

中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)

中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会*

【关键词】 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗; 专家共识

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2016)10-0927-20

前言

1808 年 Merling 首次描述了一些发生于胃肠道类似于癌的上皮性肿瘤,结构单一,侵袭性低于胃癌,1907 年 Oberndorfer 正式将其命名为“类癌(carcinoid)”且沿用至今。现已明确:类癌应归属于神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)。

NENs 是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标记物、能够产生生物活性胺和/或多肽激素的肿瘤。其中,胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)主要发生在消化道或胰腺,能产生 5-羟色胺代谢产物或多肽激素,如胰高血糖素、胰岛素、胃泌素或肾上腺皮质激素等。如果肿瘤分泌的激素能引起相应的临床症状,归为功能性 NENs;如果血和尿液中可以检测到胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)等激素水平升高,却无相关症状(即使存在肿瘤压迫的表现),通常归为无功能性 NENs^[1]。长期以来,由于临床医师对 NENs 的认识不足,导致此类疾病常常成为“疑难杂症”。过去的许多年里,NENs 患者的生存状况几无改观;但是近年来,随着重视程度的提高、有关研究的深入和分子靶向治疗的进步,NENs 的诊疗现状业已获得显著改变。

参考当时国际常用的世界卫生组织(WHO)2010 版消化系统肿瘤病理分类、欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)共识、北美神经内分泌肿瘤协会共识和美国国立癌症网络(NC-CN)临床实践指南,结合中国版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识,2013 年 CSCO 神经内分泌肿瘤专家委员会曾经制定了第 1 版的中国 GEP-NENs 诊治共识^[2],对于全国医师提高认识 GEP-NENs 起到了积极作用。经过了 3 年的临床实践,结合国内、外的研究进展,专家委员会组织讨论,对于第 1 版共识进行了修订更新,现在公布。在第 2 版共识中,NENs 仍然包括所有高、中、低分化的神经内分泌肿瘤;NETs(neuroendocrine tumors)是指高、中分化的神经内分泌肿瘤;而 NEC(neuroendocrine carcinoma)则是指低分化的神经

内分泌癌。由于 2010 年 WHO 有关分类的出台时间较短和需要不断完善,本共识引用的参考文献中,有关 NENs 分化程度及分级的标准可能会与 WHO 分类有不一致之处。

本共识共分为两部分,第一部分为胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs),第二部分为胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)。

第一部分 胰腺神经内分泌肿瘤(pNENs)

1 流行病学

NENs 曾被认为是一类罕见的疾病,但是近 30 年来,随着内镜和生物标志物等技术的进步,NENs 的诊断水平不断提高。美国监测、流行病学与最终结果数据库(SEER)的数据显示,NENs 的发病率和患病率明显上升;据估计,NENs 发病率为 5.25/10 万^[3],其中 GEP-NENs 占 NENs 的 65%~75%^[4]。在西方国家,虽然 GEP-NENs 仅占胃肠道恶性肿瘤构成比的 2%,但其患病率仅次于结直肠癌之后,位居胃肠道肿瘤的第 2 位。日本的资料表明,pNENs 的发病率为 2.23/10 万,其中无功能 pNENs 占到全部 NENs 的 47%^[5]。近年来,我国对 GEP-NENs 的报道亦逐渐增多,但是由于全国性登记系统尚不完善,对于国内现阶段 GEP-NENs 的流行趋势、临床特征以及防治状况仍不甚明晰,因此缺乏与其他国家/地区可比的详细数据和信息。

2012 年,郭林杰等^[6]曾回顾分析了 1954 年至 2011 年间国内发表的所有相关文献,总结国人 GEP-NENs 共 11 671 例,以 pNENs 最为常见(5807 例),占 49.8%;在 pNENs 中,功能性的为 5205 例,占 89.6%,其中胰岛素瘤例数最多,共 4962 例,占 85.4%;同时,GEP-NENs 的临床误诊率高达 55.1%。另外,Wang 等^[7]回顾总结了 1995 年至 2012 年间广州中山大学第一附院诊治的 178 例 GEP-NEN 资料,也以 pNENs 最多,共 62 例(34.8%),其次是直肠 NEN,共 36 例(20.2%)。

* 主要执笔者:徐建明,梁后杰,秦叔逵,楼文晖

1 通讯作者:徐建明 E-mail: jmxu2003@yahoo.com

2 临床表现

胃肠道、胰腺和肺支气管组织中普遍存在神经内分泌细胞,由于其类型和分化程度各异,导致 NENs 的症状和体征不典型,临床表现多种多样,这也是医师和患者容易忽略、延误诊断的重要原因^[8]。所以,多数的 NENs 患者发现较晚,确诊时往往已达到局部扩散和/或远处转移,失去了根治手

术的机会^[9]。

2.1 功能性 pNETs 常见病理类型有胰岛素瘤和胃泌素瘤;罕见类型包括胰高糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP) 瘤、分泌促肾上腺皮质激素和导致库欣综合征的 NETs(ACTHomas)、导致类癌综合征的 NETs、导致血钙过多的 NETs,以及非常罕见的异常分泌黄体类激素、凝乳酶或促红细胞生成素的 NETs 等。见表 1。

表 1 pNENs 概况和常见类型的临床表现

肿瘤类型	所占比例(%)	分泌激素	恶性所占比例(%)	主要症状
功能性 pNETs				
常见类型				
胰岛素瘤	20 ~ 30	胰岛素	< 10	低血糖,中枢神经系统症状
胃泌素瘤	15 ~ 20	胃泌素	60 ~ 90	难治性消化道溃疡、上腹部疼痛、腹泻等卓艾综合征
罕见类型				
胰高糖素瘤	1 ~ 3	胰高血糖素	50 ~ 80	游走性坏死性红斑、糖耐量受损、体重下降
生长抑素瘤	0 ~ 1	生长抑素	> 70	糖尿病、胆石症、腹泻(症状可能不典型)
ACTH 瘤	少见	ACTH	> 95	库欣综合征
VIP 瘤	2 ~ 4	VIP	40 ~ 70	腹泻、低钾血症、脱水
无功能 pNENs	10 ~ 50		40 ~ 70	可有肿块压迫引起的相关症状

注: ACTH: 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone); VIP: 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide); 卓艾综合征 ZES(Zollinger-Ellison syndrome)

(1) 胰岛素瘤(insulinoma): 又称胰岛 β-细胞瘤,以分泌大量胰岛素而引起发作性低血糖症候群为特征,为器质性低血糖症中较常见的病因。本病约 90% 以上为胰岛 B 细胞的良性肿瘤,且 90% 为单个,也可多发。90% 左右的肿瘤位于胰腺内,发生在胰头、体和尾部的各占 1/3。肿瘤大多体积较小(82% < 2 cm 47% < 1 cm)^[10-11]。99% 以上的胰岛素瘤会引起低血糖的相关症状,包括对中枢神经系统影响,如头痛、意识模糊、视觉和行为异常等,或低血糖引起儿茶酚胺过度释放,如出汗、震颤和心悸等。由于症状复杂多样,临床上容易误诊,部分患者在出现症状数年后才能确诊。因此,当患者出现不明原因的清晨昏迷,Whipple 三联征,即低血糖、血糖水平 ≤ 2.2 mmol/l、进食或静脉推注葡萄糖后症状能改善时,应首先考虑排除胰岛素瘤。近期的研究表明,约 18% 的患者仅表现为餐后低血糖,21% 的患者在既往曾诊断为糖耐量异常或 2 型糖尿病,即 OGTT 试验中胰岛素分泌模式改变^[12]。

(2) 胃泌素瘤(Zollinger-Ellison syndrome, ZES, 卓艾综合征): 多位于十二指肠或胰腺,包括散发性 ZES 和遗传性的 ZES。遗传性 ZES,即多发性内分泌腺瘤病 1 型(MEN1),是一种常染色体显性综合征,约占到 ZES 的 20% ~ 30%。ZES 主要因胃酸分泌过多产生一系列临床表现,包括单发性和多发性十二指肠溃疡、消化道症状、胃食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD) 和腹泻。多数患者是因为长期难治的消化道溃疡(peptic ulcer disease, PUD) 和/或 GERD 最终才得以确诊。近年来,由于质子泵抑制剂(proton pump inhibi-

tors, PPI) 的广泛使用,多发性溃疡已经越来越少见,胃泌素瘤的症状越来越不典型,影响及时诊断,通常从出现症状到确诊需要 5.2 年。由 PUD 和/或 GERD 引起的腹痛占 75% ~ 98%, 腹泻占 30% ~ 73%, 烧心占 44% ~ 56%, 出血占 44% ~ 75%, 恶心、呕吐占 12% ~ 30%, 体重减轻占 7% ~ 53%^[13-15]。

当出现以下情况的 PUD 时,应当怀疑 ZES: 反复出现的、严重的或者家族性的 PUD; 无幽门螺杆菌感染或非甾体抗炎药物(NSAIDs) 服用史等危险因素而发生的 PUD; 严重 GERD 相关的 PUD; 治疗无效或者伴随穿孔、出血等严重并发症的 PUD; 与内分泌疾病或者腹泻相关的 PUD; 胃镜下位于粘膜主褶皱的 PUD,或者伴随高钙血症及高胃泌素血症; 以及服用 PPI 后腹泻明显缓解的 PUD 患者。

无论是 ZES 还是胰岛素瘤患者,当出现以下情况时应当怀疑 MEN1: 本人或有家族性内分泌疾病史; ZES 患者具有消化性疾病的家族史、肾绞痛、肾结石、高钙血症和 pNET 综合征等,或者存在多发性 pNET/d-NET、或胸腺、肺或者胃 NETs (2 型) 时; 胰岛素瘤患者同时伴有/继发胃泌素瘤或者其他罕见的神经内分泌肿瘤; 存在无功能的 pNET; < 20 岁的胰岛素瘤或多个胰岛素瘤或切除后复发的胰岛素瘤患者。

(3) 罕见的功能性 pNETs (rare functional p-NETs, RFTs): 大部分 RFTs 诊断时即存在远处转移,5 年生存率与肿瘤的生长速度相关,而与激素分泌水平无明显关系。

2.2 无功能性 pNENs(non-function pNENs, NF-pNENs) 约占所有 pNETs 的 60% ~ 90%。在血液和尿液中可能有激素

水平的升高,但是并不表现出特异的症状或综合征。当肿瘤体积增大到一定程度时,可能出现肿瘤压迫的相关症状,如消化道梗阻和黄疸;也可能出现转移相关的症状。

2.3 罕见的遗传性 NETs 以下遗传性 NETs 均属于常染色体显性遗传病。

(1) MEN1: 约 20% 的胃泌素瘤、< 5% 的胰岛素瘤或 RFTs 为 MEN-1^[16-19]。该类疾病通常以出现甲状旁腺、胰腺、十二指肠和垂体的肿瘤为特征,也常出现支气管和胸腺 NETs、肾上腺肿瘤、皮肤病灶、甲状腺疾病和脑膜肿瘤。

(2) 视网膜-小脑血管瘤疾病 (Hippel-Lindau disease, VHL): 10% ~ 17% 的 VHL 合并 NF-pNETs, 可累及多个器官组织,包括肾(肾透明细胞癌)、肾上腺(肾上腺嗜铬细胞瘤)、中枢神经系统(成血管细胞瘤)、眼(视网膜血管瘤)、内耳(内淋巴囊肿瘤)、附睾(附睾囊肿瘤)及胰腺(浆液性囊性肿瘤和实性高分化 NETs)。

(3) 神经纤维瘤病 1 型 (neurofibromatosis 1, NF-1): 也称为 Von Recklinghausen 综合征(冯·雷克林霍森综合征), 多发性神经纤维瘤综合征。NF-1 中有 0 ~ 10% 合并 NETs, 最常见为十二指肠生长抑素瘤,也有少部分为 pNETs。常见的临床表现有皮肤出现牛奶咖啡斑(>99%)、多发性神经纤维瘤(>99%)、皮肤褶皱处的雀斑(85%)、虹膜错构瘤(Lisch 结节, >95%)、视神经胶质瘤和骨的发育异常。中枢神经系统异常表现为学习障碍、多动症和癫痫。另外,少数患者会出现肾动脉狭窄和嗜铬细胞瘤以及难以控制的高血压。

(4) 结节性硬化(Tuberous sclerosis, TS): < 1% 的患者合并 pNETs。主要为神经-皮肤的多系统异常,表现为几乎所有器官的错构瘤,主要为结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC) 1 和 TSC 2 的基因突变所致。患者可出现神经系统症状(癫痫、智力障碍和自闭症)、皮肤改变(面部血管纤维瘤、色素脱失斑、鲨鱼皮斑)以及错构瘤结节(皮质结节、心脏横纹肌瘤、脑室壁室管膜下小结节、肾血管平滑肌脂肪瘤、淋巴管肌瘤病)。少部分 TS 患有 pNETs, 通常为 TSC2 突变。

3 影像学检查

pNENs 肿瘤生长的位置和转移情况是决定能否根治性切除的关键。推荐的影像学检测手段,包括 CT、MRI、生长抑素受体显像(somatostatin-receptor scintigraphy, SRS)、PET-CT、超声检查、超声内镜(Endoscopic ultrasound, EUS)、术中超声(intraoperative ultrasound, IOUS)及选择性血管造影等。

3.1 常规检测手段 常规检测手段包括增强 CT、MRI、超声检查及 EUS。39% 的 pNENs 可采用超声检查协助诊断,而 CT 联合 MRI 的灵敏度可达 75% ~ 79%。北京协和医院^[20]曾分析 99 例胰岛素瘤患者的影像学资料表明,与常规的影像学检测相比,胰腺灌注 CT 对于胰岛素瘤诊断的敏感性和特异性较高。一般认为, EUS 对于 pNENs 原发灶的检出率较高,但用于检测十二指肠微小肿瘤则灵敏度大大下降。当怀疑患者可能为胃泌素瘤或者胰岛素瘤,而超声检查未能发现

肿瘤时,应当采用 EUS 仔细检查胰腺和十二指肠,必要时在 EUS 引导下进行细针穿刺活检。另外, EUS 可以判断肿瘤与胰导管及邻近血管的关系,评估手术的可行性并决定手术方式。如果以上检查均无法取得活检组织,则应考虑采用手术探查活检进行病理诊断和分型。

3.2 特殊检测手段 (1) 生长抑素受体显像(somatostatin-receptor scintigraphy, SRS): 对于 pNETs (G₁/G₂) 的灵敏度和特异性可分别达到 90% 和 80%^[21-22];但对于 G₃ 患者不常规推荐,除非其 Ki-67 < 55%。SRS 首选用于判断肿瘤的分期、肝转移及其他远处转移。多篇文献报道,在传统影像学检测的基础上,15% ~ 45% 胃泌素瘤及其他 RFTs 的治疗方案会因为增加了 SRS 而发生改变^[10 22-23],但是, SRS 对于 < 1cm 肿瘤的漏诊率可达 50%^[13 24]。由于胰岛素瘤的生长抑素受体 2、3、5 亚型的水平相对较低,采取 SRS 检测局限性胰岛素瘤时灵敏度明显下降。

(2) 正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)和 PET-CT: 研究表明,检查尤其是⁶⁸镓标记生长抑素类似物的 PET,较 SRS 以及其他检测手段更为灵敏^[11 25-28],对于 pNETs 的检测具有很高的特异性。多项研究证实,采用⁶⁸Ga-PET-CT 会改变 20% ~ 55% 患者的治疗决策^[29-31]。对于初诊的 pNETs,建议采用⁶⁸Ga-PET-CT 明确分期。¹⁸F-FDG 标记的 PET-CT 对于分化好的肿瘤敏感性低,但是对于侵袭性强、分化差的 pNEC 具有一定的诊断价值^[32]。

(3) 选择性血管造影(selective angiography, SAG)等: 对于疑诊为胰岛素瘤和胃泌素瘤的患者,可采用 SAG、经动脉钙剂刺激肝静脉取血检测胃泌素和胰岛素等手段帮助诊断,但是这些检查的具有一定的创伤性,建议在经验丰富的中心开展。

由于各家医院影像科的硬件条件和医师水平存在明显差异,即使采用同一种检测手段,不同的医院获得的结果也可能有所不同。主治医师应根据患者的病情、经济状况、医院的硬件条件和影像科医师的技术水平,以及检测手段的灵敏度,综合评估和选择最合适的检测手段。

4 生化指标

血浆嗜铬粒蛋白(chromogranin A, CgA)是一种由 439 个氨基酸组成的分子量为 48kD 的耐热性、酸性、亲水性分泌蛋白,广泛存在于神经内分泌细胞的嗜铬性颗粒内,因其半衰期长而成为评估整个神经内分泌系统活性的重要指标。CgA 是 NENs 中最常用、最有效的肿瘤标志物,可用于协助诊断、指导治疗和评估疗效,还可用于肝转移患者的随访。

NEN 中 60% ~ 100% 患者的血浆 CgA 升高。研究表明, CgA 高通常提示预后较差。通过血浆 CgA 诊断 NENs 的敏感性和特异性可达 70% ~ 100%,而在治疗过程中监测血浆 CgA 动态变化也具有价值^[33]。虽然血浆 CgA 诊断 NENs 水平可能与肿瘤的大小有关,但是生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)等可以影响血浆 CgA 水平,所以在选择 CgA 检测方法及解读结果时应特别谨慎。对于长期

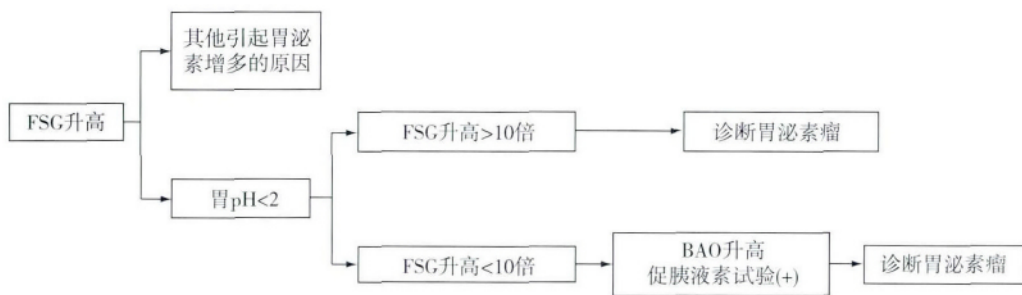
使用 SSA 的患者 应在注射 SSA 后相同的时间间隔(如均为 SSA 注射后 8h) 测定血浆 CgA 的水平。已有报道使用 PPI、肾功能或肝功能衰竭、慢性胃炎患者 血浆 CgA 水平有假性升高的现象; 而其他一些肿瘤 ,例如肝细胞癌和甲状腺髓样癌的血浆 CgA 水平也可能会有所升高。

血浆 CgA 是诊断 pNETs 的最佳生化指标 ,但是 NEC 患者的血浆 CgA 往往是阴性 ,可以检测神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase ,NSE) 协助诊断及随访。此外 血浆 CgA 联合胰腺多肽 (panoreatio polypeptide ,PP) 检测 ,可将 pNENs 诊断的灵敏度从 74% 提高至 90% [34-35]。对于有功能的 NENs ,应根据不同的肿瘤类型 选择不同的生化指标进行检测。

4.1 胰岛素瘤 应通过 72 小时饥饿试验(有研究认为 48 小时饥饿即可) 进行诊断 ,即患者饥饿后出现低血糖症状时 ,如满足以下 6 条即可诊断: (1) 血糖 $\leq 2.22 \text{ mmol/l}$ ($\leq 40 \text{ mg/}$

dl) (2) 胰岛素水平 $\geq 6 \mu\text{U/ml}$ ($\geq 36 \text{ pmol/l}$) (3) C 肽水平 $\geq 200 \text{ pmol/l}$ (4) 胰岛素原水平 $\geq 5 \text{ pmol/l}$ (5) β -羟丁酸 $\leq 2.7 \text{ mmol/l}$ (6) 血/尿中无磺脲类药物的代谢产物。上述标准提示 ,在低血糖状态下 胰岛素分泌没有受到抑制 ,说明胰岛素瘤能自主分泌胰岛素。目前 推荐采用胰岛素特异性检测方法 ,如放射免疫法、免疫化学发光分析法等。

4.2 胃泌素瘤 98% 以上的胃泌素瘤患者的空腹血清胃泌素(fast serum gastrin ,FSG) 水平升高 ,但特异性不高 ,87% ~ 90% 的患者胃酸分泌过多 ,100% 的患者胃酸 $\text{pH} < 2$ 。怀疑胃泌素瘤的患者 ,在实验室检查前应当停用 PPI ,改为服用 H_2 受体阻滞剂 ,1 周后再进行检测。胃泌素瘤的生化诊断流程参见图 1。少部分胃酸分泌升高的患者 ,如果胃泌素水平正常、促胰液素试验阴性 ,应当检测血浆胆囊收缩素(cholecystokinin ,CCK) 水平。



注: 基础胃酸排量(basic acid output ,BAO) : $> 15 \text{ mEq/h}$ (未行胃切除的患者); 促胰液素(secretin) 试验(+) : 2 U/kg 快速灌注促胰液素后 $\text{FSG} > 120 \text{ pg/ml}$

图 1 胃泌素瘤的生化指标诊断流程

4.3 RFTs 应当检查相关的激素水平 ,如怀疑胰高糖素瘤 ,应检测胰高糖素等。pNETs 引起库欣综合征(Cushing syndrome 皮质醇增多症) 的患者 ,除了仔细询问病史并进行体格检查外 ,应当检测 24 小时尿皮质醇、午夜血浆或唾液皮质醇以及地塞米松抑制试验 [36-37]。

对于 ZES 患者 ,初诊时和每年的随访中都要检查血浆甲状旁腺激素、离子钙和催乳素 ,以协助诊断是否伴发内分泌疾病 ,目的是除外 MEN1。对于临床诊断为 MEN1 等遗传性疾病的 pNETs 患者 ,应进行疾病遗传学知识的咨询并作相应的遗传学检测 ,如对 MEN1 进行全基因组测序; VHL、结节性硬化或神经纤维瘤病 I 型检测相关基因。

5 病理学特征

与其他前肠 NENs 相比 ,pNENs 并没有特殊的组织学特征。免疫组化检查必须包括 CgA 和突触素(synaptophysin ,Syn) ;可选项目包括: CD56、特定激素、生长抑素受体 2 亚型、淋巴血管标记物和 p53 等。对于原发不明的 NETs ,如果胰岛素因子 1(Islet1) 和转录因子配对盒基因家族 8(PAX8) 阳性 ,可以诊断为 pNETs。对于功能性 pNENs 的临床诊断 ,应该包括临床症状和诊断性的生化指标变化 特定激素的免疫组化检测有助于进一步证实。如果肿瘤释放入血的激素量较低 ,无法达到可检测的水平或者未引起相关症状 ,则不能归为功能

性 pNETs; 但是生长抑素瘤例外 ,虽然该肿瘤没有特异的临床症状 血中也检测不到生长抑素的异常分泌 ,仅可通过免疫组化协助确诊 ,目前仍主张将其归为功能性 pNETs [10 38]。

NENs 应当按组织分化程度和细胞增殖活性进行分级。增殖活性分级推荐采用核分裂象数和(或) Ki-67 标记率两项指标(表 2)。通常核分裂象数与 Ki-67 标记率呈正相关; 少数情况下 ,两者可能出现不一致 ,应采用分级较高的结果。在手术切除的标本中 ,核分裂象数和/或 Ki-67 标记率均可使用; 在活检小标本中 ,若计数不足 50 个高倍视野 ,依据 Ki-67 标记率评估分级更为可靠。对于细针穿刺行细胞学检查的标本 ,则难以进行组织学分级。对于临床判断与病理组织学结果不符的 ,建议再次活检。

表 2 2010 WHO 神经内分泌肿瘤分级

分级	核分裂象数(/10HPF) ^a	Ki-67 标记率(%) ^b
G ₁ (低级别)	< 2	≤ 2
G ₂ (中级别)	2 ~ 20	3 ~ 20
G ₃ (高级别)	> 20	> 20

注: ^a: 核分裂活跃区至少计数 50 个高倍视野; ^b: 用 MIB1 抗体 ,在核标记最强的区域计数 500 ~ 2000 个细胞的阳性百分比; 目前对于应当采用 Ki-67 2% 还是 5% 区分 G₁ /G₂ 存在争议 ,但根据全球通用的指南 ,本共识仍将 2% 作为 G₁ /G₂ 的分界标准 ,建议在病理报告中注明 Ki-67 的标记率

关于 2010 年 WHO 版 NENs 分级与以往的 ENETS 分级、NANETS 分级的比较参见表 3。

表 3 三种不同分级系统的比较

ENETS	NCCN/WHO(2010)	NANETS
分化好的神经内分泌瘤	G ₁	高分化
分化好的神经内分泌瘤	G ₂	高分化
分化差的神经内分泌癌(小细胞)	G ₃ (大细胞或小细胞)	低分化
混合性外分泌-内分泌癌(MEEC)	混合性腺神经内分泌癌(MANEC)	低分化
瘤样病变(TLL)	增生性和癌前病变	

注:组织学上分化好的神经内分泌肿瘤,而 Ki67 标记率高(20%~60%)的病例,推荐诊断为高增殖活性的 NET(NET G₃)^[39],这部分患者的生物学行为与 G₂ 及分化差的 G₃ 均有所不同

本共识对于 pNENs 部分,推荐采用 2010 年 WHO 的 TNM 分期系统。

2013 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识建议^[39],病理科医师在按照组织病理学形态特点、分化程度、分类和分级标准进行 NENs 诊断的同时,必须在手术切除标本的诊断报告中详细提供分期所需要的重要参数,包括肿瘤的部位、大小、浸润深度、区域淋巴结和远处转移情况以及其他治疗、预后相关因素(如切缘情况、神经管侵犯等)。

对于怀疑具有 MEN1 或 VHL 综合征的患者,进行相关基因突变的检测对于确诊具有重要帮助。

6 诊断流程

如前所述,对于功能性 pNENs 的临床诊断,应该包括临床症状、与该疾病相关的特殊生化指标如胰岛素瘤、胰高糖素瘤的血糖水平以及相应激素分泌过多的证据,然后通过医学影像学和病理学等检查最终明确诊断。见图 2。

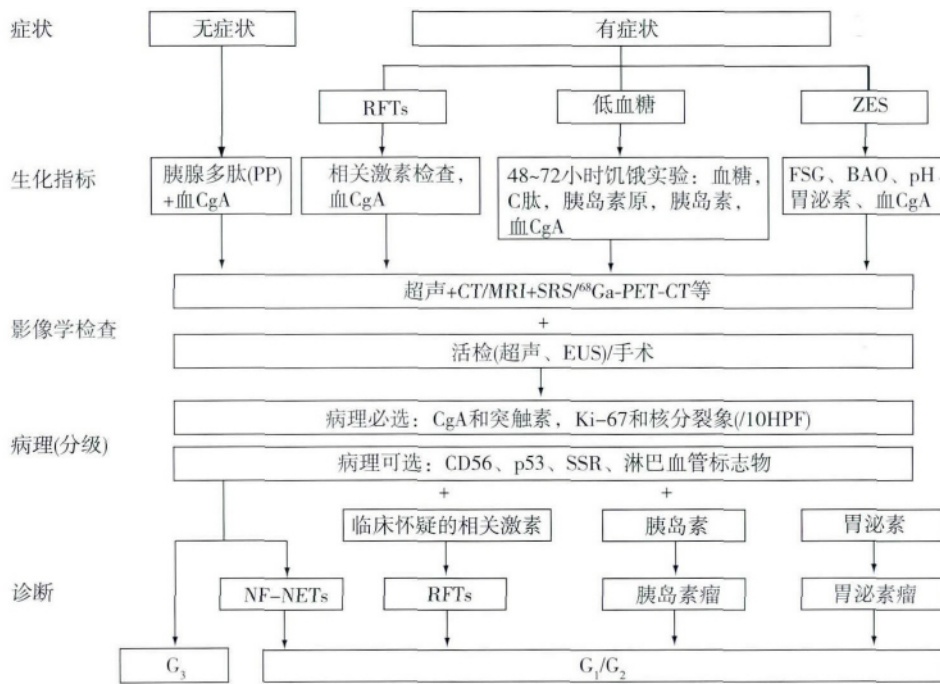


图 2 pNENs 的诊断流程

7 胰腺神经内分泌肿瘤的治疗

7.1 手术治疗 (1) 局限性 pNENs: 对于局限性 pNENs,除非合并有危及生命或其他疾病或手术风险极高,原则上建议实施手术切除。胰岛素瘤和 <2 cm 的 NF-pNENs^[40],在能够完整保留主胰管的前提下(肿瘤距离胰管≥3 mm),通常考虑采用肿瘤剝除术或局部切除术。至于偶然发现的≤2 cm 的 NF-pNETs,是否均需手术切除尚有争议^[41],应全面权衡利弊后慎重做出选择。由于无功能 pNENs 较易出现淋巴结和远处转移,在兼顾手术安全的前提下,积极的外科治疗策

略可能改善患者的整体生存^[42]。对于 >2 cm 或有恶性倾向的 pNENs,无论是否具有功能,均应行根治性切除术;包括切除肿瘤且获得切缘阴性(包括相邻器官),清扫区域淋巴结。胰头部的 pNENs,应行胰十二指肠切除术,也可根据病灶大小、局部浸润范围等行保留器官的多种胰头切除术;位于胰腺体尾部的肿瘤应行远端胰腺切除术,联合脾切除;位于胰体的肿瘤可行节段性胰腺切除术。

(2) 功能性 pNET: ① 胰岛素瘤: 所有胰岛素瘤,无论大小和是否为 MEN-1,都应尽可能手术切除;85%~95% 的患者可以通过手术治愈^[43]。手术方式可首选腹腔镜下切除。

术前应通过 CT、MRI 和超声内镜进行精确定位,个别患者需要选择性动脉造影或分段脾静脉采血,术中超声检查也是有效的定位手段。若肿瘤距离主胰管大于 2~3 mm,可行肿瘤剝除术;如肿瘤位置深在,不适合剝除,可根据肿瘤的部位行规则性胰腺切除术,比如胰十二指肠切除或保留脾脏的胰头切除术,无需淋巴结清扫。对于极少数怀疑恶性、以及出现局部复发或肝转移的患者,如有根治性手术可能,应当尽可能达到 R₀ 切除。②胃泌素瘤:术前进行 CT、MRI 及 PET-CT 检查,有助于胃泌素瘤的精确定位。对于局限性胃泌素瘤患者(非 MEN-1),建议行根治性切除及周围淋巴结清扫,治愈率达 20%~45%。如果紧邻血管或出现血管受侵,建议由经验丰富的团队实施手术。对于 MEN-1 合并胃泌素瘤或 NF-pNETs 的患者,如 <2 cm 不建议手术治疗;>2 cm 则建议行挖除术,仅对少数特殊病例可行胰十二指肠切除术^[44-46]。位于十二指肠的肿瘤,建议十二指肠切开,肿瘤和/或部分十二指肠切除,合并周围淋巴结清扫;位于胰头的肿瘤,如肿瘤远离主胰管,可考虑行剝除术或胰头局部切除,同时清扫胰头周围淋巴结;如肿瘤无法安全剝除,则在胰头部的建议胰十二指肠切除术,在胰尾部的建议胰体尾切除术,附加周围淋巴结清扫术。由于 PPI 的疗效显著,现已不推荐实施胃大部切除术。③RFTs:大多数 RFTs 较大且易发生肝转移,建议行开腹胰腺肿瘤根治术,联合淋巴结清扫。具有库欣综合征的患者,可考虑行双侧肾上腺切除术^[10,32,47]。为了避免出现肺栓塞,在胰高糖素瘤的治疗中应考虑在围手术期进行抗凝治疗。

(3) 局部进展期和转移性 pNENs:对于局部复发、孤立的远处转移或不可切除的 pNETs,经治疗后转为可切除病灶,如果患者体力状况允许,应考虑手术切除。对无法行 R₀ 切除的患者,采取减瘤术或姑息性原发灶切除术是否能够延长生存,目前尚存争议。小样本的研究提示,切除原发灶可能会延长患者的生存。在下列情况下,可以考虑进行姑息性手术:①原发灶切除:为了预防或治疗出血、消化道梗阻以及胆道梗阻等肿瘤相关合并症时,无论 pNENs 是否有功能,均可

考虑原发灶切除。②减瘤手术(建议切除 >90% 的病灶):应当认真评估患者的获益风险比。对于有症状的功能性 pNETs 患者,减瘤手术(切除 >90% 的病灶)有助于控制激素的分泌,至于是否可以延长生存目前尚有争论^[48-50]。对于 NF-pNETs(G₁/G₂),如果仅存在肝转移,无腹腔外转移及弥漫性腹膜转移,减瘤术可能有助于延长患者的生存期^[51]。

(4) 遗传性 NETs:对于合并 MEN1 的功能性 pNETs,建议手术切除;对于 MEN1 相关的无功能性 pNETs,手术原则基本上同散发性 pNETs。对多发的 pNETs 如何切除,尚有争议;但出现以下情况应该手术切除:①肿瘤在既往 6~12 月内生长加速;②肿瘤 >1 cm。MEN1 相关的 pNETs,即使发生转移,进展也比散发性 pNETs 慢,部分患者可以观察。

(5) 需要注意的问题:①进展期 pNETs 患者手术后,若需要长期应用 SSA 治疗;如患者有胆囊结石,会增加患胆汁淤积和胆囊炎的风险,建议同时行胆囊切除术。②合并类癌综合征的患者在麻醉前,需静脉应用 SSA,如奥曲肽,以防止出现类癌危象。

7.2 术后治疗 R₀/R₁ 切除术后:目前尚无大规模的临床研究证据证明 SSA、化疗和分子靶向药物等辅助治疗能使 pNENs 患者获益,故不推荐对于根治术后的 G₁/G₂ 患者进行药物辅助治疗。对于根治术后的 G₃ 患者,原则上建议按照相应部位腺癌的原则选择辅助治疗人群;但是目前国外有专家认为对于高增殖活性的 NET,即使无淋巴结转移或脉管癌栓等高危因素,也推荐行术后辅助治疗,包括全身治疗和/或局部放疗^[52]。而辅助化疗推荐采用 EP/EC 方案。

R₂ 切除术后:对于减瘤术后的患者,应当按晚期 pNENs 患者的治疗策略进行全身和局部治疗。

7.3 肝脏局部治疗 可通过射频消融、动脉栓塞及选择性内放射治疗等局部治疗手段,控制肝转移灶,有效地减轻肿瘤负荷,减少激素分泌,改善患者的生活质量。虽然尚无前瞻性临床研究表明肝脏局部治疗能够改善患者的预后,但是在临床实践中,上述局部治疗常与全身治疗联合进行。治疗流程见图 3。

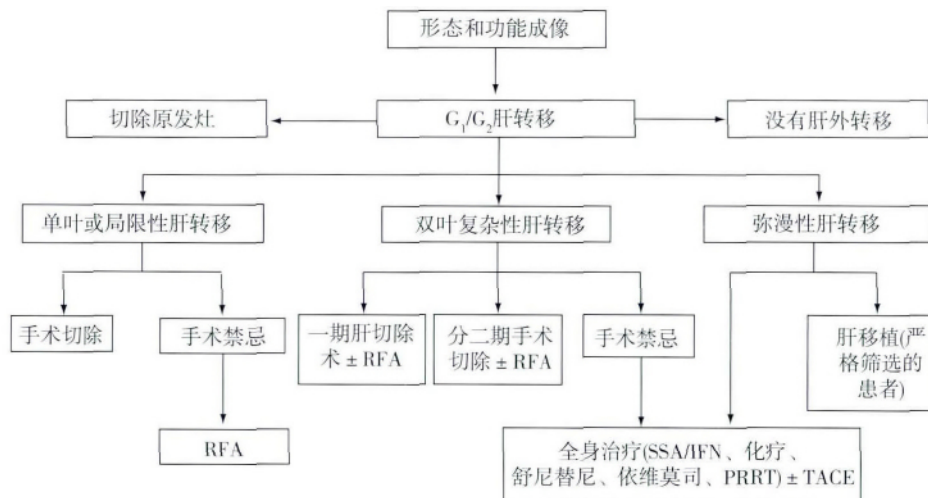


图 3 pNETs 肝转移的治疗流程

(1) 肝动脉(化疗)栓塞(Transcatheter arterial(chemo) embolization, TAE/TACE): TAE/TACE 常用于控制 pNENs 的肝转移灶,有效率超过 50%。对于症状缓解、肿瘤标志物下降以及影像学缩小的有效率分别为 73%~100%、57%~91% 和 33%~50%。症状控制时间可达 14~22 个月^[53-56],但是否能够延长患者的生存期尚无定论。对于肝转移灶无法切除、伴随的明显症状经 SSA 治疗也无法控制时,可以首选肝动脉化疗栓塞;常用的药物为多柔比星和顺铂。

(2) 射频消融治疗(radiofrequency ablation, RFA): 对于小于 5cm 的肝转移瘤可行射频消融治疗,症状缓解率达 70%~80%,缓解期可持续 10~11 个月^[57,58]。直径小于 3cm 且数量不多的肿瘤,建议行 RFA 联合手术切除^[59]。

(3) 肝移植: 需要经过多学科讨论,严格掌握适应证。对于年轻 <45 岁、肿瘤原发灶已切除、同时无肝外转移和分化好的 pNETs(G_1/G_2 , Ki-67 <10%), 当其他手段难以控制临床症状时,肝移植可以作为一种治疗选择,5 年生存率为 48%~60%^[60]。

综上所述,针对 pNENs 肝脏转移的局部治疗,迄今所见的是小样本的回顾性研究报告,尚无明确的适应证及治疗时机。在控制全身病灶的前提下,主诊医师可以根据临床经验考虑局部治疗。TAE/TACE 和 RFA 可能对肝内肿瘤负荷小于 75%、转移灶较小(<5 cm) 以及没有肝外转移的患者获益。目前,针对肝转移的局部治疗尚缺乏前瞻性研究,而对于其他部位转移灶的局部治疗也未达成共识。

7.4 无法手术切除的局部晚期及转移性 pNENs 的药物治疗
pNENs 患者最为常见的转移部位为肝脏,对于高、中分化(G_1/G_2) 无法手术切除的局部晚期及远处转移患者,应采取全身治疗联合局部治疗的多学科治疗模式;对于无症状的、肿瘤负荷较低同时疾病稳定的患者,可以每 3~6 个月进行肿瘤标志物和影像学检查,密切随访,直至疾病明显进展,而对于恶性程度较高的 NEC G_3 应尽快采取全身化疗。见表 4。

(1) 抗增殖治疗:

①生物治疗: SSA 包括奥曲肽、奥曲肽微球及兰瑞肽等。SSA 治疗 pNENs 的 ORR 不到 10%^[61-62],但 DCR 可达 50%~60%。多项回顾性和前瞻性研究表明^[63-64],SSA 一般用于进展缓慢的 pNETs(G_1/G_2); 对于 SRS 阳性的 G_3 患者也可以考虑,但不作为常规推荐。 α 干扰素单独使用或联合奥曲肽对进展期 NETs 具有一定疗效,通常用于二线治疗。

②全身化疗: 链脲霉素联合 5-FU 和/或表阿霉素治疗 G_1/G_2 pNETs 的证据较为充分,ORR 为 35%~40%^[65-67]。2012 年,Chan 等^[68]曾报道一项小样本的前瞻性研究,入组 35 例 NETs,给予替莫唑胺联合贝伐珠单抗治疗,其中 pNETs 15 例的 ORR 达到 33%,mPFS 达到 14.3 个月。由于替莫唑胺的临床疗效较好,目前推荐其单药、联合化疗或者靶向药物治疗转移性 pNETs 或 pNEC。铂类联合依托泊苷(EP/EC)

是 NEC 的首选方案^[69],NODIC NEC 研究结果显示,EP/EC 方案治疗 NEC 的 ORR 为 31%,mPFS 为 4 个月,mOS 为 11 个月。Ki-67 <55% 的患者,对铂类为基础的化疗有效率显著低于 Ki-67 >55% 的患者,但生存时间可显著延长。所以建议对于 Ki-67 >55% 首选 EP/EC,而 Ki-67 <55% 的 NEC 一线可以考虑替莫唑胺为主的方案,同时结合分化程度进行选择^[70]。

迄今尚无公认的二线治疗方案。有小样本、回顾性研究^[71-72]提示,替莫唑胺单药或联合卡培他滨±贝伐单抗的 ORR 可达 33%~70%,mPFS 达到 18 个月,有待进一步前瞻性研究加以验证。5-FU 或卡培他滨联合奥沙利铂或伊立替康等方案,也可以作为二线治疗的选择^[73-74]。对于一线治疗缓解时间超过 3 个月的患者,在二线治疗失败后,也可考虑重新采用 EP 方案治疗。

③靶向治疗: 舒尼替尼和依维莫司对转移性 pNETs 具有较好的疗效及耐受性。舒尼替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)与血小板源性生长因子受体(PDGFR)在内的至少 9 种受体酪氨酸激酶。在 II 期临床研究中,ORR 为 16.7%,DCR 达 68%,1 年 OS 率为 81.1%^[75]。一项随机、III 期临床研究比较了舒尼替尼和安慰剂用于治疗晚期 pNETs 的疗效,该研究预计入组 340 例患者,因中期分析时已观察到舒尼替尼显著优于安慰剂而提前终止。舒尼替尼组患者的 mPFS 为 11.4 个月,而安慰剂组仅为 5.5 个月($P < 0.001$)。根据交叉校正,提示舒尼替尼可产生 6.3~16.7 个月的生存获益^[76]。因此,舒尼替尼可用于无法切除的局部晚期或转移性 pNETs。

依维莫司是一种口服的 mTOR 抑制剂。在一项前瞻性、随机、安慰剂对照的 III 期研究(RADIANT-3)中,410 例高、中分化的晚期 pNETs 患者分别接受安慰剂和依维莫司 10mg/日的治疗。依维莫司组的 mPFS 为 11 个月,而安慰剂组仅为 4.6 个月($P < 0.001$)。该研究中纳入 50% 未接受过治疗的患者,疗效与接受过治疗的患者类似^[77]。说明依维莫司可用于无法切除的局部晚期或转移性 pNETs。

④肽受体放射性同位素治疗(Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT): 如果 SRS 提示病灶有放射性摄取时,PRRT 可作为一种治疗选择。临床常用来标记 SSA 的放射性同位素主要有⁹⁰Y 和¹⁷⁷Lu。近年一项临床研究报道 310 例接受¹⁷⁷Lu 奥曲肽治疗的 GEP-NETs 患者,分别有 2% 和 28% 的病例获得 CR 和 PR,且 mTTP 长达 40 个月^[78]。据文献报道,PRRT 治疗相关不良反应的发生率较低,主要为血液学毒性和肾毒性。多项小样本回顾性研究数据显示,ORR 在 0~37%^[79-80] 其中 pNENs 的有效率高于中肠 NENs。由于缺乏一线治疗的前瞻性研究数据,建议 PRRT 用于 SSAs、化疗及靶向药物之后。

表 4 可选择的一线治疗方案

治疗方案	证据等级	有无功能	分级	原发灶	SRS	适用范围	合并症
奥曲肽	I	+ / -	G ₁	中肠	+	肿瘤负荷较小/生长缓慢	老年及体质较弱患者
兰瑞肽	I	+ / -	G ₁ ~ G ₂ (Ki-67 < 10%)	中肠胰腺	+	肿瘤负荷较小/生长缓慢	老年及体质较弱患者
链脲霉素 + 5-FU	I	+ / -	G ₁ ~ G ₂	胰腺		3 ~ 6 个月内进展/肿瘤负荷大/有症状	年轻及体力状况好的患者
替莫唑胺 ± 希罗达 ± 贝伐珠单抗	III	+ / -	G ₂ ~ G ₃	胰腺		6 个月内进展/肿瘤负荷大/有症状	年轻及体力状况好的患者
依维莫司	I	+ / -	G ₁ ~ G ₂	肺、胰腺、中肠		胰岛素瘤/化疗禁忌(SSTR 阴性)、非典型类癌	心脏相关疾病,HTN,出血风险
舒尼替尼	I	+ / -	G ₁ ~ G ₂	胰腺		化疗禁忌	肺部疾病,无法控制的糖尿病
PRRT	I	+ / -	G ₁ ~ G ₂	中肠	+	病灶广泛/肝外(如骨)转移	
顺铂联合依托泊苷	III	+ / -	G ₃	不限		所有分化差的 NEC	

注:对于肿瘤负荷较小、侵袭性弱的 pNETs 建议采用 SSA 治疗;对于肿瘤负荷较大、侵袭性强的肿瘤应首选化疗。另外,由于化疗的有效率较 SSA 以及靶向治疗更高,所以,对于局部晚期患者的术前新辅助治疗、肿瘤负荷大及疾病进展快(6 ~ 12 个月内进展)导致相关症状的患者,应首选化疗;靶向治疗的适应人群较宽,对于不适合化疗或局部治疗的患者,靶向治疗可以作为一线治疗

(2) 控制症状的治疗

胰岛素瘤:患者可通过少食多餐、静脉输注葡萄糖来调节血糖。二氮嗪(氯甲苯噻嗪)可通过直接作用 β 细胞,抑制胰岛素的分泌,控制患者的血糖水平,但是会引起水钠潴留,需要辅以利利尿剂治疗。长效 SSA(奥曲肽、兰瑞肽)可控制生长抑素受体 2 阳性的胰岛素瘤患者的症状,但在某些患者中可能会加重低血糖,需谨慎使用和严密观察^[81]。近期有小样本研究提示,mTOR 抑制剂(雷帕霉素、依维莫司)对转移性胰岛素瘤的低血糖症具有一定的疗效^[10,38,82]。糖皮质激素、α 干扰素和 PRRT 也对控制某些患者的低血糖有效。

胃泌素瘤:组胺 H₂ 受体抑制剂(西咪替丁、雷尼替丁以及法莫替丁等)和 PPI(奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑等)能够控制胃酸过量分泌引起的 ZES。其中 PPI 每次给药后的作用时间较长,且长期使用安全性良好,是抑制胃酸分泌的首选药物。推荐起始剂量为奥美拉唑 60mg 1/日口服^[83]。H₂ 受体阻滞剂同样有效,但所需要剂量较大。虽然 SSA 也可同时下调胃泌素和胃酸水平,但因非口服制剂而较少使用。长期使用 PPI 的患者,应每年检测维生素 B12 的水平。近有报道,长期使用 PPI 可能会增加骨折尤其是髌骨骨折的风险以及低镁血症^[84-85]。部分患者即使在手术切除肿瘤后仍可能存在胃酸分泌过多,所以 PPI 的治疗不能突然中断。

其他功能性 pNETs: SSA 对于 RFTs 的症状控制疗效显

著,尤其对于胰高糖素瘤、生长激素瘤及 VIP 瘤患者。在某些对 SSA 疗效不佳的功能性 pNETs 患者中,α 干扰素单药或与 SSA 联合治疗可用于控制症状。对于有库欣综合征的患者,应当首选肾上腺皮质激素酶抑制剂(美替拉酮,国内尚未上市);若疗效不佳应考虑肾上腺切除。糖皮质激素受体阻滞剂如米非司酮,可用于晚期难治性的异位分泌促肾上腺皮质激素释放激素或 ACTH 的 NETs^[86-87]。此外,也有人试用多巴胺受体激动剂卡麦角林控制异位 ACTH 分泌^[88-89],但疗效不确定。

综上所述,控制症状应首选 SSA(酌情联合或不联合干扰素),针对不同的激素可使用相应的拮抗剂抑制其分泌。局部治疗也可取得较好的效果。对转移性胰岛素瘤,可采用依维莫司以及 PRRT 作为控制症状的二线治疗。见图 4。

8 随访

一般认为,所有的 NETs 都是具有恶性潜能的肿瘤,应该进行长期随访。根治性切除术后的 pNETs,每 6 ~ 12 个月 1 次,至少需随访 7 年;若出现症状,应随时复查。对于未手术切除的低危患者,第 1 年应每 3 个月随访 1 次,以后每半年 1 次至少 3 年,之后每年随访 1 次。已有远处转移的 pNETs 患者,应当每 3 ~ 6 个月随访 1 次。接受治疗的患者随访时间需相应缩短,pNEC 患者应按照腺癌的随访要求进行。随访项目推荐 CT 或 MRI 和血清 CgA、NSE 检查,对于表达生长抑素受体 2α 的 pNETs,也可结合 SRS 进行随访。

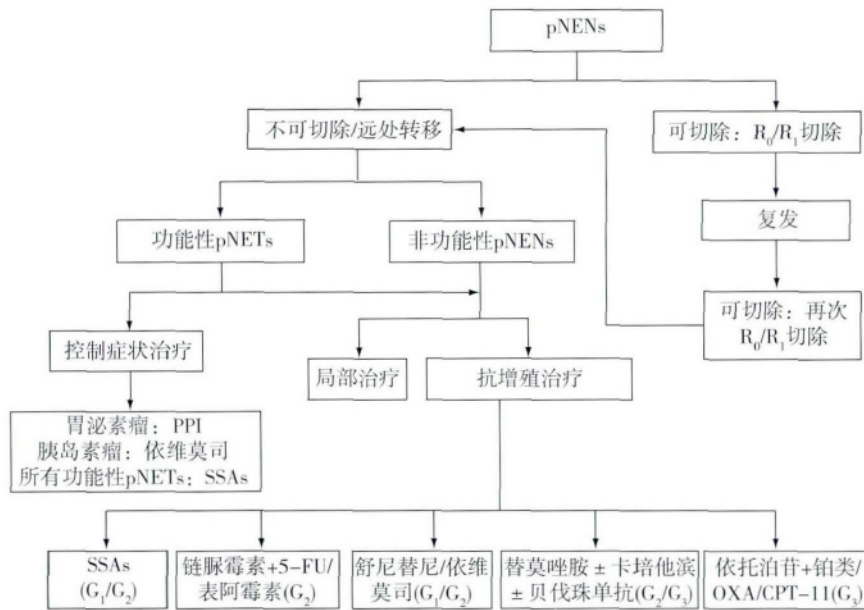


图 4 pNENs 的治疗流程图

第二部分 胃肠道神经内分泌肿瘤(GI-NENs)

1 流行病学

GI-NENs 包括胃、十二指肠、小肠、阑尾、结肠以及直肠 NENs 其中回肠、直肠和阑尾 NENs 最为常见^[90]。早年学术界根据胚胎时期的起源不同 将 GI-NENs 按照前、中、后肠进行分类。近年来 欧美国家统计 NENs 发病率较前呈上升趋势(表 5)。日本学者^[4]报道,空、回肠 NENs 在亚洲人群中的年发病率仅为 0.20/100 000,而直肠 NENs 占所有消化道类癌的 60%~89%,与欧美国家的差异较大;其他部位 NENs 则无明显差异。在我国尚缺乏全面的统计信息 2012 年郭林杰等^[6]汇总 1954 年至 2011 年国内发表的所有相关文献,总结 GEP-NETs 共 11 671 例,以 pNETs 最为常见(5807 例),占 49.8%,其次为直肠 NENs(2835 例),占 24.3%;阑尾 NENs(1298 例),占 11.1%,其他部位 NENs 所占比例均未超过 10%。

表 5 欧美国家各部位 GI-NENs 的年发病率

部位	欧美国家(SEER 为主, /10 万)
胃	0.30
十二指肠	0.19
空回肠	0.67~0.81
阑尾	0.15
结肠	0.2
直肠	0.86

2 临床特征及预后

2.1 胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms g-NENs) 可分为四型:1、2 型 g-NENs 是由高胃泌素血症引起的肠嗜铬细胞样细胞瘤(ECLoma)。其中 1 型 g-NENs 是由(自身免疫性)萎缩性胃炎继发胃酸缺乏引起^[91],复发率高,临床通常是因消化不良、大细胞或缺铁性贫血经胃镜检查时发现,多数预后良好(NEC G₁)^[92];常表现为胃底、胃体息肉,65% 为多发,中位直径为 5mm, >1cm 的肿瘤易出现转移^[93-94]。2 型 g-NENs 则是由于胃泌素瘤分泌大量激素导致高胃泌素血症(卓艾综合征)引起,绝大部分患者为 MEN1 合并十二指肠或胰腺 NENs。3 型 g-NENs 多为散发,无胃泌素升高,可以是 G₁、G₂ 或 G₃。4 型较少见,恶性度较高(NEC G₃),生物学行为类似胃腺癌,治疗原则也参照胃癌。见表 6^[95]。

2.2 十二指肠神经内分泌肿瘤(duodenal neuroendocrine neoplasms d-NENs) 75% 的 d-NENs 直径 <2 cm,大多局限在粘膜层及粘膜下层,虽然 >95% 的 d-NENs 分泌 GI 肽/胺(gastrointestinal peptides/amines),但 90% 的患者没有明显的症状,临床上多由于消化不良行胃镜检查时发现^[96]。其余 10% 患者可有症状,包括 ZES(10%)、类癌综合征(4%)以及其他症状(<1%)。40%~60% 的 d-NENs 伴随区域淋巴结转移^[97-99]。

d-NENs 可分为十二指肠胃泌素瘤(占所有 d-NENs 的 48.3%)、生长抑素瘤[占所有 d-NENs 的(43±6)%]、无功能性 d-NENs 即没有临床症状但免疫组化提示 5-羟色胺[占所有 d-NENs 的(27.6±7.2)%]或降钙素[占所有 d-NENs 的(9±2.5)%]等为阳性的肿瘤、十二指肠节细胞性副神经节瘤以及 NEC^[99-100]。散发性 ZES 胃泌素瘤患者中, d-NENs

表 6 四型 g-NENs 的临床特征

临床特征	1 型	2 型	3 型	4 型
占 g-NENs 比例(%)	70 ~ 80	5 ~ 6	14 ~ 25	少见
肿瘤特征	小(<1 ~ 2 cm) 65% 的病 例多发, 78% 为息肉样 慢性萎缩性胃炎	小(<1 ~ 2cm) , 多发 息肉样 胃泌素瘤 ZES/MEN-1	大(>2cm) 单发, 有息肉、溃疡	巨大溃疡或球形息肉
相关疾病			无	无
分化程度	良好	良好	良好	差
病理分级	多为 G ₁	G ₁ ~ G ₂	G ₁ 、G ₂ 或 G ₃	NEC、MANEC
血清胃泌素水平	升高	升高	正常	多数正常
胃内 pH 值	明显升高	明显降低	正常	多数正常
转移比例(%)	2 ~ 5	10 ~ 30	50 ~ 100	80 ~ 100
肿瘤相关死亡(%)	0	< 10	25 ~ 30	> 50

占 50% ~ 88%; MEN-1/ZES 胃泌素瘤患者中, d-NENs 占 70% ~ 100%^[13, 101]。另外, 由于壶腹周围与非壶腹周围的 d-NENs 的临床、病理学和免疫组化等特征有较大差异, 可将 d-NENs 分为壶腹周围 NENs(占有 d-NENs 的 20%) 及非壶腹周围 NENs。50% ~ 60% 的壶腹周围 NENs 存在黄疸, 易出现疼痛、呕吐及腹泻等不适^[96, 102-103]。壶腹周围 NENs 更易伴随 NF-1(约占 18%) , 且 25% ~ 100% 患者生长抑素的免疫组化为阳性, 但是这些肿瘤很少表现出生长抑素分泌相关的临床症状。十二指肠节细胞性副神经节瘤多位于壶腹周围, 肿瘤较大, 并侵犯粘膜肌层, 但多数预后良好^[99, 102-103]。

2.3 空回肠 NENs 占小肠肿瘤的 30% ~ 50%。大多是由

于发现转移灶后寻找原发灶或不经意间发现。原发灶引起的最常见的症状为非特异性腹痛^[104-106], 主要因为小肠蠕动障碍、小肠梗阻及肠系膜纤维化引起的肠系膜缺血等。

类癌综合征(carcinoid syndrome): 在转移性小肠 NENs 中, 有 20% ~ 30% 的患者可表现类癌综合征, 其中分泌性腹泻占 60% ~ 80%, 面部潮红占 60% ~ 85%, 还有 20% 表现为类癌心脏病(carcinoid heart disease, CHD) 及右心纤维化^[106-108]。95% 肝转移的患者表现为类癌综合征, 另外腹膜后转移及卵巢转移(约占 5%) 分泌过量的速激肽或者 5-HT 可越过肝脏直接引起全身性的类癌综合征。此外, 肠道缺血也是除类癌综合征外可引起腹泻及腹痛症状的因素。见表 7。

表 7 类癌综合征的临床特征及相关激素

临床症状	发生率(%)	特征	相关激素
面部潮红	90	前肠肿瘤: 延迟发作 紫红色, 局限于面部及躯干部 中肠肿瘤: 迅速发作 粉红色	5-羟色胺、组胺、P 物质、前列腺素
腹泻	70	分泌性	5-羟色胺、组胺、VIP、前列腺素、胃泌素
腹痛	40	长时间、持续的	梗阻、肝肿大、肠缺血、纤维化
大汗	15		5-羟色胺、组胺
毛细血管扩张	25	面部	诱因不详
心脏病	30(右心) 10(左心)	瓣膜病(三尖瓣和肺动脉瓣); 右心衰; 呼吸困难	P 物质、5-羟色胺
糙皮病	5	皮炎	烟酸缺乏

类癌危象(carcinoid crisis) 是类癌的严重并发症, 通常是由体力活动、麻醉、手术或化疗等引起的潜在致命性的激素大量分泌。临床上常表现为突然出现严重而普遍的皮肤潮红, 常持续数小时至数日; 腹泻明显并伴有腹痛; 严重的支气管痉挛; 中枢神经系统症状常见, 自轻度头晕、眩晕至嗜睡和深度昏迷; 心动过速、心律紊乱、高血压或严重低血压。血 5-羟色胺(5-HT) 和尿 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA) 明显增高、激发试验阳性。影像学和核素显像检查有助于发现肿瘤。抢救

措施: 发现肿瘤者应积极手术; 内科治疗可应用 SSA、5-HT 拮抗剂等。

2.4 阑尾 NENs 阑尾 NENs 约占阑尾肿瘤 50% 以上, 占胃肠道 NENs 的 20%。好发年龄为 40 岁左右, 70% 的肿瘤位于阑尾尖部。由于没有特异的症状, 大多系其他原因进行阑尾切除术后病理检查中偶然发现。阑尾可以发生杯状细胞类癌、小管状类癌和 MANEC, 其病理学分级通常较高, 不属于 NENs 的范畴, 几乎不合并类癌综合征^[109-110]。阑尾 NENs

的确诊主要依靠组织病理学检测和免疫组化标记;而早发现、早诊断并行手术治疗是提高患者生存期和治愈率的关键。肿瘤≤1 cm、浸润深度在浆膜下,或浸润阑尾系膜<3 mm、切缘阴性的患者,属于低度恶性,预后较好,阑尾切除术后多无复发风险;而位于阑尾根部、肿瘤>2 cm 以及深度浸润或切缘阳性的患者复发风险较高,可考虑再次手术,扩大切除右半结肠。

2.5 结直肠 NENs 症状与结直肠癌类似,大多数为非功能的。没有与激素分泌相关的类癌综合征症状,仅表现为疼痛、肛周坠胀感、贫血及便血等非特异性症状,另外,原发肿

瘤或肝脏转移引起的占位效应可引起相应症状。在 GI-NENs 中 结肠 NENs 预后较差,5 年生存率为 43% ~ 50% ,大部分患者发现时已出现转移,转移性结肠 NENs 的生存期仅为 5 个月^[3]。直肠 NENs 大多表现为直肠息肉,总的转移率为 2.3%。<1cm 者发生淋巴结转移概率为 1% ~ 4% ,>2cm 的息肉、以及淋巴血管受侵犯^[5]的直肠 NENs 更易发生转移。

胃肠不同部位 NENs 的临床表现和生物学行为有较大差别,需要注意。见表 8。

表 8 胃肠不同部位 NENs 的临床表现和生物学行为

部位	分泌激素	临床症状	类癌综合征	常见转移部位
胃	胃泌素	1 型: 症状较轻,可有腹胀等症 2 型: 返酸、烧心、胃痛等 ZES 症 3、4 型: 腹部不适、疼痛、消化道出血、缺铁性贫血、体重下降	极少	2 型易肝及远端淋巴结转移;3 型易出现腹腔外转移;4 型与胃癌类似
十二指肠	GI 肽/胺	疼痛、黄疸、消化不良	4%	区域淋巴结、肝、骨
空回肠	5-羟色胺、速激肽	腹痛(易误诊为应激性肠炎)、体重下降、乏力和发热(少见)、肠梗阻、出血	转移性患者中 20% ~ 30%	肝,肠系膜上动脉淋巴结
阑尾	无	阑尾切除术后发现(不特异的右下腹腹痛)	极少	肝(预后不良)
结肠	突触素、少量 5-羟色胺、生长抑素	与结肠癌类似: 腹泻、腹痛、出血、体重减轻	极少	肝脏、淋巴结、肠系膜或腹膜
直肠	胰/肠高糖素	与直肠癌类似: 大便习惯改变、便血、肛门症状(里急后重、不适或疼痛)、体重减轻	极少	骨、淋巴结、肝脏

3 影像学检查

GI-NENs 主要通过内镜和镜下活检病理组织学和免疫组化检测诊断,EUS 可以协助局部肿瘤的分期和内镜下的息肉切除。

3.1 g-NENs 内镜活检应当包括最大腺瘤的活检、胃窦部(2 块)、胃底(2 块)以及胃体(2 块)。对于>1~2 cm 的 g-NENs 应当行 EUS 检查。1 型 g-NENs 无需常规行 CT、MRI、SRS 检查,对于>1~2 cm 的肿瘤,内镜切除前应行 EUS。2 型 g-NENs 由于易合并 MEN-1,应当行全身检查。3 型和 4 型 g-NENs 应该参照胃腺癌进行全身检查。

3.2 阑尾 NENs 大多数阑尾 NENs 是在阑尾切除术后发现。对于最大直径<1 cm 且为 R₀ 切除的患者,术后不需要常规影像学随访检查。直径在 1 到 2 cm 之间、R₀ 切除且分化良好的患者,需行腹部 CT 或 MRI 除外淋巴结及远处受侵;而浸润深至阑尾周围组织、血管受侵或>2 cm 的 NENs,应常规行术后 CT/MRI 联合功能成像检查,但无需行肠镜检查。

其他 NENs 按相应部位的腺瘤类型完善全身检查。常规的影像学手段(CT/MRI)及特殊检测手段(如 SRS/PET)

的具体适用范围,参见 pNENs 部分。由于原发灶不明 NENs 多为肺或小肠来源,建议完善胸部 CT 及胶囊内镜检查(有一定争议)。另外,⁶⁸Ga PET-CT 也有助于发现较为隐匿的原发灶。

4 生化指标

与 pNENs 一样,血浆 CgA 是较灵敏的肿瘤标志物,并且可预测患者预后;但是应用 PPI、慢性肾衰、慢性萎缩性胃炎、肝硬化、心衰、肝细胞癌以及甲状腺髓样癌,可能会影响 CgA 的水平。

类癌综合征的患者肿瘤分泌 5-HT,但不建议检测血清 5-HT。24 小时尿 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid 5-HIAA)是 5-HT 的代谢产物,其检测类癌综合征的灵敏度为 100%,特异性为 85%~90%。对于诊断空回肠 NENs 的灵敏度为 70%~75%,特异性为 100%^[111-112]。某些食物和药物会导致血浆 5-HIAA 水平升高,如食用香蕉、猕猴桃、菠萝、李子和番茄后,5-HT 浓度将大幅度升高;食用鳄梨、鸟榄、菠菜、西兰花、椰菜花、茄子、香瓜、椰枣、无花果、柚子和蜜瓜后,5-HT 浓度会出现中度升高。能升高 5-HIAA 水平的药物有退热冰、非那西丁、利血平、格利西力(多种止咳糖浆的常

见成分)和美索巴莫;会降低 5-HIAA 水平的药物有氯普鲁马嗪、肝素、丙咪嗪、异烟肼、左旋多巴、单胺氧化酶抑制剂、乌洛托品、甲基多巴、吩噻嗪、普鲁米近和三环抗抑郁剂。所以检测时应严格控制饮食 防止出现假阳性和假阴性的情况^[113]。

不同部位的 GI-NENs ,必选和可选的生化指标见表 9。血浆 CgA 是所有 GI-NENs 必选的生化指标 ,有类癌综合征的患者均应行 24 小时尿 5-HIAA 的检测。血 NSE 在 G₁/G₂ NENs 中没有诊断价值 ,主要用于协助 NEC 的诊断。

表 9 不同部位 GI-NENs 需检测的生化指标

部位	血 CgA	其他
胃	+	胃泌素(必查)、HP 抗体、甲功、甲状腺过氧化物酶、胃壁细胞抗体
十二指肠	+	胃泌素、生长抑素、生长激素、皮质醇
空回肠	+	无
阑尾	+	无
结肠	+	β-HCG
直肠	+	β-HCG、胰腺多肽

5 病理学特征

NENs 应按病理组织学和增殖活性进行分级 根据核分裂象数和(或) Ki-67 标记率两项指标可分为 G₁、G₂ 和 G₃ ,具体内容参见 pNENs 部分。病理组织学诊断^[39] 应当采用 HE 染色观察 ,免疫组化除常规检测 CgA 和 Syn 外 ,不同部位可根据诊断及鉴别诊断需要增加相应的指标。需要特别指出的是: CD56 可作为 CgA 和 Syn 的辅助标记; S-100 辅助诊断

节细胞性副神经节瘤; CgB 辅助诊断结直肠 NETs; 粘液和 CEA 辅助诊断腺神经内分泌癌。对于伴有 ZES 的胃 ECLomas ,MEN-1 可能性大 ,如果有 MEN-1 家族史或者非萎缩性胃炎的多发性肿瘤存在时 ,应该进行相应的遗传性突变的筛查。对于 d-NEN 的节细胞性副神经节瘤 除了具有节细胞分化和 S-100 免疫反应雪旺细胞(Schwann 细胞)的特征之外 ,还要注意 NSE(94% ~ 100%)、PGP 9.5 (100%)、Syn(94% ~ 100%) 及 S-100(90%) 等标记物。

6 治疗

6.1 手术治疗

(1) g-NENs: 1 型 g-NENs , <1 cm 多发肿瘤 经活检证实后可以随访观察。对 >1 cm 的 g-NENs ,应当行 EUS 根据浸润深度和淋巴结转移情况决定内镜下切除还是外科手术切除。对于 T₂ 或切缘阳性的患者 ,应根据患者状态和意愿 ,选择局部切除或胃大部切除。以切除胃窦或者 SSA 抑制胃泌素分泌为目的的治疗目前存在争议。存在远处转移、淋巴结转移或者低分化(G₃) 的患者 ,应行根治性手术联合淋巴结清扫。2 型 g-NENs ,仅需要行局部切除术。3 型的 G₃ 和 4 型 g-NENs ,应当按照胃癌的处理模式进行手术及术后治疗。

(2) d-NENs: 对于 ≤1 cm 的 d-NENs 可行内镜下切除; >1 cm、存在淋巴结转移、T₂ 以及内镜下切除后切缘阳性的肿瘤 均应外科手术切除。手术方式包括十二指肠局部切除、胰十二指肠切除; 壶腹周围 NENs ,无论大小 ,均应行胰十二指肠切除并清扫周围淋巴结。对于少数潜在可切除肝转移的患者 ,可考虑射频消融或手术联合射频治疗。见图 5。

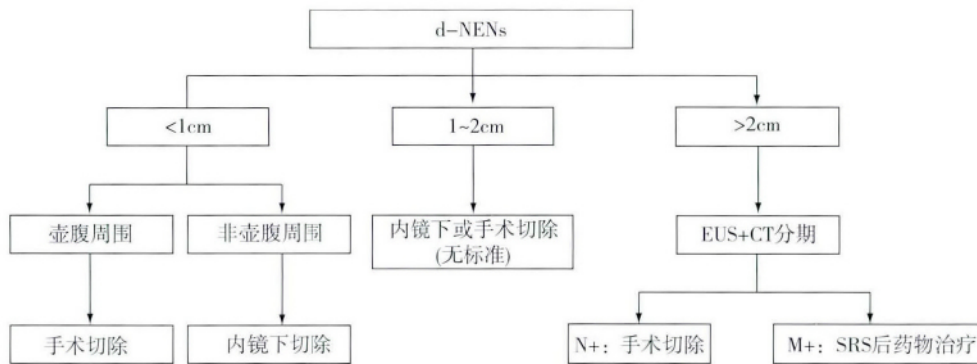


图 5 d-NENs 的手术治疗流程

(3) 空回肠 NENs: 根治性切除 + 淋巴结清扫(包括肠系膜周围淋巴结) 为首选的治疗方式; 因小肠 NENs 有多发倾向 ,术中必须仔细探查全小肠。由于接受 SSA 治疗的患者发生胆石症的概率增高 ,可考虑同时切除胆囊 ,但目前尚无前瞻性的研究证实患者可因此获益^[114-115]。对于存在远处转移的患者 ,建议通过多学科讨论制定手术方案 ,无论转移灶可否切除 ,切除原发灶可为患者带来生存获益 ,尤其是有肠梗

阻风险的患者。对于有激素分泌症状或者为其他治疗做准备的患者 ,可考虑行姑息性减瘤手术。

(4) 阑尾 NENs: 手术方式包括单纯阑尾切除以及右半结肠切除术。 <2 cm 的且局限于阑尾内的肿瘤 ,行单纯阑尾切除即可; 对于极少数位于根部且未完整切除、侵犯系膜 >3 mm 的肿瘤 ,需考虑行右半结肠切除术。对于 >2 cm 的 NENs ,建议行右半结肠切除术。对于 1~2 cm 的肿瘤 ,如果

存在预后不良的因素,如有淋巴结转移、肿瘤位于阑尾根部(特别是 R₁ 切除)、侵犯系膜 > 3 mm 以及血管受侵及的患者,建议行右半结肠切除术^[116]。

(5) 结肠 NENs: 结肠 NENs 的根治性手术与结肠腺癌的手术切除范围及淋巴结清扫类似。对 < 2 cm 的 NENs 可以考虑内镜下切除。对于切除不完整或者是 G₃ 的患者,应按照结肠腺癌规范进行手术。对于转移性结肠 NENs 手术理念与腺癌不同,由于易引起梗阻,通常需要切除原发灶,再针对转移灶进行治疗。

直肠 NENs 如 > 2 cm、T₃/T₄、分级为 G₃ 或者存在区域淋巴结转移者,治疗方法同直肠腺癌,可考虑全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME) 的直肠前切除术(anterior resection, AR) 或腹会阴联合切除术(abdominoperineal extirpation, APE)。对于 < 2 cm 的肿瘤建议先超声内镜检查,明确肿瘤侵犯深度,再决定是否经肛门或内镜下行局部切除。对于高级别转移性结直肠 NETs,有研究表明切除原发灶对患者总生存并没有获益^[117-118]。直肠 NENs 的具体诊疗流程参见图 6。

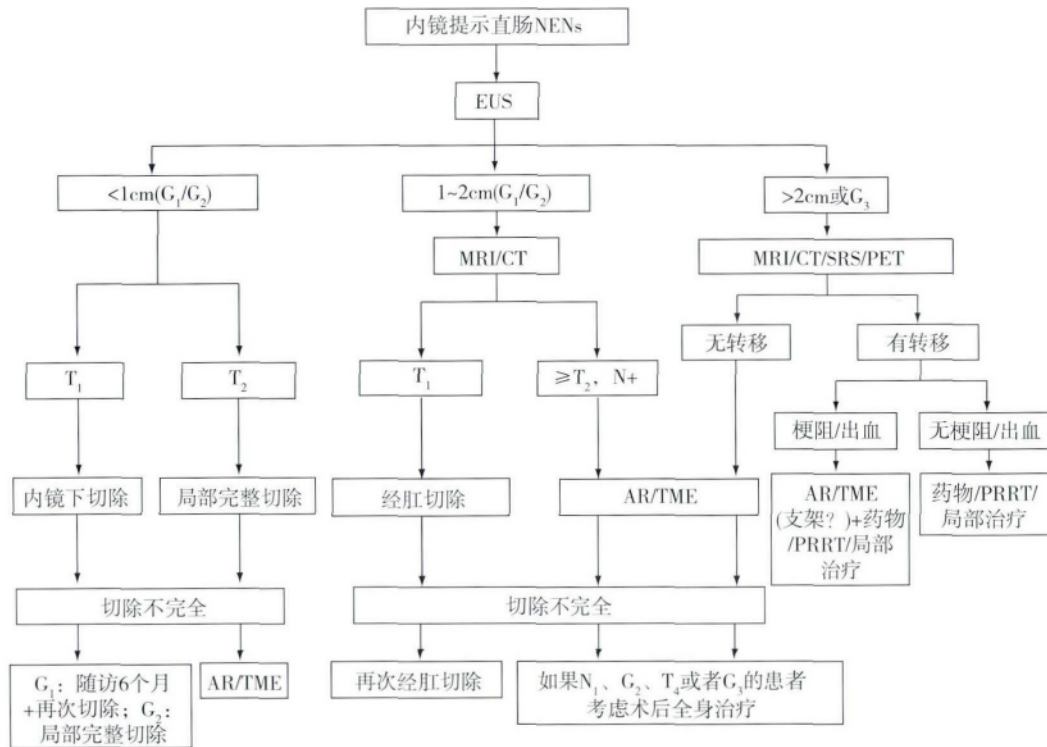


图 6 直肠 NENs 的诊疗过程

(6) 类癌综合征及相关并发症: 25% ~ 50% 的类癌综合征患者合并 CHD^[106, 108, 119-120], 导致患者预后差, 5 年生存率仅 55%。由于 CHD 是导致患者死亡的主要原因, 故所有患者应常规(尤其是术前)进行超声心动图排查, 并可通过动态监测 B 型钠肽(BNP)及其前体, 早期发现 CHD。CHD 的主要表现为右心内膜增厚, 呈斑点状、纤维化样改变, 导致三尖瓣以及肺动脉瓣回缩、固定, 导致右室扩大, 三尖瓣反流及右心功能衰竭^[121-122]。右心室压增高和右房增大可导致卵圆孔重开, 从而导致左心受损, 这种情况下应行卵圆孔修补术。如果诊断 CHD, 应当在类癌综合征及肿瘤控制稳定时行瓣膜置换术, 以延长患者生存时间。若患者存在肝转移, 应当在处理肝转移灶前行瓣膜置换术。SSAs 可以改善心脏储备功能, 是治疗 CHD 必需的。

类癌综合征应采用 SSAs 控制症状。对于难治或耐药等情况, 可以选择增加 SSAs 的给药频率, 以达到增加剂量的作

用。帕瑞肽(pasireotide diaspartate)是一种能与多受体结合的生长抑素类似物, 与生长抑素受体(SSTR)亚型 sst1 ~ 3 和 sst5 具有高结合力而发挥其药理作用, 对于所有方案失败的患者可以尝试使用。围手术期应注意控制患者的症状, 尤其是伴有类癌综合征的患者, 需警惕类癌危象的发生, 应该在围手术期常规使用 SSA^[123, 124]。

与 pNENs 一样, 肝脏是 GI-NENs 最容易出现远处转移的部位。合并肝转移的 GI-NENs 患者可考虑行肝转移灶切除术, 对中肠和后肠 NETs 行肝转移灶切除(R₀/R₁)可使患者远期生存获益。具体内容参照 pNENs 对应部分。

6.2 局部治疗 局部治疗主要是针对肝转移灶的 RFA、TA-CE 等, 可参照 pNENs 部分。

6.3 PRRT SRS 阳性的 GI-NENs (G₁/G₂) 患者可考虑 PRRT 治疗。对于多项欧洲 II 期临床试验的总结分析^[78]发现, 1000 余例 GEP-NENs 患者的总有效率为 20% ~ 40%, 胰

腺 NENs 的有效率高于小肠 NENs。NETTER-1 试验^[125] 是首个 III 期随机对照的 PRRT 临床研究, 结果表明, 对于奥曲肽 LAR 治疗进展的中肠 NETs, PRRT 较奥曲肽 LAR 加量至 60mg 能显著延长 mPFS ($P < 0.0001$)。所以, 对于中肠 NETs, 在 SSA 失败后的二线治疗或依维莫司失败后的三线治疗均可推荐 PRRT。PRRT 的主要不良反应为骨髓抑制和肾毒性。

6.4 药物治疗 目前可用于 GI-NENs 的药物包括 SSA、干扰素、依维莫司和化疗等; 对于不同分级的患者首选的治疗方案应该不同。其中, 对于肿瘤负荷相对较大的 G_1 和 G_2 患者, 可以考虑替莫唑胺联合卡培他滨的化疗。对于中肠及后肠 NETs, 只有在标准治疗均失败后才考虑化疗。NEC G_3 患者一般首选 EP/IP 方案, 参见 pNENs 部分。对于无症状的、肿瘤负荷较低同时疾病稳定的 NETs 患者, 可考虑每 3~6 个月进行肿瘤标志物和影像学密切随访, 直至疾病明显进展。

Rinked 等^[126] 报告了一项大型、前瞻性、随机对照 III 期临床研究 (PROMID) 结果, 长效奥曲肽显著延长进展期中肠 NETs 患者的 mTTP (14.3 个月 vs. 6.0 个月, $P < 0.001$)。2014 年, Caplin 等^[127] 发表的 CLARINET 研究是兰瑞肽的首个 III 期临床研究, 纳入 3~6 个月内疾病无进展的胰腺、中肠及后肠的患者, 兰瑞肽储库型控释注射剂 (120 mg 肌肉注射, q28d) 对比安慰剂治疗, 兰瑞肽组的 mPFS 尚未达到, 安慰剂组的 mPFS 为 18.0 个月 ($P < 0.001$); 但是目前兰瑞肽在我国尚未上市。大量回顾性研究和该项前瞻性随机对照研究表明, 无论是疾病进展较为缓慢或未进展的 GEP-NETs (推荐 Ki-67 $< 10\%$), 均可采用 SSA 类药物进行抗增殖的治疗。对存在类癌综合征的患者, 奥曲肽 LAR 可有效控制症状, 使腹泻及潮红发生率明显降低^[128-129]。

RADIANT-4^[130] 是一项前瞻性对比依维莫司与安慰剂治疗非功能性的肺 NETs 和 GI-NETs 的 III 期临床研究, 结果显示依维莫司组的 mPFS 显著长于安慰剂组 (11 个月 vs. 3.9 个月), 并降低 52% 的疾病复发率和死亡率; 从而证明了依维莫司对胰腺以外的 NETs 的疗效。

目前还没有大样本研究的数据支持舒尼替尼用于 GI-NETs。一项小样本的 II 期临床研究^[75] 纳入 41 例非胰腺 NETs 患者, 其中半数以上患者接受舒尼替尼联合 SSA 治疗; 由于入组基线时, 对前一治疗方案是否疾病进展未作要求, 结果 PR 仅为 2%, mTTP 为 10 个月, 所以舒尼替尼治疗 GI-NETs 的价值有待进一步的研究证实。

7 随访

随访应包括生化指标 (血浆 CgA)、常规影像学检查 (CT/MRI) 以及内镜检查。对于 R_0/R_1 切除的 NETs (G_1/G_2), 建议每 3~6 个月复查 CT/MRI; 对于 NEC (G_3) 应每 2~3 个月进行复查。若 18~24 个月后肿瘤仍然表达生长抑素受体 2 α , 建议随访时包括 SRS 或⁶⁸Ga 的 PET-CT 检查。

g-NENs: 未复发的 1 型 g-NENs, 应每 2 年复查胃镜; 复发的 1 型和所有 2 型 g-NENs 应每年复查胃镜; 而 3 型 g-NENs 术后, 应参照胃腺癌的要求进行复查。

d-NENs: 复查项目包括腹部 CT 或 B 超、血 CgA 和 SRS。对于内镜下完整切除后、无症状的患者, 应在半年、2 年和 3 年时复查; 根治术后的患者, 建议第 1 年每半年复查 1 次, 以后每年复查 1 次, 至少随访 3 年; 不可切除、存在远处转移、没有症状或疾病进展缓慢无需治疗的患者应当每 3~6 个月复查 1 次; 接受治疗的患者, 应根据治疗方案定期复查并评估毒性反应。

空回肠 NENs: 复查项目应包括血 CgA、24 小时尿 5-HIAA 和 CT。根治性切除后, G_1/G_2 患者应每 6~12 个月复查 1 次, G_3 患者每 3 个月复查 1 次。未行根治性切除的 G_1 患者每 6 个月复查 1 次, G_2 及极少数 G_3 患者每 3 个月复查 1 次。由于术后 25 年仅有 20% 的患者不复发, 所以应当终身随访^[106, 131]。

阑尾 NENs: 对于 < 1 cm 或 1~2 cm 间 R_0 切除之后的患者不需随访。而对于具有高危因素 (阑尾周围深度浸润或血管侵犯)、 R_1 切除、肿瘤大于 2cm 患者, 建议第 1 年每半年复查 1 次, 以后每年复查 1 次。

结直肠 NENs: 对于 G_{1-2} 患者, 每年复查 1 次; G_3 患者, 肿瘤 < 2 cm 者, 每年复查 1 次; 肿瘤 > 2 cm 者, 第 1 年每 4~6 个月复查 1 次, 以后每年复查 1 次。

8 结语

在我国, 临床医师已逐渐提高对于 GEP-NENs 的认识, 从起步走向重视的阶段, 但是各家中心的实践经验有限, 有关文献多是零星的、小样本的病例报道, 对于许多问题的认知缺乏充分的循证医学证据加以证实支持^[132]。我们在参考国际指南的基础上形成了本共识的新版, 主要是希望提醒临床医师在工作中, 特别注意 GEP-NENs 以及与其他疾病的鉴别, 规范诊疗行为和提高研究水平; 而对于每例具体的患者, 应当综合多方面的情况, 全面衡量, 实施个体化的诊疗。本共识亦将根据有关研究的不断进展, 定期加以更新和完善。

共识编写组组长

徐建明 梁后杰 秦叔逵

共识编写组成员 (按姓氏拼音为序)

白春梅 白玉贤 戴广海 丁克峰 顾峰 顾康生
龚新雷 郝纯毅 李恩孝 李国立 李洁 李进
李醒亚 刘天舒 楼文晖 马冬 谭煌英 王理伟
王新 王琳 熊建萍 徐农 依荷芭丽·迟
殷飞 殷咏梅 张俊 张太平 张涛 郑杰
朱雄增 周晓军

学术秘书

贾茹 陈玉玲

附录 专用术语

英文缩写	中文名称
5-HIAA	5-羟吲哚乙酸
5-HT	5-羟色胺,血清素
ACTH	促肾上腺皮质激素
APE	腹会阴联合切除术
AR	直肠前切除术
BAO	基础胃酸排量
CgA	嗜铬粒蛋白 A
CgB	嗜铬粒蛋白 B
CHD	类癌心脏病
CSCO	中国临床肿瘤协会
d-NENs	十二指肠神经内分泌肿瘤
ECLoma	肠嗜铬细胞样细胞瘤
EMR	内镜下粘膜切除术
EUS	超声内镜
FSG	空腹血清胃泌素
GEP-NENs	胃肠胰神经内分泌肿瘤
GERD	胃食管反流
GI-NENs	胃肠道神经内分泌肿瘤
g-NENs	胃神经内分泌肿瘤
IOUS	术中超声
MEN1	多发性内分泌腺瘤病 1 型
NEC	神经内分泌癌
NENs	神经内分泌肿瘤
NETs	神经内分泌瘤
NF-1	神经纤维瘤病 1 型
NF-pNENs	无功能性胰腺神经内分泌肿瘤
NSAIDS	非甾体类抗炎药物
PFS	无进展生存时间
pNENs	胰腺神经内分泌肿瘤
PP	胰多肽
PPI	质子泵抑制剂
PRRT	肽受体放射性同位素治疗
PUD	消化道溃疡
RFA	射频消融治疗
RFTs	罕见的功能性胰腺神经内分泌瘤
SEER	美国监测、流行病学与最终结果数据库

英文缩写	中文名称
SRS	生长抑素受体显像
SSA	生长抑素类似物
Syn	突触素
TAE/TACE	肝动脉(化疗)栓塞
TME	全直肠系膜切除
TS	结节性硬化
TTP	疾病进展时间
VHL	视网膜-小脑血管瘤疾病
VIP	血管活性肠肽
WHO	世界卫生组织
ZES	卓艾综合征

参考文献

[1] Modlin IM , Kidd M , Pfragner R , et al. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells [J]. J Clin Endocrinol Metab 2006 91(6) : 2340 - 2348.

[2] 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.

[3] 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]. J Clin Oncol 2008 26(18) : 3063 - 3072.

[4] Modlin IM , Lye KD , Kidd M A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors [J]. Cancer , 2003 97(4) : 934 - 959.

[5] Ito T , Sasano H , Tanaka M , et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan [J]. J Gastroenterol , 2010 45(2) : 234 - 243.

[6] 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 17(5) : 276 - 278.

[7] Wang YH , Lin Y , Xue L , et al. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China [J]. BMC Endocr Disord 2012 12(1) : 30.

[8] Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors [J]. Ann Oncol 2010 21 (Suppl 7) : 72 - 80.

[9] 徐建明. 重视对胃肠胰神经内分泌肿瘤的认识 [J]. 中华肿瘤杂志 , 2012 , 34(2) : 158 - 160.

[10] Metz DC , Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors [J]. Gastroenterology , 2008 , 135 (5) : 1469 - 1492.

[11] Oberg K. Pancreatic endocrine tumors [J]. Semin Oncol 2010 , 37(6) : 594 - 618.

- [12] Toaiari M , Davi MV , Dalle Carbonare L , et al. Presentation , diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinomas[J]. *J Endocrinol Invest* 2013 ,36(9) : 753 - 758.
- [13] Jensen RT , Niederle B , Mitry E , et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) [J]. *Neuroendocrinology* ,2006 ,84 (3) : 173 - 182.
- [14] Roy PK , Venzon DJ , Shojamanesh H , et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients [J]. *Medicine (Baltimore)* 2000 ,79(6) : 379 - 411.
- [15] Osefo N , Ito T , Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances [J]. *Curr Gastroenterol Rep* 2009 ,11(6) : 433 - 441.
- [16] Ito T , Igarashi H , Uehara H , et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors [J]. *Medicine (Baltimore)* ,2013 92(3) : 135 - 181.
- [17] Jensen RT , Berna MJ , Bingham DB , et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis , diagnosis , management , and controversies [J]. *Cancer* ,2008 ,113(7 Suppl) : 1807 - 1843.
- [18] Levy-Bohbot N , Merle C , Goudet P , et al. Prevalence , characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas , VIPomas , and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry [J]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 28(11) : 1075 - 1081.
- [19] Thakker RV , Newey PJ , Walls GV , et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) [J]. *J Clin Endocrinol Metab* ,2012 97(9) : 2990 - 3011.
- [20] 岳欣 , 顾锋 , 夏维波 , 等. 胰岛素的术前定性及定位诊断 99 例分析 [J]. *中国实用内科杂志* ,2006 ,26(22) : 1795 - 1797.
- [21] Krenning EP , Kwekkeboom DJ , Bakker WH , et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients [J]. *Eur J Nucl Med* ,1993 20(8) : 716 - 731.
- [22] Lebtahi R , Cadiot G , Sarda L , et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors [J]. *J Nucl Med* ,1997 38(6) : 853 - 858.
- [23] Ellison EC , Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical , scientific , and clinical considerations [J]. *Curr Probl Surg* 2009 46(1) : 13 - 106.
- [24] Alexander HR , Fraker DL , Norton JA , et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome [J]. *Ann Surg* ,1998 ,228(2) : 228 - 238.
- [25] Sundin A , Garske U , Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 ,21(1) : 69 - 85.
- [26] Srirajaskanthan R , Kayani I , Quigley AM , et al. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy [J]. *J Nucl Med* 2010 ,51(6) : 875 - 882.
- [27] Putzer D , Gabriel M , Henninger B , et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3 - octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy [J]. *J Nucl Med* ,2009 50(8) : 1214 - 1221.
- [28] Ruf J , Heuck F , Schiefer J , et al. Impact of Multiphase ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology* 2010 91(1) : 101 - 109.
- [29] Wild D , Bomanji JB , Benkert P , et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med* ,2013 54(3) : 364 - 372.
- [30] Ambrosini V , Campana D , Bodei L , et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med* 2010 ,51(5) : 669 - 673.
- [31] Ilhan H , Fendler WP , Cyran CC , et al. Impact of (⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum [J]. *Ann Surg Oncol* 2015 22(1) : 164 - 171.
- [32] O' Toole D , Salazar R , Falconi M , et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology* 2006 84(3) : 189 - 195.
- [33] 徐建明 , 杨晨. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤国际诊断共识的解读 [J]. *临床肿瘤学杂志* 2011 ,16(11) : 1033 - 1038.
- [34] Panzuto F , Severi C , Cannizzaro R , et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors [J]. *J Endocrinol Invest* ,2004 27(1) : 6 - 11.
- [35] Langer P , Wild A , Celik I , et al. Prospective controlled trial of a standardized meal stimulation test in the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumours in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 [J]. *Br J Surg* 2001 88(10) : 1403 - 1407.
- [36] Kaltsas G , Androulakis II , de Herder WW , et al. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours [J]. *Endocr Relat Cancer* 2010 ,17(3) : R173 - 193.
- [37] Vinik AI , Woltering EA , Warner RR , et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor [J]. *Pancreas* ,2010 39(6) : 713 - 734.
- [38] Kulke MH , Anthony LB , Bushnell DL , et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas [J]. *Pancreas* 2010 39(6) : 735 - 752.

- [39] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 2013 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识 [J]. 中华病理学杂志 2013 , 42(10) : 691 - 694.
- [40] Falconi M , Zerbi A , Crippa S , et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors [J]. *Ann Surg Oncol* , 2010 , 17(6) : 1621 - 1627.
- [41] Bettini R , Partelli S , Boninsegna L , et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor [J]. *Surgery* , 2011 , 150(1) : 75 - 82.
- [42] Gratian L , Pura J , Dinan M , et al. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States [J]. *Ann Surg Oncol* 2014 , 21(11) : 3515 - 3521.
- [43] Turaga KK , Kvols LK. Recent progress in the understanding , diagnosis , and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *CA Cancer J Clin* 2011 , 61(2) : 113 - 132.
- [44] Gibril F , Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome [J]. *Curr Gastroenterol Rep* , 2005 , 7(2) : 114 - 121.
- [45] Norton JA , Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome [J]. *Ann Surg* 2004 , 240(5) : 757 - 773.
- [46] Norton JA , Fraker DL , Alexander HR , et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome [J]. *N Engl J Med* , 1999 , 341(9) : 635 - 644.
- [47] Akerstrom G , Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 , 21(1) : 87 - 109.
- [48] Fendrich V , Waldmann J , Bartsch DK , et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors [J]. *Nat Rev Clin Oncol* , 2009 , 6(7) : 419 - 428.
- [49] Reddy SK , Clary BM. Neuroendocrine liver metastases [J]. *Surg Clin North Am* , 2010 , 90(4) : 853 - 861.
- [50] Hodul P , Malafa M , Choi J , et al. The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas [J]. *Cancer Control* 2006 , 13(1) : 61 - 71.
- [51] Bacchetti S , Pasqual EM , Bertozzi S , et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies [J]. *Gland Surg* , 2014 , 3(4) : 243 - 251.
- [52] Brenner B , Shah MA , Gonen M , et al. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases [J]. *Br J Cancer* , 2004 , 90(9) : 1720 - 1726.
- [53] Vogl TJ , Naguib NN , Zangos S , et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization , chemoembolization and thermal ablation [J]. *Eur J Radiol* , 2009 , 72(3) : 517 - 528.
- [54] Therasse E , Breittmayer F , Roche A , et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis [J]. *Radiology* , 1993 , 189(2) : 541 - 547.
- [55] Ruzsniwski P , Rougier P , Roche A , et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients [J]. *Cancer* , 1993 , 71(8) : 2624 - 2630.
- [56] Roche A , Girish BV , de Baere T , et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors [J]. *Eur Radiol* 2003 , 13(1) : 136 - 140.
- [57] Mazzaglia PJ , Berber E , Milas M , et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10 - year experience evaluating predictors of survival [J]. *Surgery* , 2007 , 142(1) : 10 - 19.
- [58] Berber E , Flesher N , Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases [J]. *World J Surg* , 2002 , 26(8) : 985 - 990.
- [59] Elias D , Baton O , Sideris L , et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases [J]. *J Surg Oncol* 2005 , 90(1) : 36 - 42.
- [60] Le Treut YP , Gregoire E , Klempnauer J , et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection: a 213 - case European liver transplant registry study [J]. *Ann Surg* 2013 , 257(5) : 807 - 815.
- [61] Faiss S , Pape UF , Bohmig M , et al. Prospective , randomized , multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide , interferon alfa , and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group [J]. *J Clin Oncol* 2003 , 21(14) : 2689 - 2696.
- [62] Arnold R , Rinke A , Klose KJ , et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 , 3(8) : 761 - 771.
- [63] Butturini G , Bettini R , Missiaglia E , et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer* 2006 , 13(4) : 1213 - 1221.
- [64] Modlin IM , Gustafsson BI , Pavel M , et al. A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor (‘carcinoid’) survival [J]. *Neuroendocrinology* 2010 , 92(3) : 143 - 157.
- [65] Kouvaraki MA , Ajani JA , Hoff P , et al. Fluorouracil , doxorubicin , and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas [J]. *J Clin Oncol* 2004 , 22(23) : 4762 - 4771.
- [66] Fjallskog ML , Janson ET , Falkmer UG , et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors [J]. *Neuroendocrinology* , 2008 , 88(1) : 53 - 58.

- [67] Delaunoy T , Ducreux M , Boige V , et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? [J]. *Eur J Cancer* 2004 ,40(4) : 515 - 520.
- [68] Chan JA , Stuart K , Earle CC , et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors [J]. *J Clin Oncol* 2012 ,30(24) : 2963 - 2968.
- [69] Moertel CG , Kvols LK , O'Connell MJ , et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms [J]. *Cancer* ,1991 ,68(2) : 227 - 232.
- [70] Sorbye H , Welin S , Langer SW , et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3) : the NOR-DIC NEC study [J]. *Ann Oncol* 2013 ,24(1) : 152 - 160.
- [71] Strosberg JR , Fine RL , Choi J , et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas [J]. *Cancer* 2011 ,117(2) : 268 - 275.
- [72] Welin S , Sorbye H , Sebjornsen S , et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy [J]. *Cancer* ,2011 ,117(20) : 4617 - 4622.
- [73] Bajetta E , Catena L , Procopio G , et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 ,59(5) : 637 - 642.
- [74] Okita NT , Kato K , Takahari D , et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma [J]. *Gastric Cancer* 2011 ,14(2) : 161 - 165.
- [75] Kulke MH , Lenz HJ , Meropol NJ , et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors [J]. *J Clin Oncol* , 2008 ,26(20) : 3403 - 3410.
- [76] Raymond E , Dahan L , Raoul JL , et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med* 2011 ,364(6) : 501 - 513.
- [77] Yao JC , Shah MH , Ito T , et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med* ,2011 ,364(6) : 514 - 523.
- [78] Kwekkeboom DJ , de Herder WW , Kam BL , et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0 ,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival [J]. *J Clin Oncol* , 2008 ,26(13) : 2124 - 2130.
- [79] Bushnell DL , Jr. , O' Dorisio TM , O' Dorisio MS , et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide [J]. *J Clin Oncol* 2010 ,28(10) : 1652 - 1659.
- [80] Kwekkeboom DJ , de Herder WW , van Eijck CH , et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Semin Nucl Med* 2010 ,40(2) : 78 - 88.
- [81] Vezzosi D , Bennet A , Rochaix P , et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-ss2A and anti-ss25 antibodies [J]. *Eur J Endocrinol* 2005 ,152(5) : 757 - 767.
- [82] Kulke MH , Bergsland EK , Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus [J]. *N Engl J Med* , 2009 ,360(2) : 195 - 197.
- [83] Nieto JM , Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome [J]. *Expert Opin Pharmacother* 2006 ,7(2) : 169 - 175.
- [84] Yang YX , Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure [J]. *Gastroenterology* 2010 ,139(4) : 1115 - 1127.
- [85] Ito T , Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium [J]. *Curr Gastroenterol Rep* , 2010 ,12(6) : 448 - 457.
- [86] Castinetti F , Conte-Devolx B , Brue T. Medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and mifepristone [J]. *Neuroendocrinology* 2010 ,92 Suppl 1 : 125 - 130.
- [87] Petrossians P , Thonnard AS , Beckers A. Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline [J]. *Neuroendocrinology* ,2010 ,92 (Suppl 1) : 116 - 119.
- [88] Pivonello R , Ferone D , Lamberts SW , et al. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome [J]. *N Engl J Med* , 2005 ,352(23) : 2457 - 2458.
- [89] Feelders RA , Hofland LJ , de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole [J]. *Neuroendocrinology* ,2010 ,92 (Suppl 1) : 111 - 115.
- [90] Modlin I ZM , Kidd M , Skobek-Engel G , et al. The history and epidemiology of neuroendocrine tumors [M] //Caplin M , Kvols L , eds. *Handbook of neuroendocrine tumors*. 1st ed. UK: BioScientifica ,2006: 7 - 37.
- [91] Vannella L , Sbrozzi-Vanni A , Lahner E , et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ,33(12) : 1361 - 1369.
- [92] Rindi G , Arnold R , Bosman FT , et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system [M] //Bosman FT , Carneiro F , Hruban RH , eds. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press , 2010: 13 - 14.
- [93] Grozinsky-Glasberg S , Thomas D , Strosberg JR , et al. Metastatic type I gastric carcinoid: a real threat or just a myth? [J]. *World J Gastroenterol* ,2013 ,19(46) : 8687 - 8695.
- [94] Merola E , Sbrozzi-Vanni A , Panzuto F , et al. Type I gastric car-

- cinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate[J]. *Neuroendocrinology* 2012 95(3):207-213.
- [95] 谭煌英, 姜彦妮, 罗杰, 等. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(11): 4-7.
- [96] Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, et al. Neuroendocrine tumours of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy[J]. *Langenbecks Arch Surg* 2002 386(7):525-533.
- [97] Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome[J]. *J Clin Oncol* 1999, 17(2):615-630.
- [98] Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? [J]. *Ann Surg* 2004 239(5):617-626.
- [99] Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005, 19(5):675-697.
- [100] Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1014:13-27.
- [101] Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(34):5440-5446.
- [102] Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison [J]. *Hum Pathol* 2001, 32(11):1252-1256.
- [103] Hartel M, Wente MN, Sido B, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater[J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 20(5):676-681.
- [104] Landerholm K, Falkmer S, Jarhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population [J]. *World J Surg*, 2010 34(7):1500-1505.
- [105] Niederle MB, Niederle B. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation[J]. *Oncologist* 2011, 16(5):602-613.
- [106] Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Endocr Relat Cancer* 2008 15(4):1083-1097.
- [107] Pape UF, Bohmig M, Berndt U, et al. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center[J]. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1014:222-233.
- [108] Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009 16(3):885-894.
- [109] Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix[J]. *Br J Surg* 2003 90(11):1317-1322.
- [110] Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005, 19(5):729-738.
- [111] Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(4):459-462.
- [112] Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors[J]. *Am J Med*, 1986 81(6B):41-48.
- [113] O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers[J]. *Neuroendocrinology* 2009 90(2):194-202.
- [114] Norlen O, Hessman O, Stalberg P, et al. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients[J]. *World J Surg* 2010 34(6):1361-1367.
- [115] Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR[J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 30(7):733-740.
- [116] 梁后杰, 杨晨. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤治疗共识(NCCN、ENETS、NANETS) 解读[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(11):1039-1043.
- [117] Aytac E, Ozdemir Y, Ozuner G. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal[J]. *J Visc Surg* 2014, 151(1):3-7.
- [118] Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum[J]. *Ann Surg Oncol* 2014 21(9):2956-2962.
- [119] Castillo JG, Filsoufi F, Rahmanian PB, et al. Early and late results of valvular surgery for carcinoid heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 51(15):1507-1509.
- [120] Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment—something in the way it moves' [J]. *Neuroendocrinology* 2015, 101(4):263-273.
- [121] Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease[J]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 40(1):168-172.
- [122] Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease[J]. *Am J Cardiol* 2011, 107(8):1221-1226.
- [123] Eriksson B, Kloppel 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.
- [124] Oberg K , Kvols L , Caplin M , et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system [J]. Ann Oncol , 2004 ,15(6):966-973.
- [125] Strosberg JR , Wolin EM , Chasen B , et al. NETTER-1 phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE: efficacy and safety results [J]. Clin Adv Hematol Oncol 2016 ,14(5 Suppl 7):8-9.
- [126] Rinke A , Muller HH , Schade-Brittinger C , et al. Placebo-controlled , double-blind , prospective , randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group [J]. J Clin Oncol ,2009 ,27(28):4656-4663.
- [127] Caplin ME , Pavel M , Cwikla JB , et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med , 2014 ,371(3):224-233.
- [128] Anthony L , Freda PU From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue [J]. Curr Med Res Opin 2009 , 25(12):2989-2999.
- [129] Rubin J , Ajani J , Schirmer W , et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome [J]. J Clin Oncol ,1999 ,17(2):600-606.
- [130] Yao JC , Fazio N , Singh S , et al. 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 [J]. Lancet ,2016 ,387(10022):968-977.
- [131] Moertel CG Karmofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors [J]. J Clin Oncol ,1987 ,5(10):1502-1522.
- [132] 周鑫 , 谢海艇 , 谢凌铎 , 等. 直肠神经内分泌肿瘤的诊断治疗进展 [J]. 中国临床医师杂志 2013 ,7(13):6049-6051.

收稿日期: 2016-10-08