

245例消化系统神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理特征分析

党智萍¹, 于婷¹, 翟慧敏¹, 王诗梦¹, 孔心涓^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

Email: *744504118@qq.com

收稿日期: 2020年10月11日; 录用日期: 2020年10月28日; 发布日期: 2020年11月4日

摘要

目的: 探讨消化系统神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine tumors, NETs)的流行病学、内镜表现及临床病理特征, 以提高对该类疾病的诊治水平。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院消化内科自2013年2月至2020年9月诊断为NETs患者的临床资料, 探讨其流行病学、内镜表现及临床病理特征。结果: 共检出消化系统NETs患者245例, 男性130例(53.1%), 女性115例(46.9%), 平均年龄(53.3 ± 12.3)岁。消化系统NETs好发部位以结直肠(127例, 51.8%)和胃(81例, 33.1%)最常见。肿瘤直径 ≤ 10.0 mm的患者有209例(85.3%); 10.0~20.0 mm 25例(10.2%); >20.0 mm 11例(4.5%)。病变多起源于黏膜肌层(55.4%)及黏膜下层(43.8%)。根据WHO分类标准, 245例患者病理分期为NETG1的有204例(83.3%); NETG2的有40例(16.3%); NEC的有1例(0.4%)。免疫组化染色结果显示, Syn阳性率为95.1%, CgA阳性率为55.1%。上消化道与下消化道NETs在性别(P = 0.001)、肿瘤大小(P < 0.001)及病理分型(P < 0.001)存在统计学差异。结论: 消化系统NETs的好发部位以结直肠和胃最常见。肿瘤直径绝大多数不超过10.0 mm, 病变多起源于黏膜肌层及黏膜下层。ESD是既安全又有效的微创治疗方法。超声内镜对消化系统NETs具有较大的诊断价值。

关键词

神经内分泌肿瘤, 消化系统, 流行病学, 内镜表现, 病理特征

Endoscopic Manifestations and Pathological Features of 245 Cases of Neuroendocrine Tumors in the Digestive System

Zhiping Dang¹, Ting Yu¹, Huimin Zhai¹, Shimeng Wang¹, Xinjuan Kong^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 党智萍, 于婷, 翟慧敏, 王诗梦, 孔心涓. 245例消化系统神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理特征分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2444-2450. DOI: 10.12677/acm.2020.1011369

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *744504118@qq.com

Received: Oct. 11th, 2020; accepted: Oct. 28th, 2020; published: Nov. 4th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the epidemiology, endoscopic manifestations and clinicopathological features of neuroendocrine tumors of the digestive system in order to improve the diagnosis and treatment of these diseases. **Method:** The clinical data of NETs patients diagnosed in department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University from February 2013 to September 2020 were retrospectively analyzed to investigate the epidemiology, endoscopic manifestations and clinicopathological features. **Results:** A total of 245 patients with digestive NETs were detected, including 130 males (53.1%) and 115 females (46.9%), with an average age of 53.3 ± 12.3 years. The most common sites of gastrointestinal NETs were the colorectal (127 cases, 51.8%) and the stomach (81 cases, 33.1%). There were 209 patients (85.3%) with tumor diameter ≤ 10.0 mm. 25 patients (10.2%) with tumor diameter between 10.0 - 20.0 mm; 11 patients (4.5%) with tumor diameter > 20.0 mm. The tumor mostly originated in the muscularis mucosa (55.4%) and submucosa (43.8%). According to WHO classification criteria, 204 (83.3%) of 245 patients were diagnosed as NETG1 in pathological stage; 40 (16.3%) patients were diagnosed as NETG2; and only 1 (0.4%) patient were in NEC. The immunohistochemical staining results showed that the positive rate of Syn and CgA were 95.1% and 55.1% respectively. There were statistically significant differences between upper and lower gastrointestinal NETs in gender ($P = 0.001$), tumor size ($P < 0.001$), and pathological type ($P < 0.001$). **Conclusion:** Colorectal and stomach are the most common sites of gastrointestinal NETs. Most of the tumors are no more than 10.0 mm in diameter, and most of the lesions originate from the mucosal musculus and submucosa. ESD is a safe and effective minimally invasive treatment. Endoscopic ultrasonography is of great diagnostic value for NETs in the digestive system.

Keywords

Neuroendocrine Tumor, Digestive System, Epidemiology, Endoscopic Manifestations, Pathological Features

Copyright © 2020 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

神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine Tumors, NETs)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤[1][2], 占有所有恶性肿瘤的1%~2% [3], 可发生于身体任何部位, 其中以消化系统胃肠胰神经内分泌肿瘤最为常见, 约占全部神经内分泌肿瘤的70%~75% [4]。NETs 一直被认为是一种发病率极低的罕见疾病, 但近20年的研究数据显示, NETs的发病率呈明显上升趋势[5]。根据肿瘤的形态学、增殖活性及分化程度, NETs可分为神经内分泌瘤(Neuroendocrine Tumor, NET)、神经内分泌癌(Neuroendocrine Carcinoma, NEC)以及混合型腺神经内分泌癌(Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma, MANEC) [6]。由于缺乏

相关流行病学调查数据, 特异的临床表现及相关诊治经验, 使得 NETs 的诊疗进展受到一定限制。本研究通过回顾性分析青岛大学附属医院消化内科自 2013 年 2 月至 2020 年 9 月诊断为 NETs 的 245 例患者的临床资料, 探讨其流行病学、内镜表现及临床病理特征, 以期为该病的预防和规范化诊治提供相关参考依据。

2. 资料和方法

2.1. 临床资料

本研究回顾性分析了青岛大学附属医院消化内科自 2013 年 2 月至 2020 年 9 月收治的 245 例患者的临床资料。纳入标准: 结合超声内镜及病理结果诊断为消化系统神经内分泌肿瘤。在 245 例患者中, 男性 130 例(53.1%), 女性 115 例(46.9%), 男女比例为 1.13:1。平均年龄(53.3 ± 12.3)岁, 中位年龄 54 (13~79) 岁。2013、2014、2015、2016、2017、2018、2019 以及 2020 年上半年 NETs 患者所占的比例分别为: 0.8%、1.2%、11.8%、20.0%、17.1%、17.6%、18.8%、12.7%。

2.2. 研究方法

2.2.1. 资料收集

回顾性收集全部消化系统 NETs 患者的发病时间、性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤起源、内镜特点、病理特征、WHO 分类、诊疗及预后等数据。全部数据资料由研究者本人及病理科医师按照统一标准进行检索、收集及记录。资料采集已征得患者本人同意, 并将个人信息严格保密, 符合医学伦理要求。

2.2.2. 免疫组织化学染色

每例患者的病理组织经过福尔马林固定、石蜡包埋、化学染色。免疫组化染色包括 Syn、CgA、Ki-67 染色。另外, 若需要鉴别诊断, 可根据肿瘤部位补充免疫组化类型。

2.2.3. 诊断标准及病理分级

NETs 的诊断标准参照 2010 年世界卫生组织(WHO)以及北美神经内分泌肿瘤学会(NANETS)分类标准[7]。病理分级依据 WHO 2019NETs 分类标准[8], 分为神经内分泌瘤、神经内分泌癌和混合型腺神经内分泌癌, 其中神经内分泌癌分为神经内分泌瘤 I 级(G1)、神经内分泌瘤 2 级(G2)和神经内分泌瘤 3 级(G3); 神经内分泌癌分为小细胞型(SCNEC)和大细胞型(LCNEC)。当核分裂象与 Ki-67 指数不一致时, 以级别高的为准。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 计数资料组间比较采用 X² 检验或 Fisher 确切概率法。P < 0.05 具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 消化系统 NETs 患者流行病学特征

本研究共纳入 245 例消化系统 NETs 患者, 男性 130 例(53.1%), 女性 115 例(46.9%), 男女比例为 1.13:1。患者的平均年龄(53.3 ± 12.3)岁, 40 岁及以下的患者 35 例(14.3%), 大于 40 岁的患者 210 例(85.7%) (见表 1)。2013、2014、2015、2016、2017、2018、2019 以及 2020 年前 9 月诊断 NETs 患者所占的比率分别是: 0.8%、1.2%、11.8%、20.0%、17.1%、17.6%、18.8%、12.7% (见表 2), 随时间变化整体呈逐年上升趋势,

2020年前9个月检出患者31例(12.7%)。NETs患者的男女性别比例呈逐年缩小趋势,2015年NETs患者男女性别比为1.63:1,2019年下降至0.84:1。各年份NETs患者的平均年龄分别为:32.5岁、49.0岁、51.0岁、53.3岁、54.8岁、55.3岁、52.3岁、54.1岁,2013年至2018年NETs患者的平均年龄逐年增加,2019、2020略有下降。

Table 1. Distribution and clinicopathological characteristics of gastrointestinal NETs in 245 cases, n%
表 1. 245例消化系统NETs的部位分布及其临床病理特征 n(%)

项目	食管	胃	十二指肠	结直肠	胰腺	阑尾	总计	P
								(上消化道 vs 下消化道)
性别								0.001
男	1	29	14	80	5	1	130 (53.1%)	
女	3	52	10	47	0	3	115 (46.9%)	
年龄(岁)								0.06
≤40	0	8	2	23	2	0	35 (14.3%)	
>40	4	73	22	104	3	4	210 (85.7%)	
直径(mm)								<0.001
≤10.0	3	63	17	123	0	3	209 (85.3%)	
10.0~20.0	1	12	6	3	2	1	25 (10.2%)	
>20.0	0	6	1	1	3	0	11 (4.5%)	
起源								0.091
粘膜肌层	2	42	11	76	-	2	133 (55.4%)	
粘膜下层	2	37	13	51	-	2	105 (43.8%)	
固有肌层	0	2	0	0	-	0	2 (0.8%)	
WHO 分类								<0.001
NETG1	4	54	20	119	4	3	204 (83.3%)	
NETG2	0	27	4	8	0	1	40 (16.3%)	
NEC	0	0	0	0	1	0	1 (0.4%)	
MANEC	0	0	0	0	0	0	0 (0.0%)	
免疫组化								
Syn 阳性	3	77	22	124	4	3	233 (95.1%)	0.194
CgA 阳性	2	48	12	69	2	2	135 (55.1%)	0.793
总计	4 (1.6%)	81 (33.1%)	24 (9.8%)	127 (51.8%)	5 (2.1%)	4 (1.6%)	245 (100.0%)	

Table 2. The proportion of NETs patients from 2013 to 2020

表 2. 2013~2020年NETs患者所在比率分析

时间	总病例数	概率(%)	男	女	性别比	年龄
2013	2	0.8%	1	1	1.00:1	32.5
2014	3	1.2%	2	1	2.00:1	49.0
2015	29	11.8%	18	11	1.63:1	51.0
2016	49	20.0%	25	24	1.04:1	53.3
2017	42	17.1%	23	19	1.21:1	54.8
2018	43	17.6%	22	21	1.05:1	55.3
2019	46	18.8%	21	25	0.84:1	52.3
2020	31	12.7%	18	13	1.38:1	54.1
总计	245	100%	130	115	1.13:1	53.3

3.2. 消化系统 NETs 的患病部位及镜下肿瘤特征

本研究显示, 245 例消化系统 NETs 的好发部位以结直肠(127 例, 51.8%)、胃(81 例, 33.1%)和十二指肠(24 例, 9.8%)最常见, 其余部位还包括食管(4 例, 1.6%)、胰腺(5 例, 2.1%)、阑尾(4 例, 1.6%)。病变位于上消化道 109 例(44.5%), 下消化道 131 例(53.5%)。消化系统 NETs 在普通内镜下表现为黏膜下隆起, 超声内镜主要表现为低回声或中-低回声、边界清晰、回声均匀的圆形病灶。肿瘤直径 ≤ 10.0 mm 的 209 例, 占 85.3%; 10.0~20.0 mm 的 25 例, 占 10.2%; >20.0 mm 的 11 例, 占 4.5%。病变多起源于黏膜肌层(55.4%)及黏膜下层(43.8%), 0.8%起源于固有肌层。

3.3. 消化系统 NETs 的治疗方式及病理特征

诊断为消化系统 NETs 的 245 例患者中, 行内镜下粘膜剥离术(ESD)治疗的有 170 例(69.4%), 行内镜下粘膜切除术(EMR)治疗的有 40 例(16.3%), 行外科手术的有 6 例(2.4%)。根据 WHO 分类标准, 245 例患者病理分期为 NETG1 的有 204 例, 占 83.3%; NETG2 的有 40 例, 占 16.3%; NEC 的有 1 例, 仅占 0.4%。免疫组化染色结果显示, Syn 阳性率为 95.1%, CgA 阳性率为 55.1%。

3.4. 不同部位消化道 NETs 影响因素及特征分析

本研究将消化系统 NETs 病变部位不同分为上消化道 NETs (109 例)及下消化道 NETs (131 例)。统计学分析显示, 上消化道与下消化道 NETs 在性别($P = 0.001$)、肿瘤大小($P < 0.001$)及病理分型($P < 0.001$)存在统计学差异; 但在年龄($P = 0.06$)、肿瘤起源($P = 0.091$)、免疫组化方面(Syn, $P = 0.194$; CgA, $P = 0.793$)尚无统计学意义。

4. 讨论

神经内分泌肿瘤(NETs)是起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 可位于身体任何组织器官。而胃肠道是常见的发病部位之一, 约占 NETs 的 50.6% [9]。近年来, 由于国家经济发展, 国民健康意识提高, 消化内镜检查不断普及, 消化系统 NETs 的发病率呈逐年上升趋势[10] [11] [12]。本研究队列中消化系统 NETs 患者所占的比率随时间变化整体呈逐年上升趋势; 另外, NETs 患者的男女性别比例呈逐年缩小趋势, 由 2015 年的 1.63:1 降至 2019 年的 0.84。此结论与国内其他研究结果是一致的[13] [14]。在本研究队列中, 85.7%患者的患病年龄在 40 岁以上, 2013 年至 2018 年 NETs 患者的平均年龄逐年增加, 2019、2020 略有下降, 这可能与消化内镜检查的不断普及相关。

有国外学者对 35825 例 NETs 患者资料分析发现[9], 其好发部位依次为直肠、胰腺和胃; 另一项研究发现[9], 不同性别患者 NETs 的原发部位不同, 女性的原发部位多在肺、胃、阑尾或盲肠, 而男性则更多发生于胸腺、十二指肠、胰腺、空回肠或直肠。在本研究中, 消化系统 NETs 好发于结直肠、胃以及十二指肠部位。不同性别患者消化系统 NETs 的好发部位有所不同。女性的好发部位主要是胃, 而男性患者的好发部位是结直肠, 本结论与其他国内外研究结果相类似[15]。消化内镜检查对于消化系统 NETs 的诊断、治疗及术后随访等方面有重要作用, 而超声内镜检查可以对黏膜下肿物的起源、大小、与周围组织器官的毗邻关系进行评估, 为后续肿瘤治疗方式的选择提供依据。消化系统 NETs 在普通内镜下表现为椭圆形、半球状或息肉样黏膜下隆起, 表面可见迂曲的血管, 有时也可表现为溃疡。超声内镜主要表现为低回声或中-低回声、边界清晰的圆形病灶, 本研究发现, 消化系统 NETs 病变多起源于黏膜肌层及黏膜下层, 大多数肿瘤直径 ≤ 10.0 mm。此结论与一些国内学者苏慧等人的研究结果基本上是一致的[16]: 其研究的 167 例胃肠道 NETs 患者中, 56.0%的病变位于黏膜层, 41.6%位于黏膜下层; 肿瘤直径 ≤ 10.0 mm 的患者占 88.0%。

NETs 是一种潜在的恶性肿瘤,其生长缓慢、病程较长,预后较好,早期的诊断和治疗能够显著提高患者生存质量及预后。消化系统 NETs 缺乏典型的临床表现,仅凭内镜尚不能对其进行确诊,需要免疫组化等病理组织学检测进一步鉴别诊断。嗜铬粒蛋白 A (CgA)和突触素(Syn)是最常用来确定肿瘤是否具有神经内分泌分化性质的免疫组织化学标记物[17]。神经内分泌瘤(NET)可根据核分裂象数和 Ki-67 指数分为 NETG1 和 NETG2 两组。G1:核分裂象 $< 2/10\text{HPF}$ (高倍视野),Ki-67 $< 2\%$; G2:核分裂象 2-20/10HPF, Ki-67 为 3%~20% [18]。在本研究中,研究患者的免疫组化结果显示,CgA 阳性率为 55.1%, Syn 阳性率为 95.1%。结合相关研究报道[19] [20],免疫组化在辅助诊断 NETs 方面是不可替代的,其中 CgA、Syn 可作为必查项目, Ki-67 表达的检测有助于 NETs 的分类。另外,在本研究中,83.3%的患者病理分期为 NETG1,16.3%患者的病理分期为 NETG2。这与我国 23 家医院多中心研究报道的 NETG1 期患者占 75.8%, NETG2 期患者占 11.8%的研究结果基本一致[21]。

消化系统 NETs 的治疗方式取决于病变的部位、数量、大小、深度以及有无淋巴结及周围器官转移等。起源于粘膜层或粘膜下层的,直径 $\leq 10.0\text{ mm}$ 的 NETs 可行 EMR 或 ESD 治疗;直径 $> 20\text{ mm}$ 的 NETs 则通常选择外科手术,必要时行淋巴结清扫[22]。如果肿瘤直径在 10~20 mm 之间,则需要消化内科医师及外科手术医师综合评估后选择最佳治疗方案。

本研究中有 209 例(85.3%)患者的肿瘤最大直径在 10 mm 以内,其中 162 例在完善超声内镜检查后行 ESD 治疗。25 例(10.2%)患者的肿瘤直径在 10~20 mm 之间,其中 8 例行 ESD 治疗。经 ESD 治疗后的患者在随访过程中均未发现肿瘤复发。11 例(4.5%)患者的肿瘤直径 $> 20.0\text{ mm}$,其中 6 例患者行手术治疗,术后随访中未见复发。相关文献表明,ESD 是消化系统 NETs 治疗的安全、有效方法,其对病变的完整切除率明显高于传统的 EMR 治疗[23]。因此,我们需要对 NETs 患者的临床表现、超声内镜特征及组织病理特征综合分析,选择合适的治疗方案。

本研究通过单因素统计分析得出,上消化道与下消化道 NETs 在患者的性别、内镜下肿瘤直径及组织病理分型方面存在统计学差异。上消化道 NETs 患者女性居多,而下消化道患者男性居多。上消化道 NETs 患者有 76.1%肿瘤直径小于 10.0 mm,83.3%组织病理类型为 NETG1,而下消化道 NETs 患者有高达 96.2%肿瘤直径小于 10.0 mm,93.7%组织病理类型为 NETG2。另外,上消化道与下消化道 NETs 则在患者年龄、肿瘤起源深度及免疫组化类型方面尚无统计学意义。

综上所述,消化系统 NETs 的好发部位以结直肠和胃最常见,低回声或中-低回声、边界清晰、回声均匀的圆形病灶是其在超声内镜下的典型表现。肿瘤直径绝大多数不超过 10.0 mm,病变多起源于黏膜肌层及黏膜下层。治疗上可选择内镜 ESD、EMR 治疗、手术治疗及化疗,对于病变仅局限于黏膜下层的 NETs,ESD 是既安全又有效的微创治疗方法。超声内镜对消化系统 NETs 具有较大的诊断价值,根据内镜下不同的特征表现及病变的分期分级,可选择不同的治疗方式。另外,对于上消化道与下消化道 NETs,在患者性别、肿瘤直径及组织病理分型方面是存在统计学差异的。

本研究仅为单中心、回顾性研究,缺乏对于消化系统 NETs 疾病的发生发展机制、临床转归等方面的深入探讨,对于消化系统 NETs 的预防及预后方面尚不能得出实用性方案。因此,我们需要在此基础上进行多中心、大样本的研究,并结合流行病学数据加以分析,进一步完善肿瘤诊断及分类、分期标准,从而改善对 NETs 的诊治及预防措施,降低其发病率及死亡率。

参考文献

- [1] Oberg, K. (2010) Neuroendocrine Tumors (NETs): Historical Overview and Epidemiology. *Tumori*, **96**, 797-801. <https://doi.org/10.1177/030089161009600530>
- [2] Caplin, M.E., Baudin, E., Ferolla, P., *et al.* (2015) Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors: European Neu-

- roendocrine Tumor Society Expert Consensus and Recommendations for Best Practice for Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids. *Annals of Oncology*, **26**, 1604-1620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>
- [3] Fitzgerald, T.L., Dennis, S.O., Kachare, S.D., *et al.* (2015) Increasing Incidence of Duodenal Neuroendocrine Tumors: Incidental Discovery of Indolent Disease? *Surgery*, **158**, 466-471. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.03.042>
- [4] 王霄, 宋争放, 姚文秀, 等. 胃肠胰神经内分泌瘤的临床病理特点及预后的多因素分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(18): 1411-1414.
- [5] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., *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>
- [6] 李增山. 胃肠胰神经内分泌肿瘤分类及病理学进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(1): 10-23.
- [7] Vinik, A.I., Woltering, E.A., Warner, R.R., *et al.* (2010) NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. *Pancreas*, **39**, 713-734. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd>
- [8] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., *et al.* (2020) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [9] Yao, J.C., Hassan, M., Phan, A., *et al.* (2008) One Hundred Years after "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3063-3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
- [10] Desserud, K.F., Bukholm, I. and Søreide, J.A. (2017) Compensation Claims for Sub-Substandard Care of Patients with Gastroentero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Nationwide Descriptive Study of Cases between 2005-2016 in Norway. *Anticancer Research*, **37**, 5667-5671. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12002>
- [11] Russolillo, N., Vigano, L., Razzore, P., *et al.* (2015) Survival Prognostic Factors of Gastro-Enteric-Pancreatic Neuroendocrine Tumors after Primary Tumor Resection in a Single Tertiary Center: Comparison of Gastro-Enteric and Pancreatic Locations. *European Journal of Surgical Oncology*, **41**, 751-757. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.02.011>
- [12] Al-Risi, E.S., Al-Essry, F.S. and Mula-Abed, W.S. (2017) Chromogranin A as a Biochemical Marker for Neuroendocrine Tumors: A Single Center Experience at Royal Hospital, Oman. *Oman Medical Journal*, **32**, 365-370. <https://doi.org/10.5001/omj.2017.71>
- [13] 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析[J]. 胃肠病学, 2012, 17(5): 276-278.
- [14] 高尤亮, 王晨, 曾德华, 等. 神经内分泌肿瘤 714 例临床病理分析[J]. 海南医学, 2013, 24(2): 285-287.
- [15] Garcia-Carbonero, R., Capdevila, J., Crespo-Herrero, G., *et al.* (2010) Incidence, Patterns of Care and Prognostic Factors for Outcome of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncology*, **21**, 1794-1803. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq022>
- [16] 苏惠, 李娜, 王海红, 等. 167 例胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理特征回顾性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(4): 405-409.
- [17] Rindi, G., Bordi, C., La Rosa, S., *et al.* (2011) Gastroenteropancreatic (Neuro)endocrine Neoplasms: The Histology Report. *Digestive and Liver Disease*, **43**, S356-S360. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(11\)60591-4](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60591-4)
- [18] Osamura, R.Y. (2014) Current Concept of Neuroendocrine Tumors (NET): Its Changes for the Past 20 Years. *Pathology*, **46**, S1. <https://doi.org/10.1097/01.PAT.0000454055.93030.32>
- [19] Uccella, S., Sessa, F. and La Rosa, S. (2015) Diagnostic Approach to Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Turk Patoloji Dergisi*, **31**, 113-127. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01319>
- [20] 顾健, 焦宇飞. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学特征与分级[J]. 现代肿瘤医学, 2106, 24(16): 2648-2651.
- [21] Fan, J.-G., Kim, S.-U. and Wong, V.W.-S. (2017) New Trends on Obesity and NAFLD in Asia. *Journal of Hepatology*, **67**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.003>
- [22] Yazici, C. and Boulay, B.R. (2017) Evolving Role of the Endoscopist in Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4847-4855. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4847>
- [23] He, L., Deng, T. and Luo, H.S. (2015) Efficacy and Safety of Endoscopic Resection Therapies for Rectal Carcinoid Tumors: A Meta-Analysis. *Yonsei Medical Journal*, **56**, 72-81.