1007/s00464-011-1948-y.

·读者·作者·编者·

在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

- | | |
|-------------------|-------------------|
| AEG(食管胃结合部腺癌) | NOTES(经自然腔道内镜手术) |
| AJCC(美国癌症联合委员会) | MRI(磁共振成像) |
| ASA(美国麻醉医师协会) | MDT(多学科综合治疗协作组) |
| ASCO(美国临床肿瘤协会) | NCCN(美国国立综合癌症网络) |
| BMI(体质指数) | NIH(美国国立卫生院) |
| CEA(癌胚抗原) | NK 细胞(自然杀伤细胞) |
| CI(置信区间) | OS(总体生存率) |
| CSCO(中国临床肿瘤学会) | OR(比值比) |
| DFS(无病生存率) | PET(正电子发射断层显像术) |
| DNA(脱氧核糖核酸) | PFS(无进展生存率) |
| EMR(内镜黏膜切除术) | PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术) |
| ERAS(加速康复外科) | RCT(随机对照试验) |
| ESD(内镜黏膜下剥离术) | RNA(核糖核酸) |
| ESMO(欧洲肿瘤内科学会) | ROC 曲线(受试者工作特征曲线) |
| EUS(内镜超声检查术) | RR(相对危险度) |
| FDA(美国食品药品监督管理局) | PCR(聚合酶链反应) |
| GIST(胃肠间质瘤) | taTME(经肛全直肠系膜切除术) |
| HR(风险比) | TME(全直肠系膜切除术) |
| ICU(重症监护病房) | TNF(肿瘤坏死因子) |
| Ig(免疫球蛋白) | UICC(国际抗癌联盟) |
| IL(白细胞介素) | VEGF(血管内皮生长因子) |
| ISR(经括约肌间切除术) | WHO(世界卫生组织) |
| NOSES(经自然腔道取标本手术) | |