

胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治最新国际指南解读

陈洛海 陈洁

中山大学附属第一医院消化内科, 广州 510080

陈洁现在复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心 复旦大学上海医学院肿瘤学系
上海市胰腺肿瘤研究所 200032

通信作者: 陈洁, Email: chen0jie@hotmail.com

【摘要】 神经内分泌肿瘤(NEN)的发病率在不断上升, 胃肠道和胰腺是最常见的发病部位。目前, 使用较广的胃肠胰NEN国际指南主要包括欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)指南、美国国立综合癌症网络(NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南和北美神经内分泌肿瘤学会(NANETS)指南。其中, ENETS和NANETS关于胃肠胰NEN的最新指南均发布于2017年, 而ESMO指南和NCCN指南分别于2020年及2021年发布了更新版本, 因此, 本文主要根据ESMO指南和NCCN指南, 并参照ENETS指南进行解读。胃肠胰NEN的诊断依赖于病理形态学、分级及免疫组织化学染色, 合理运用影像学检查可明确肿瘤分期并进行风险评估。治疗和随访方案的制定需根据肿瘤原发部位、肿瘤分期、肿瘤分类及分级、肿瘤分型和功能状态等因素来确定。

【关键词】 神经内分泌肿瘤, 胃肠胰; 诊断; 治疗; 指南

基金项目: 广东省自然科学基金(2019A1515011373); 广州市科技计划项目(201804010078)

Interpretation of updated international guidelines for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

Chen Luohai, Chen Jie

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510085, China

Chen Jie now is working at the Center for Neuroendocrine Tumors, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Chen Jie, Email: chen0jie@hotmail.com

【Abstract】 The incidence of neuroendocrine neoplasms (NEN) is continuously increasing with gastrointestinal tract and pancreas being the most common primary sites. Currently, the guidelines proposed by European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) and North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) are being widely applied. Among these, ENETS and NANETS guidelines were proposed in 2017 while ESMO and NCCN recently updated their guidelines for gastroenteropancreatic NEN in 2020 and 2021, respectively. This article interprets the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic NEN based on the newly updated ESMO and NCCN guidelines. The diagnosis of gastroenteropancreatic NEN depends on histological assessment including morphological evaluation,

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210823-00342

收稿日期 2021-08-23 本文编辑 万晓梅

引用本文: 陈洛海, 陈洁. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治最新国际指南解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(10): 843-848. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210823-00342.



grading and immunohistochemistry results. Combination of different imaging methods can help determine tumor staging and risk assessment. Decision-making of treatment and follow-up strategies is based on primary tumor site, tumor classification, tumor grade, tumor type, functional status etc.

【Key words】 Neuroendocrine neoplasms, gastroenteropancreatic; Diagnosis; Treatment; Guideline

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province (2019A1515011373); Guangzhou Science and Technology Plan (201804010078)

近年来,神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)的发病率不断上升,胃肠道和胰腺是其最常见的发病部位^[1]。NEN主要包括高分化的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和低分化的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)两大类,NEC占10%~20%^[2]。在胃肠胰NEN的诊治中,需要特别关注肿瘤的增殖活性、生长抑素受体表达、肿瘤生长速度和疾病范围等特征^[2]。目前,使用较广的NEN国际指南主要包括欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)指南、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南和北美神经内分泌肿瘤学会(North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS)指南。其中,ENETS和NANETS关于胃肠胰NEN的最新指南均发布于2017年^[3-5],而ESMO指南和NCCN指南分别于2020年及2021年发布了更新版本^[2,6],因此,本文主要根据ESMO指南和NCCN指南,并参照ENETS指南进行解读。

一、胃肠胰NEN发病率与流行病学

胃肠胰NEN的发病率在不断上升,如美国的为3.56/10万人年,欧洲的为1.33~2.33/10万人年^[1-2]。与欧美流行病学研究结果类似,东亚地区的胃肠胰NEN发病率也在不断上升,日本的研究数据显示,2016年胰腺NEN和胃肠道NEN发病率分别为0.7/10万人年和2.84/10万人年^[7-8]。

虽然仅约5%的NEN为遗传性,但在胃肠胰NEN诊断时,仍应考虑遗传的可能性,尤其是原发于胰腺的NET。ESMO指南推荐,对于多发内分泌肿瘤[如同时有甲状旁腺亢进和(或)垂体肿瘤]、具有NEN家族史或相关疾病、具有疑诊遗传性疾病的特征以及年轻的(<40岁)胃泌素瘤患者,均应进行致病基因检测,以排除遗传性疾病^[2]。NCCN指南的推荐略有不同,其对于所有胃泌素瘤,包括十二指肠或胰腺胃泌素瘤或伴有2型胃NET的患者,均推荐进行致病基因检测^[6]。

二、胃肠胰NEN病理诊断

病理检查是NEN诊断必备的手段。完整的病理报告需涵盖形态学、分级和免疫组织化学染色,基因突变检测可辅助肿瘤分类及分级。绝大多数胃肠胰NEN表达CgA和(或)Syn,因此,免疫组织化学必须检测这两个标志物,但少数情况下,在低分化的NEC中,这两个标志物可能不表达。2019年世界卫生组织(WHO)对胃肠胰NEN分类及分级系统重新进行定义:根据肿瘤形态学,NEN分为高分化的NET、低分化的NEC(包括大细胞和小细胞NEC)和混合型神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm, MiNEN)^[9];高分化的NET根据增殖程度,分为G1级NET[核分裂象<2/10高倍视野(high power field, HPF)和(或)Ki-67指数≤2%]、G2级NET[核分裂象2~20/10 HPF和(或)Ki-67指数3%~20%]和G3级NET[核分裂象>20/10 HPF和(或)Ki-67指数>20%]。当G3级NET与NEC难以鉴别时,可进行基因突变检测,一般而言,NEC往往具有P53基因突变和(或)RB基因缺失,胰腺NET可能存在MEN1、ATRX、DAXX基因突变。对于无法进行生长抑素受体显像的患者,可进行生长抑素受体免疫组织化学检测,部分患者尚需进行相应激素的免疫组织化学检测,以指导后续的患者管理。

三、胃肠胰NEN分期与风险评估

肿瘤TNM分期是影响胃肠胰NEN患者预后的重要因素。目前胃肠胰NEN的TNM分期采用第8版美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准,针对高分化NET的TNM分期,AJCC采纳了ENETS提出的分期标准,具体可参照笔者先前发表的分期解读^[10],低分化NEC则采用相应部位腺癌的分期标准^[11]。

准确的分期依赖于完善的影像学检查。胃肠胰NEN的影像学检查手段主要包括核医学相关检查、CT、MRI和超声(超声造影、超声内镜、术中超声)等。各种检查具有各自的应用范围,并互为补充,见表1。

表 1 不同影像学检查在胃肠胰神经内分泌肿瘤(NEN)中的临床应用

检查项目	临床意义及应用场景
$^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ 标记生长抑素类似物 PET-CT	是胃肠胰 NEN 灵敏度最高的影像学检查,对于检出淋巴结、骨、腹膜转移等有较大优势;是肿瘤分期、再分期、术前检查必要的检查手段
生长抑素受体 SPECT 扫描	有助于了解肿瘤的生长抑素受体表达情况,但灵敏度相对较低,多在无法开展 $^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ 标记生长抑素类似物 PET-CT 的中心应用
^{18}F -FDG PET-CT	与 $^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ 标记生长抑素类似物 PET/CT 结合有助于提高病灶检出率,此外,肿瘤高摄取 FDG 往往提示分级更高,预后更差
三相 CT	是胃肠胰 NEN 最基础的检查手段,可及性和可重复性高,且应用范围广,多用于治疗前后肿瘤评估。此外,评估肺转移病灶价值也较高
MRI	在检出胰腺病灶、肝、脑和骨转移灶方面较 CT 灵敏度更高
超声造影	有助于检出肝转移灶,其检出能力不逊于 CT 和 MRI
超声内镜	是诊断小直径胰腺神经内分泌瘤(NET)最佳手段,且可对病灶进行活检
术中超声	主要用于胰腺 NET 和肝转移神经内分泌瘤 NET 术中探查,是多发性内分泌腺瘤病 1 型患者胰腺 NET 切除术中探查病灶必备检查手段

四、胃 NET 分型及其特点

胃 NET 根据发病机制和背景疾病的不同,可分为 3 型:(1) I 型:由自身免疫性萎缩性胃炎引起胃酸分泌不足,反馈性引起胃窦 G 细胞分泌胃泌素,过度分泌的胃泌素继而刺激胃底、胃体部位的神经内分泌细胞肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cell, ECL)增生,并逐渐发展为胃 NET,肿瘤多为 G1 级;(2) II 型:其形成也与胃泌素过度分泌有关,但其胃泌素源自体内其他部位的胃泌素瘤,胃泌素瘤过度分泌的胃泌素刺激 ECL 增生并逐渐形成胃 NET,肿瘤多为 G1 级;(3) III 型:为散发肿瘤,与胃泌素无关,具体发病机制不明,肿瘤多为 G2 级。III 型胃 NET 的鉴别诊断要点包括以下 3 点。(1)血清胃泌素水平: I 型和 II 型胃 NET 的血清胃泌素水平升高,3 型的血清胃泌素水平多为正常;(2)胃黏膜特点: I 型的胃黏膜萎缩, II 型的胃黏膜粗大、水肿、充血、糜烂乃至溃疡, III 型胃 NET 胃黏膜无上述特点;(3)背景疾病: I 型胃 NET 患者存在包括自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性甲状腺炎在内的自身免疫性疾病, II 型胃 NET 患者伴有胃泌素瘤。

五、局限性胃肠胰 NET 的治疗

(一)局限性 G1、G2 级胃肠胰 NET

总体上,根治性手术切除是局限性 G1、G2 级胃肠胰 NET 最主要的治疗方式,但不同原发部位 NET 的手术治疗原则有所差异。

1. 胃 NET:局限性胃 NET 的治疗手段与其分型、分级及肿瘤大小等有关。I 型胃 NET 治疗相对保守,每 2~3 年复查内镜,当病灶直径增大到 1 cm 或以上时,可行内镜下切除; II 型胃 NET 的治疗需优

先处理引起高胃泌素血症的胃泌素瘤,对于胃泌素瘤原发灶无法根治性切除的患者,内镜下监测和(或)切除胃 NET,并采用生长抑素类似物治疗原发胃泌素瘤及继发的胃 NET,同时可使用质子泵抑制剂抑制胃酸分泌;对于 III 型胃 NET,较小的(<1 cm)低级别 NET 病灶可考虑内镜下切除,但 NCCN 指南更推荐进行积极外科手术并行淋巴结清扫。

2. 十二指肠 NET:十二指肠 NEN 相对少见,以 NET 为主,较少发生远处转移。对于局限性十二指肠 NET,其治疗选择与是否位于壶腹周围有关,直径 <1 cm 的非壶腹周围区域的肿瘤,内镜下切除即可;而壶腹周围区域的肿瘤,应行外科局部切除并淋巴结活检或清扫,必要时行胰十二指肠切除术。目前,直径为 1~2 cm 的十二指肠 NET 的治疗仍存在争议。对于直径 >2 cm 或者伴有淋巴结转移的十二指肠 NET,应采取外科手术切除并行淋巴结清扫^[12-13]。需要注意的是,十二指肠胃泌素瘤更推荐行外科手术切除,而非内镜下切除,以免遗漏病灶。

3. 空回肠 NET:由于空回肠 NET 可能引起类癌综合征或肠系膜纤维化等,局限性空回肠 NET 应积极考虑外科手术治疗,首选根治性手术切除原发灶并行肠系膜区域淋巴结清扫。此外,多发性空回肠 NET 并不少见,且极易发生淋巴结转移,因此,开放性手术可能为更加合适的手术方式,术中需对肠管进行触摸探查,ESMO 指南建议,术中清扫 8 枚以上淋巴结^[2]。

4. 阑尾 NET:局限性阑尾 NET 治疗上的主要问题是是否需要行右半结肠切除术,这主要取决于肿瘤大小、肿瘤侵犯深度以及病理分级。直径 ≤2 cm 的

肿瘤,单纯的阑尾切除术多可以达到根治的目的;而对于肿瘤直径>2 cm、阑尾不全切除、存在淋巴结转移或切缘阳性的患者,应考虑行右半结肠切除术^[3]。

5. 直肠 NET: 肿瘤直径和浸润深度是影响局限性直肠 NET 治疗的主要因素。若肿瘤直径<1 cm, 内镜下肿瘤切除术往往已经足够;若肿瘤直径>2 cm, 需在仔细排除远处转移后, 行外科手术切除肿瘤, 可采用骶前切除术或全直肠系膜切除术(total mesorectal resection, TME)。对于直径 1~2 cm 的肿瘤, 则应明确肿瘤浸润深度, 若肿瘤未浸润至固有肌层, 可采用经肛局部手术^[3]。而对于肿瘤浸润达到或超过固有肌层的患者, 应选用骶前切除术或 TME^[3]。

6. 胰腺 NET: 功能性和非功能性的局限性胰腺 NET 的治疗选择略有不同。对于功能性胰腺 NET, 无论肿瘤大小, 在控制肿瘤激素分泌的基础上, 均应更加积极地选择手术切除^[14]。除了胰岛素瘤外, 其他类型的功能性 NET, 包括胃泌素瘤、胰高血糖素瘤和血管活性肠肽瘤, 在切除原发灶的同时, 需要行局部淋巴结清扫; 对于非功能性胰腺 NET, 若肿瘤直径>2 cm、侵袭性生长以及存在淋巴结转移, 应行胰十二指肠切除术(胰头肿瘤)或远端胰腺和脾脏切除术(胰体尾肿瘤), 并进行淋巴结清扫; 对于肿瘤直径≤2 cm 的非功能性胰腺 NET, 若肿瘤为偶然发现(无症状)、患者年龄较高、存在较多合并疾病, 可考虑进行定期监测而非积极手术治疗^[2]。但对于年轻患者和(或)肿瘤存在局部侵犯征象, 如主胰管扩张、黄疸和(或)可疑淋巴结转移, 则应行标准的胰腺肿瘤切除术及淋巴结清扫。

(二) 局限性 G3 级胃肠胰 NET 的治疗

G3 级 NET 的恶性程度高于 G1、G2 级 NET, 2021 版 NCCN 指南首次对 G3 级 NET 的治疗进行了单独讨论, 并且根据其生物学行为大致分为两大类: 生物学行为可能较好的 G3 级 NET 和生物学行为可能较差的 G3 级 NET^[6]。前者主要表现为 Ki-67 指数<55%、生长速度相对较慢和肿瘤在⁶⁸Ga/⁶⁴Cu 标记生长抑素类似物 PET-CT 上呈阳性摄取的肿瘤。在治疗上, 对于生物学行为可能仍较好的 G3 级 NET, 考虑行原发灶切除及区域淋巴结清扫; 而对于生物学行为可能较差的 G3 级 NET, 目前几乎没有高质量的临床证据, 可考虑行原发灶切除及区域淋巴结清扫或新辅助化疗后行手术切除, 然而, NCCN 指南实际上更推荐此类患者直接进入临床试验, 不过临床上这类患者相对较少。

(三) 局限性 NEC 的治疗

目前局限性 NEC 的治疗尚无定论, 基于肿瘤部位及患者情况, 可选择手术切除联合术后(放)化疗、新辅助(放)化疗联合手术切除、单独化疗或单独放疗等。首选化疗方案为顺铂(或卡铂)联合依托泊苷。

六、晚期胃肠胰 NEN 的治疗

(一) 手术治疗

远处转移并不是胃肠胰 NEN 手术治疗的绝对禁忌证, 在选择治疗手段时应综合考虑以下因素: 肿瘤病理分级、功能状态、远处转移部位、肝转移类型、肿瘤原发灶及转移灶的可切除性等。对于仅伴有肝转移的 G1、G2 级胃肠胰 NET, 手术切除原发灶和转移灶或能使患者生存获益。一般而言, 应完整切除原发灶及 90% 以上肝转移灶。存在腹部以外的转移病灶及高级别胃肠胰 NEN 一般不优先考虑手术治疗, 晚期 NEC 是积极手术治疗的禁忌。由于功能性胃肠胰 NEN 能分泌激素并导致相应综合征, 姑息性减瘤手术可降低肿瘤负荷, 减少激素分泌, 但多用于 Ki-67 指数≤10% 的肿瘤中。针对肝转移瘤的局部治疗, 除了外科手术切除外, 还包括射频消融术或肝动脉栓塞术等, 应根据操作医生的经验、肝转移瘤范围、位置及转移瘤的血供情况进行选择。此外, 肝移植也是可供选择的方案, 但只用于仅有肝转移病灶、且无法手术完整切除的 G1、G2 级 NET 患者中。

(二) 激素相关症状控制药物治疗

控制功能性胃肠胰 NEN 激素分泌所引起症状的最主要、且通用的药物为生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)和 α 干扰素(interferon- α , IFN- α)。长效 SSA 安全性较高, 是多种功能性胃肠胰 NEN 的首选治疗药物, 主要包括长效奥曲肽和兰瑞肽水凝胶, 在常规剂量下激素相关症状控制不佳时, 可增加 SSA 的剂量。IFN- α 为二线治疗药物, 一般在长效 SSA 效果不佳时, 联合使用长效 SSA 和 IFN- α 治疗难治性激素相关症状。除了上述两类药物, 针对不同的功能性胃肠胰 NEN, 尚有特定治疗药物用于控制激素相关症状, 包括特罗司他乙酯、二氮嗪和质子泵抑制剂等, 分别用于控制类癌综合征、胰岛素瘤相关低血糖、胃泌素瘤引起的胃酸过度分泌。此外, 肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)能改善部分类癌综合征患者的腹泻症状(应用 PRRT 后应尽快使用 SSA 预防短期症状加重), 依维莫司也可改善胰岛素瘤和类癌综合征相关的症状。

(三)抗肿瘤增殖治疗

1. 生物治疗:用于胃肠胰 NEN 的生物治疗药物有 SSA 和 IFN- α 两种。SSA 主要被推荐用于 Ki-67 指数 <10%、肿瘤生长相对缓慢和表达生长抑素受体的胃肠胰 NET。IFN- α 作为抗肿瘤增殖药物,目前应用较少,多在其他治疗药物都无效或不适用时,用于高分化 NET,尤其是小肠 NET。

2. 靶向治疗:目前指南推荐用于胃肠胰 NEN 的靶向治疗药物包括依维莫司和舒尼替尼,其中,依维莫司可用于胃肠胰 NET,而舒尼替尼只用于胰腺 NET 中。这两个靶向药物均可作为 Ki-67 指数 >10% 或生长速度相对较快的 G2 级胰腺 NET 的首选治疗药物,其中依维莫司还可用于肠道 NET 患者。对于不表达生长抑素受体的 NET,也可使用依维莫司(胃肠胰)和舒尼替尼(胰腺)作为首选抗肿瘤治疗药物。此外,ESMO 指南指出,对于 G3 级胰腺 NET,在使用化疗治疗失败后,也可尝试使用依维莫司或舒尼替尼进行抗肿瘤增殖治疗^[2]。

3. 化疗:多用于高分化胰腺 NET 和所有低分化的胃肠胰 NEC 中。对于高分化的胰腺 NET,推荐的化疗方案为链脲霉素为基础的化疗方案(国内尚无链脲霉素应用)和卡培他滨联合替莫唑胺(CAPTEM)的方案。G1、G2 级胰腺 NET 化疗的适用范围与靶向治疗的适用范围基本重叠,但对于 G3 级胰腺 NET,化疗是首选治疗方案。在高分化胃肠道 NET 中,化疗多在其他治疗方案失败后应用。对于晚期胃肠胰 NEC,铂类为基础的化疗方案(顺铂或卡铂联合依托泊苷)是一线化疗方案,治疗失败后可尝试使用 FOLFIRI(氟尿嘧啶+左亚叶酸钙+伊立替康)、FOLFOX(氟尿嘧啶+左亚叶酸钙+奥沙利铂)或 CAPTEM(卡培他滨+替莫唑胺)化疗方案。

4. 肽受体放射性核素治疗(PRRT):在小肠 NET 中,PRRT 的治疗作用得到高级别临床证据的支持,目前指南推荐,PRRT 可用于表达生长抑素受体的小肠 NET 中,作为 SSA 或依维莫司治疗失败后的二线治疗。在其他部位来源的 NET 中,乃至 G3 级 NET 中,虽然 PRRT 的价值尚未得到随机对照试验的证实,但越来越多的回顾性研究提示,PRRT 在非小肠来源的 NET 中也具有较好的疗效,因此,在生物治疗、靶向治疗和化疗失败后,可尝试使用 PRRT。

七、胃肠胰 NEN 的随访

随访复查的时间间隔主要依据胃肠胰 NEN 的 Ki-67 指数。R₀或 R₁切除的胃肠胰 NEN 的随访问隔为:G1 级 NET 和 Ki-67 指数 <5% 的 G2 级 NET,每

6 个月进行影像学随访,随访超过 5 年后可延长随访问隔为每 1~2 年 1 次;Ki-67 指数 >5% 的 NET,每 3 个月进行随访,5 年后可适当延长随访问隔(G3 级 NET 不延长随访问隔);胃肠胰 NEC 应每 2~3 个月进行复查。晚期胃肠胰 NEN 治疗后复查的时间间隔与 R₀或 R₁切除术后随访问隔基本一致。另外,来源于阑尾和直肠直径 <1 cm 的 G1 级 NET 在根治术后,如无复发危险因素,则无需再进行随访。

八、小结

胃肠胰 NEN 的发病率在不断上升,由于其异质性较高,其准确诊断依赖于完整的病理报告及准确的肿瘤分期;病理报告可明确肿瘤的分化程度、Ki-67 指数和分级,再利用影像学检查对肿瘤进行准确分期,便可做出准确且完善的诊断。在此基础上,综合考虑患者肿瘤功能状态、肿瘤生长速度、肿瘤负荷、肿瘤可切除性和药物治疗情况等因素,才能制定合适的治疗方案。

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] Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):844-860. DOI:10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- [3] Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3):245-254. DOI:10.1159/000461583.
- [4] Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society [J]. *Pancreas*, 2017, 46(6):715-731. DOI:10.1097/MPA.0000000000000846.
- [5] Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well - differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6):753-766. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: neuroendocrine and adrenal tumors (2021 version 2). [EB/OL]. (2021-04-14) [2021-07-17]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf, 2021.

- [7] Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china[J]. *Oncotarget*, 2017,8(42):71699-71708. DOI:10.18632/oncotarget.17599.
- [8] Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP - NEN) in Japan: a population - based study [J]. *BMC Cancer*, 2020,20(1):1104. DOI:10.1186/s12885-020-07581-y.
- [9] 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.
- [10] 陈洛海,周志伟,陈洁. 美国癌症联合委员会(AJCC)第8版胃肠胰神经内分泌肿瘤分期解读及评价[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017,20(9):972-976. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.003.
- [11] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*[M]. New York: Springer, 2016.
- [12] Delle Fave G, Kwkkeboom 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.
- [13] 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.
- [14] 刘毫,吴诚义,吕忠柱. 胰腺神经内分泌肿瘤的综合治疗[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016,23(3):369-373. DOI:10.7507/1007-9424.20160097.