

胃肠道与胰腺神经内分泌肿瘤的病理分类、诊疗现状及现存挑战

毛雅萌^{1,2}, 孟存英^{2*}, 李 洋^{1,2}, 薛朵朵^{1,3}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

³延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年8月11日; 录用日期: 2025年9月4日; 发布日期: 2025年9月16日

摘 要

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NENs)是一类罕见源于神经内分泌细胞的肿瘤, 近年来发现及检出率显著上升, 在对其进行准确的诊断、病理分型及制定个体化治疗方案上仍具有挑战。本文将从病理及分子机制、临床表现、诊断及治疗等方面进行总结归纳, 旨在为GEP-NENs的早期发现及诊断提供参考, 改善预后。

关键词

胃肠胰, 神经内分泌肿瘤, 病理分型, 诊疗现状

Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Pathological Classification, Diagnosis, Treatment, and Challenges

Yameng Mao^{1,2}, Cunying Meng^{2*}, Yang Li^{1,2}, Duoduo Xue^{1,3}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gastroenterology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

³Department of Respiratory Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 11th, 2025; accepted: Sep. 4th, 2025; published: Sep. 16th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 毛雅萌, 孟存英, 李洋, 薛朵朵. 胃肠道与胰腺神经内分泌肿瘤的病理分类、诊疗现状及现存挑战[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 811-818. DOI: 10.12677/acm.2025.1592560

Abstract

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NENs) are rare neoplasms of neuroendocrine origin, and their detection rate has increased significantly in recent years. It is still a challenge to make accurate diagnosis, pathological classification and individualized treatment. This review will summarize the pathological and molecular mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment of GEP-NENs, in order to provide a reference for the early detection and diagnosis of GEP-NENs, and improve the prognosis.

Keywords

Gastroenteropancreatic, Neuroendocrine Tumor, Pathological Classification, Diagnosis and Treatment Status

Copyright © 2025 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 neoplasm, NENs)是一种较为罕见的肿瘤类型,起源于有内分泌功能的神经内分泌细胞。这类肿瘤具有特殊的神经内分泌分化特性,并能够表达特异性标志物,可发生于人体多个部位,其中以肺部和胃肠胰腺部位最为常见[1]。近年来其发病率呈现显著上升趋势,据美国相关流行病学研究显示,在1973至2007年间,该疾病的发病率增长了近2.65倍[2][3]。随着医疗技术的进步,特别是胃肠镜和超声内镜等检查手段的普及,以及公众健康意识的增强,胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NENs)的检出率不断提高。然而,由于该病早期常缺乏典型临床表现,容易造成漏诊,不少患者在确诊时已进展至晚期并出现转移,导致治疗效果不佳。本研究结合近年来国内外在该领域的最新研究成果,从病理学特征、分子生物学机制、临床表现、诊断技术及治疗方案等多个方面展开系统分析,希望提高对GEP-NENs的早期识别能力,进而改善患者预后。

2. 分子机制即病理分型

2.1. 分子机制研究进展

部分研究表明,结直肠神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)的基因表达谱与腺癌相似,但区别于典型的NENs[4]。在神经内分泌细胞分化形成过程中,同源转化盒基因NKX2.2作用关键[5],其作为新型分子标志物,在小肠、直肠及胰腺神经内分泌肿瘤中的诊断价值优于传统标志物嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)[6]。此外,DAXX(死亡结构域相关蛋白基因)、ATRX(α 地中海贫血基因)及KRAS基因(大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)的突变,已经被广泛认为与胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic NENs, p-NENs)的恶性演进和较差预后密切相关[7]。

在肿瘤相关信号通路方面,Rb-p16通路的异常可促进神经内分泌细胞增殖。同时,核染色质调节蛋白NAP1L1在发生远处转移的p-NENs中呈高表达,并可能促进肿瘤细胞生长[8]。另有研究发现,RAF/丝裂原活化蛋白激酶(RAF/Mitogen-Activated Protein Kinase, RAF/MAPK)信号通路的激活在NENs的发生发展中起重要作用[9]。深入探索这些分子机制可为临床诊疗提供新的靶点。

2.2. 病理分级与分类标准

依据 2022 年世界卫生组织(WHO)发布的 NENs 分类标准, GEP-NENs 被划分为以下两类: (1) 分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET): ① G1 级: 核分裂像少于 2 个/ 2 mm^2 和(或) Ki-67 指数低于 3%; ② G2 级: 核分裂像在 2 至 20 个/ 2 mm^2 之间和(或) Ki-67 指数介于 3%至 20%; ③ G3 级: 核分裂像超过 20 个/ 2 mm^2 和(或) Ki-67 指数高于 20%。(2) 分化较差的 NEC: ① 小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma, SCNEC): 核分裂像多于 20 个/ 2 mm^2 和(或) Ki-67 指数通常高于 70%, 并具备小细胞癌形态特征; ② 大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC): 核分裂像超过 20 个/ 2 mm^2 和(或) Ki-67 指数常高于 70%, 并具备大细胞癌形态特征[10], 这一分级体系有助于指导临床治疗决策及预后评估。

3. 临床表现

3.1. 胃神经内分泌肿瘤(Gastric NENs, G-NENs)的临床特点与分型

G-NENs 通常在早期没有显著的临床症状, 很多情况下是在常规体检中偶然被发现。少数患者可能出现一些非特异性的胃肠不适, 如上腹部疼痛、腹部膨胀、胃部灼热感以及食欲不振等。依据病理学特征和病因学机制, 胃神经内分泌瘤(gastric NET, G-NET)可分为三种临床亚型: 1.1 型 G-NET (约占 70%~80%): 通常与自身免疫性胃炎密切相关, 胃酸分泌减少进而导致胃泌素的反馈性升高; 2.2 型 G-NET (约占 5%~7%): 通常继发于胃泌素瘤, 临床上相对较为罕见; 3.3 型 G-NET (约占 10%~15%): 其发病机制尚无确切解释, 且不伴随胃泌素水平的升高, 也缺乏特定的基础疾病。胃神经内分泌癌(gastric NEC, G-NEC)可发生于胃部的任何部位, 其内镜下表现与胃腺癌类似, 具有高度恶性及更差的预后特征[11] [12]。

3.2. 小肠神经内分泌肿瘤(Small Intestinal NENs, SI-NENs)的临床特征

3.2.1. 十二指肠 NENs (Duodenal NENs, D-NENs)

大约 60%~70%的 D-NENs 属于非功能性肿瘤, 通常没有明显的临床症状, 往往是体检时通过内镜偶然发现; 而 30%~40%为功能性肿瘤如(胃泌素瘤、生长抑素瘤等), 可能出现卓 - 艾综合征, 主要症状包括反复腹痛、胃酸反流、间歇性腹泻, 且部分患者可能会出现顽固性或非典型部位的消化性溃疡[13]。按照解剖位置分为壶腹周围型和非壶腹周围型。壶腹周围型 D-NENs 因容易引起胆管和胰管的梗阻, 通常表现出更为明显的临床症状, 如黄疸和腹痛等[14]。此外, Vanoli 等学者[15]的研究指出, 壶腹部 D-NENs 相较于非壶腹部类型, 其生物学行为更具侵袭性, 并且更易发生转移。

3.2.2. 空回肠 NENs

占小肠肿瘤的 30%~50%, 常见症状为非特异性腹痛, 与其他部位 NENs 相比, 更容易出现类癌综合征表现, 如阵发性皮肤潮红、慢性腹泻等[16]。

3.3. 结直肠 NENs

大多结直肠 NENs 临床症状不显著, 无特异性。根据郑楚伊等学者[17]对 1113 例患者进行的研究研究, 患者的常见症状按发生频率从高到低依次为: 排便习惯改变、腹痛及肛门不适症状(如里急后重、肛门疼痛等) [17]。

3.4. P-NENs 的临床症状

P-NENs 可分为: 1) 功能性肿瘤(约占 34.4%): ① 胰岛素瘤(94.8%): 典型表现为 Whipple 三联征; ② 胃泌素瘤: 主要表现为卓 - 艾综合征[18]。2) 非功能性肿瘤: 多表现为肿瘤占位效应, 如压迫症状或

管道梗阻等。

4. 检查

4.1. 实验室检测方法

对于功能性 GEP-NENs 的诊断,激素水平检测具有重要价值。通过检测胃泌素、胰岛素、生长抑素、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等激素浓度可以辅助诊断。类癌综合征患者可检测 5-羟吲哚乙酸等 5-羟色胺代谢产物。目前临床常用的肿瘤标志物包括: 1) CgA: 诊断灵敏度为 60%~90%, 但容易受质子泵抑制剂和肾功能的影响[19]; 2) 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE); 3) 胃泌素释放肽前体(pro gastrin-releasing peptide, ProGRP) [19]。新兴标志物如循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、微小 RNA (microRNA, miRNA)及多组分算法分析系统(multianalyte assays with algorithmic analyses, MAAA)正逐步应用于临床。其中 NETest 检测系统表现突出, 灵敏度和特异性均超过 90%, 在复发监测和治疗反应评估方面优势显著[20]。

4.2. 影像学评估策略

4.2.1. 常规影像学检查

临床上超声、CT 和 MRI 是基础检查手段。增强 CT 对胃肠道病变检出效果佳, 推荐使用 CT 小肠造影来评估小肠病变[21]。MRI 在软组织分辨率方面优势明显, 尤其适用于中枢神经系统和腹部病变的评估[22]。

4.2.2. 功能影像学技术

生长抑素受体显像通常采用 ^{68}Ga 标记的 DOTA 肽类示踪剂进行标记, 对高分化肿瘤的检出率可达 80%~100% (胰岛素瘤除外) [23], 该方法在肿瘤定位、转移灶检测和治疗方案制定方面价值显著。

糖代谢显像技术通过反映体内葡萄糖代谢来评估肿瘤状况。其中 ^{18}F -FDG PET/CT 适用于评估高增殖活性的肿瘤, 而 ^{18}F -DOPA PET/CT 在中肠来源的肿瘤中表现出较高的灵敏度[24]。

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)的受体常在胰腺 β 细胞和胰岛素瘤细胞高表达。胰岛素瘤是最常见的功能性 GEP-NENs, 且其生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)表达率较低, 因此 GLP-1 受体显像具有较高的特异性用于胰岛素瘤的诊断[25]。

4.3. 内镜诊断技术

对于 GEP-NENs 的诊断, 内镜检查结合活检是关键。G-NENs 的内镜下表现因分型而异: 1 型常多发小息肉伴萎缩背景; 2 型类似 1 型但伴有粘膜肥厚; 3 型单发且多为较大病灶[26]; D-NENs 好发于球部和降部, 镜下常表现为单发广基息肉或粘膜下隆起[27]; 直肠是我国肠道 NENs 最常见的部位, 可单发或多发, 镜下形态多表现为息肉样。超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)可精确评估肿瘤浸润深度、周围淋巴结转移等, 对于胰腺病灶的检出率高达 86%~98% [28] [29], 对胰头部肿瘤的诊断灵敏度优于胰尾部[30]。

4.4. 病理学评估体系

4.4.1. 组织学特征

NENs 的病理诊断主要依靠其组织学特征, 不同分化程度的肿瘤在形态上有显著差异。高分化 NET 的典型特点包括: 特征性的核染色质分布(“椒盐样”染色质模式)、器官样排列结构和温和的细胞异型性; 而低分化 NEC 分为两种亚型: (1) 小细胞型 NEC, 具有小细胞、胞质稀少、深染核及重叠排列的特征;

(2) 大细胞型 NEC, 细胞较大, 胞质丰富、具有显著的核仁及泡状染色质[12]。

4.4.2. 免疫组化标志物

目前临床工作中用于诊断 NENs 必需进行检测的项目包括: 突触素(synaptophysin, Syn)、CgA、CD56、胰岛素瘤相关蛋白 1 (insulinoma-associated protein 1, INSM1) 以及 Ki-67 增殖指数[31]。功能性肿瘤需要加测相关激素协助诊断。

4.4.3. 分子病理特征

综合目前研究来看 NET 常见 MEN1、ATRX/DAXX 突变, NEC 多见 TP53/RB1 突变, 可以结合用于 NET G3 级和 NEC 的鉴别[32]。

因此, 完整的病理报告应包含: 肿瘤基本情况(部位、大小等)、浸润转移情况、组织学分型分级、免疫组化结果、分子检测结果, 为临床诊断及制定个体化治疗提供依据。

5. 治疗

5.1. 内镜微创治疗

随着内镜技术的进步, 内镜下治疗已成为早期 GEP-NENs 的重要选择。适应症包括: 病灶局限于粘膜层或粘膜下层、无淋巴结及远处转移、病灶直径较小、组织学分级为 G1/G2 的高分化 NET [33] [34]。常用内镜技术包括: 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、改良 EMR 技术(modified-endoscopic mucosal resection, m-EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), NEC 患者不适合进行内镜下治疗。

5.2. 外科手术治疗方案

5.2.1. G-NENs 手术治疗原则

1 型 G-NET: 直径 1~2 cm 伴高危因素(深肌层浸润、高 Ki-67 指数)、直径 > 2cm 伴淋巴结转移; 2 型 G-NET 需先控制激素分泌, 后手术治疗; 3 型 G-NET: ① 1~2 cm、G2 级考虑局部切除; ② >2 cm、G3 级需根治性切除 + 淋巴结清扫; G-NEC 参照胃腺癌手术标准[35]。

5.2.2. 小肠及结直肠 NENs 手术指征

对于十二指肠 NENs, 若病灶直径大于 1 cm 并伴有深肌层浸润或高 Ki-67 指数, 可选择局部切除或胰十二指肠切除术; 空回肠 NENs 一般首先考虑行根治性治疗; 结直肠中直径 > 2 cm、浸润超过固有肌层需要行根治性手术[35]。

5.2.3. P-NENs 手术策略

功能性肿瘤: 先控制激素后手术; 非功能性肿瘤: ① 直径小于等于 2 cm 的高龄患者可考虑观察; ② 若直径超过 2 cm 且伴有侵袭性特征, 胰头病变可选择 Whipple 手术, 胰腺尾部病变则需进行远端胰腺切除术[36]。

5.3. 系统性药物治疗

5.3.1. 生物治疗

目前临床上常用生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA) (如奥曲肽、兰瑞肽)、 α 干扰素(interferon- α , IFN- α), 其作用在于控制激素分泌, 抑制肿瘤生长[33] [37]。

5.3.2. 靶向治疗

目前推荐药物: mTOR 抑制剂(如依维莫司)、抗血管生成 TKI (如舒尼莫司), 该方法适用人群为进展

期 G1/G2 级 NET 患者[12]。

5.3.3. 化疗方案选择

不同分级的 GEP-NENs 化疗方案有所不同。对于 G1/G2 级别：常用 CAPTEM 方案(卡培他滨 + 替莫唑胺)、FOLFOX 方案(奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶)、链脲霉素联合方案等。G3 级：Ki-67 < 55% 选用 CAPTEM 或 FOLFOX；Ki-67 ≥ 55% 选用 EP/EC (依托泊苷 + 铂类)方案[12]。

5.3.4. 放射性核素治疗

该治疗原理是利用放射性标记多肽靶向杀伤肿瘤，适应症为 SSTR 阳性的 NET，目前该项治疗方法已经获得欧美批准，国内正在进行 III 期临床试验[12]。

6. 总结与展望

随着医学研究的深入，胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NENs)的诊疗已经取得显著进展，但目前仍面临诸多挑战。当前诊疗领域的关键问题包括：病理分类标准尚需完善、早期诊断缺乏特异性指标、耐药机制尚未完全阐明、治疗方案选择存在争议、肿瘤异质性影响治疗效果，对于未来诊疗发展方向应该着重于建立多学科协作诊疗模式(multidisciplinary team, MDT)、深入开展分子机制研究、推进基于人工智能的辅助诊断系统开发、开展创新性临床试验，通过构建精准化、个体化的诊疗体系，有望进一步提高 GEP-NENs 患者的治疗效果和生存质量。

参考文献

- [1] Inzani, F. and Rindi, G. (2021) Introduction to Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Definition and Classification. *Pathologica*, **113**, 1-4. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-227>
- [2] 杨晓冉, 杨欢, 闫慧蛟, 等. 2001-2010 年中国胃肠胰神经内分泌癌临床流行病学研究[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(1): 74-80.
- [3] Fan, J., Zhang, Y., Shi, S., Chen, Y., Yuan, X., Jiang, L., *et al.* (2017) A Nation-Wide Retrospective Epidemiological Study of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms in China. *Oncotarget*, **8**, 71699-71708. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17599>
- [4] Takizawa, N., Ohishi, Y., Hirahashi, M., Takahashi, S., Nakamura, K., Tanaka, M., *et al.* (2015) Molecular Characteristics of Colorectal Neuroendocrine Carcinoma; Similarities with Adenocarcinoma Rather than Neuroendocrine Tumor. *Human Pathology*, **46**, 1890-1900. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.006>
- [5] Wang, Y., Gallego-Arteche, E., Iezza, G., Yuan, X., Matli, M.R., Choo, S., *et al.* (2009) Homeodomain Transcription Factor NKX2.2 Functions in Immature Cells to Control Enteroendocrine Differentiation and Is Expressed in Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Endocrine-Related Cancer*, **16**, 267-279. <https://doi.org/10.1677/erc-08-0127>
- [6] 耿德临, 石素胜. 胃肠胰神经内分泌肿瘤分子生物学研究进展[J]. 癌症进展, 2016, 14(12): 1207-1209+1229.
- [7] Yuan, F., Shi, M., Ji, J., Shi, H., Zhou, C., Yu, Y., *et al.* (2014) KRAS and DAXX/ATRX Gene Mutations Are Correlated with the Clinicopathological Features, Advanced Diseases, and Poor Prognosis in Chinese Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *International Journal of Biological Sciences*, **10**, 957-965. <https://doi.org/10.7150/ijbs.9773>
- [8] Schimmack, S., Taylor, A., Lawrence, B., Alaimo, D., Schmitz-Winnenthal, H., Büchler, M.W., *et al.* (2014) A Mechanistic Role for the Chromatin Modulator, NAP1L1, in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm Proliferation and Metastases. *Epigenetics & Chromatin*, **7**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/1756-8935-7-15>
- [9] Tannapfel, A., Vomschloss, S., Karhoff, D., Markwarth, A., Hengge, U.R., Wittekind, C., *et al.* (2005) BRAF Gene Mutations Are Rare Events in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Clinical Pathology*, **123**, 256-260. <https://doi.org/10.1309/yqbr-9c05-ru4d-d3rn>
- [10] Rindi, G., Mete, O., Uccella, S., Basturk, O., La Rosa, S., Brosens, L.A.A., *et al.* (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Pathology*, **33**, 115-154. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
- [11] Corey, B. and Chen, H. (2017) Neuroendocrine Tumors of the Stomach. *Surgical Clinics of North America*, **97**, 333-343. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.008>

- [12] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2025 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 85-142.
- [13] Rossi, R.E., Elvevi, A., Citterio, D., Coppa, J., Invernizzi, P., Mazzaferro, V., *et al.* (2021) Gastrinoma and Zollinger Ellison Syndrome: A Roadmap for the Management between New and Old Therapies. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 5890-5907. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5890>
- [14] Zhang, X., Wu, X., Tsilimigras, D.I., Poultides, G., Rocha, F., Abbott, D.E., *et al.* (2019) Duodenal Neuroendocrine Tumors: Impact of Tumor Size and Total Number of Lymph Nodes Examined. *Journal of Surgical Oncology*, **120**, 1302-1310. <https://doi.org/10.1002/jso.25753>
- [15] Vanoli, A., Grami, O., Klersy, C., Milanetto, A.C., Albarello, L., Fassan, M., *et al.* (2022) Ampullary Neuroendocrine Neoplasms: Identification of Prognostic Factors in a Multicentric Series of 119 Cases. *Endocrine Pathology*, **33**, 274-288. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09720-6>
- [16] Boudreaux, J.P., Klimstra, D.S., Hassan, M.M., Woltering, E.A., Jensen, R.T., Goldsmith, S.J., *et al.* (2010) The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*, **39**, 753-766. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181ebb2a5>
- [17] 郑楚伊, 施永恒, 刘强, 等. 113 例直肠神经内分泌肿瘤的临床病理观察[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(3): 297-303.
- [18] Ro, C., Chai, W., Yu, V.E. and Yu, R. (2013) Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Biology, Diagnosis, and Treatment. *Chinese Journal of Cancer*, **32**, 312-324. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10295>
- [19] 陈洛海, 陈旻湖, 陈洁. 胃肠胰神经内分泌肿瘤循环生物标记物研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(3): 357-360.
- [20] Modlin, I.M., Drozdov, I., Alaimo, D., Callahan, S., Teixeira, N., Bodei, L., *et al.* (2014) A Multianalyte PCR Blood Test Outperforms Single Analyte ELISAs (Chromogranin A, Pancreastatin, Neurokinin A) for Neuroendocrine Tumor Detection. *Endocrine-Related Cancer*, **21**, 615-628. <https://doi.org/10.1530/erc-14-0190>
- [21] Yu, R. and Wachsman, A. (2017) Imaging of Neuroendocrine Tumors: Indications, Interpretations, Limits, and Pitfalls. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **46**, 795-814. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.008>
- [22] Lo, G.C. and Kambadakone, A. (2018) MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, **26**, 391-403. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2018.03.010>
- [23] Pauwels, E., Cleeren, F., Bormans, G., *et al.* (2018) Somatostatin Receptor PET Ligands—The Next Generation for Clinical Practice. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **8**, 311-331.
- [24] Ambrosini, V., Caplin, M., Castaño, J.P., Christ, E., Denecke, T., Deroose, C.M., *et al.* (2023) Use and Perceived Utility of [18F]FDG PET/CT in Neuroendocrine Neoplasms: A Consensus Report from the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Advisory Board Meeting 2022. *Journal of Neuroendocrinology*, **36**, e13359. <https://doi.org/10.1111/jne.13359>
- [25] De Rycke, O., Perrier, M., Ouvrard, É., Mennetrey, C., Lachachi, C., Bando-Delaunay, A., *et al.* (2023) High Tumor Uptake On ¹⁸F-FDOPA PET/CT Indicates Poor Prognosis in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors: A Study from the Groupe D'étude des Tumeurs Endocrines and ENDOCAN-RENATEN Network. *Journal of Nuclear Medicine*, **64**, 1699-1705. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265584>
- [26] Lamberti, G., Panzuto, F., Pavel, M., O'Toole, D., Ambrosini, V., Falconi, M., *et al.* (2024) Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00508-y>
- [27] Panzuto, F., Parodi, M.C., Esposito, G., Massironi, S., Fantin, A., Cannizzaro, R., *et al.* (2024) Endoscopic Management of Gastric, Duodenal and Rectal NETs: Position Paper from the Italian Association for Neuroendocrine Tumors (Itanet), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Digestive and Liver Disease*, **56**, 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.12.015>
- [28] Sundin, A., Arnold, R., Baudin, E., Cwikla, J.B., Eriksson, B., Fanti, S., *et al.* (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*, **105**, 212-244. <https://doi.org/10.1159/000471879>
- [29] Puli, S.R., *et al.* (2013) Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 3678-3684. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i23.3678>
- [30] Di Leo, M., Poliani, L., Rahal, D., Auriemma, F., Anderloni, A., Ridolfi, C., *et al.* (2019) Pancreatic Neuroendocrine Tumours: The Role of Endoscopic Ultrasound Biopsy in Diagnosis and Grading Based on the WHO 2017 Classification. *Digestive Diseases*, **37**, 325-333. <https://doi.org/10.1159/000499172>
- [31] Bellizzi, A.M. (2020) Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Neuroendocrine Neoplasms: What

- Can Brown Do for You? *Human Pathology*, **96**, 8-33. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002>
- [32] Umetsu, S.E., Kakar, S., Basturk, O., Kim, G.E., Chatterjee, D., Wen, K.W., *et al.* (2023) Integrated Genomic and Clinicopathologic Approach Distinguishes Pancreatic Grade 3 Neuroendocrine Tumor from Neuroendocrine Carcinoma and Identifies a Subset with Molecular Overlap. *Modern Pathology*, **36**, Article ID: 100065. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100065>
- [33] Caplin, M.E., Pavel, M., Ćwikła, J.B., Phan, A.T., Raderer, M., Sedláčková, E., *et al.* (2014) Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, **371**, 224-233. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1316158>
- [34] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州) [J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2): 76-87.
- [35] Panzuto, F., Ramage, J., Pritchard, D.M., van Velthuisen, M.F., Schrader, J., Begum, N., *et al.* (2023) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 Guidance Paper for Gastroduodenal Neuroendocrine Tumours (NETs) G1-G3. *Journal of Neuroendocrinology*, **35**, e13306. <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
- [36] Oronsky, B., Ma, P.C., Morgensztern, D. and Carter, C.A. (2017) Nothing but NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*, **19**, 991-1002. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>
- [37] Baudin, E., Capdevila, J., Hörsch, D., Singh, S., Caplin, M.E., Wolin, E.M., *et al.* (2024) Treatment of Advanced BP-NETS with Lanreotide Autogel/Depot vs Placebo: The Phase III SPINET Study. *Endocrine-Related Cancer*, **31**, e230337. <https://doi.org/10.1530/erc-23-0337>