

90

胃肠胰腺神经内分泌肿瘤诊断共识解读

中国人民解放军第三〇七医院 徐建明
辉瑞公司医学部 杨晨

【摘要】近年来胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的发病率不断上升,随着对疾病认识的不断深入,现在从疾病术语、诊断到治疗规范都发生了巨大的变化。本文结合世界卫生组织(World Health Organization,WHO)2010版消化系统肿瘤分类、欧洲神经内分泌肿瘤协会(European Neuroendocrine Tumor Society,ENETS)共识、北美神经内分泌肿瘤协会(The North American Neuroendocrine Tumor Society,NANETS)共识、美国国立癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南,对胃肠胰腺神经内分泌肿瘤诊断作一综述。

一、概述

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm,NEN)是一类罕见的、生长缓慢的肿瘤,这类肿瘤的特点是能储存和分泌不同的肽和神经胺^[1]。其中,分泌的物质能引发某些特定临床表现的认为是功能性的肿瘤,而分泌的物质虽然在血和尿内水平升高,但并不表现出特定的症状或综合症的则认为是非功能性的肿瘤。遗憾的是,目前没有一个诊断神经内分泌肿瘤的“理想指标”。从发病部位来看,胃肠道神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm,GEP-NEN)约占NEN的75%,肺及支气管则占25%。GEP-NEN在成年人可以发生于所有年龄段,但在儿童中极为罕见。由于NEN的发病率较低,无特异的症状,以往对其研究和认识相对不足,导致近30年来,患者的生存期无明显的变化。近年来,随着对GEP-NEN异质性及发病机制研究的深入,尤其是进入肿瘤的靶向治疗时代以来,几个靶向药物在GEP-NEN中显示出良好的疗效及应用前景,有望改变目前GEP-NEN的诊治规范。本文结合目前NEN国际常用的四大共识,即世界卫生组

织(World Health Organization,WHO)2010版消化系统肿瘤分类、欧洲神经内分泌肿瘤协会(European Neuroendocrine Tumor Society,ENETS)共识、北美神经内分泌肿瘤协会(The North American Neuroendocrine Tumor Society,NANETS)共识、美国国立癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南,就GEP-NEN的疾病特点及诊断共识做一解读。

二、命名

长期以来,NEN在命名和分类上存在不少混乱,由于对该类疾病认识不足,历史上长期使用隐含含有“良性”意味的术语“类癌(carcinoid)”。直到2000年,WHO开始根据不同的生物学行为,将神经内分泌肿瘤主要分为高分化神经内分泌肿瘤(well-differentiated endocrine tumor,WDET)、高分化神经内分泌癌(well-differentiated endocrine carcinoma,WDEC)及低分化神经内分泌癌/小细胞癌(poorly-differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma,PDEC)三个基本类型^[2]。到了2010年,随着靶向药物等治疗手段的出现,临床对疾病的诊断和分类的要求也相应提高,同时,对神经内分泌肿瘤的研究认识也上升到新的高度。2010年,WHO第4版消化系统肿瘤WHO分类也对NEN的命名和分类作了相应的修订^[3]。国内朱雄增教授对神经内分泌肿瘤诊断术语的演变作了专文综述^[4]。我国在GEP-NEN的病理诊断名称、分类和分级等方面也很不统一,为此于2010年11月27日在北京召开了第一届“中国神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家研讨会”,对GEP-NEN的病理诊断草案进行讨论、修改,达成了共识,形成了《中国胃肠胰腺神经内分泌肿瘤病理学诊断共识意见》^[5],本文参照此共识及第四版消化系统肿瘤WHO分类,使用术语见表90-1。

表 90-1 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤分类的演变及异同

WHO 1980	WHO 2000/ENETS	WHO2010(NEN)
类癌	分化良好的神经内分泌瘤(WDET) ^a	神经内分泌瘤 NET G1(类癌) ^b
	分化良好的神经内分泌癌(WDEC) ^a	神经内分泌瘤 NET G2 ^a
	分化差神经内分泌癌/小细胞癌(PDEC)	神经内分泌癌 NEC(大细胞或小细胞型) ^{b,c}

WHO 1980	WHO 2000/ENETS	WHO2010(NEN)
黏液类癌,混合性类癌-腺癌	混合性外分泌-内分泌癌(MEEC)	混合性腺-内分泌癌(MAEC)
假瘤性病变	瘤样病变(TLL)	增生性和瘤前病变

G,分级;NEC,neuroendocrine carcinoma,神经内分泌癌;NET,neuroendocrine tumor,神经内分泌瘤

a. WDET 和 WDEC 之间的区别按 WHO2000 分类分期特点下定义。G2 NET 不能完全转为 WHO2000 分类的 WDEC。

b. 括号内的定义按肿瘤疾病国际分类(ICD-O)编码。

c. “NET G3”不推荐使用,因为 NET 被定义为高分化。

三、流行病学

虽然 GEP-NEN 是一种少见的疾病,占肠胃恶性肿瘤不到 2% 的比例,但目前在美国 NEN 是发病率排名仅次于结直肠癌的胃肠道恶性肿瘤。研究发现,近三十年来其发病率呈明显上升的趋势。Yao 等^[6]回顾性分析了美国 1973 年到 2004 年 GEP-NEN 的发病率,发现神经内分泌肿瘤的年龄调整发病率由 1.09/10 万上升为 5.25/10 万,增长达 380%。这可能是由于现代医学技术的进步,使临床探查肿瘤的技术更准确、检测肿瘤的分泌产物和标志物的手段更精确。因此,发病率的提高可能并不能真实反映这种疾病的发生率的变化。我国对 GEP-NEN 的报道近年来有逐渐增多的趋势,但主要是以医院为基础的报道。朱预等^[7]在 2006 年曾就我国胰腺神经内分泌肿瘤的诊治情况做了概述。总体而言,由于目前我国尚未建立覆盖全国的肿瘤登记系统,缺乏权威的 GEP-NEN 流行病学数据,对现阶段的 GEP-NEN 流行趋势、临床特征以及防治状况不甚明了,缺乏与其他国家可比的数据信息。

四、临床表现

NEN 的诊断面临许多的困难,主要是这种肿瘤较为少见,临床症状又缺乏特异性,根据症状难以判断可能的肿瘤类型。而且 NEN 的症状多变,生理失调的症状相似,但类型复杂。例如,因为腹痛进行腹腔镜检查时、阑尾切除手术中、甚至因出现不适症状进行腹部 CT 扫描时,都可能偶然发现这类肿瘤。中肠类癌可能和肠易激综合征(irritable bowel syndrome,

IBS)相混淆。因为在这种疾病的病程中,可以长期伴随不明确的腹部症状,患者经过全科医生多次诊疗未愈后,容易被误诊为 IBS,而转到肠胃科接受治疗。所以,这些患者从出现症状至正确诊断的中位时间为 9.2 年。等到确诊时,肿瘤往往已经转移,并表现出面部潮红和腹泻等症状。而中肠类癌会引发肠系膜纤维化,肠系膜血管变细,导致肠缺血和吸收障碍,而腹部并无不适的情况^[8,9]。所以,保持高度的警惕性和类癌筛查是早期诊断“传统 IBS 症状”患者的保障。

NEN 可按临床症状分为两类:一种是因某种生物活性物质的异常分泌,导致患者具有功能性症状表现的 NEN;另一种是和功能性症状表现无关的 NEN(通常被称为非功能性 NEN [non-functional NEN,NF-NEN])。这种划分对认识此类肿瘤的临床表现、诊断和治疗十分重要。其中,功能性 PNEN 包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、血管活性肠肽瘤(VIPomas)、生长激素抑制素瘤、高血糖素瘤、生长因子释放激素瘤(GRFomas),和一些较少见的 NEN,包括分泌促肾上腺皮质激素和导致库欣综合征的 NEN(ACTHomas)、导致类癌症状的 NEN、导致血钙过多的 NEN,以及异常分泌黄体类激素、凝乳酶或促红细胞生成素的非常罕见的 NEN。功能性 NEN 和非功能性 NEN 通常还会分泌其他物质(嗜铬粒蛋白、神经元特异性烯醇化酶、人绒毛膜促性腺激素亚基、神经降压素、饥饿激素),但这些物质并不会引发特定的激素综合征^[9]。各部位 NEN 的临床表现与激素之间的关系见表 90-2。

三分之一的胰腺肿瘤患者和五分之一的肠内肿瘤患者会在几个月内体重减轻 9~21 公斤。体重减轻可能与肠道吸收差和腹泻有关,但也可能与小肠肿瘤、厌食、腹痛和其他未明的原因有关^[9]。

表 90-2 不同部位 NEN 的临床表现与激素的关系

临床表现	部位	激素
潮红	中肠/前肠,肾上腺髓质,胃部	5-羟色胺,CGRP,降钙素
	甲状腺 C 细胞	间甲肾上腺素和去甲肾上腺素
	肾上腺和交感神经系统	
腹泻腹痛和消化不良	同上,胰腺柱状细胞,甲状腺	同上,VIP,胃泌素,胰多肽,降钙素
腹泻/脂肪泻	胰,十二指肠	生长激素抑制素
哮喘	肠/胰/肺	P 物质,CGRP,5-HT
溃疡/消化不良	胰/十二指肠	胃泌激素
低血糖	胰,腹膜后,肝脏	胰岛素,IGF-1,IGF-11
皮炎	胰	胰高血糖素

临床表现	部位	激素
痴呆	胰	胰高血糖素
糖尿病	胰	胰高血糖素
	胰	生长抑素
深部静脉血栓,脂肪泻,胆石,神经纤维瘤	胰	生长抑素
无症状,肝转移	十二指肠,胰	PP(pancreatic peptide 胰多肽)

上表总结了根据临床表现、肿瘤位置诊断 NEN 的建议方法,以及需检测的相应生化指标和可能的诊断手段

CGRP: calcitonin gene related peptide,降钙素基因相关肽;WDHHA:watery diarrhea, hypokalemia, hyperchlorhydria, and acidosis 水泻、胃酸过少、低血钾和碱中毒综合症;5-HT:5-hydroxytryptamine 5-羟色胺;VIP: vasoactive intestinal peptide, 血管活性肠肽;IGF: insulin-like growth factor, 胰岛素样生长因子

五、生化指标

几个血液标志物常用于 NEN 的诊断和治疗评价,事实证明也很有价值。但在组织病理学确诊之前,单独某个血液标志物水平的升高并不能作为诊断的依据^[10]。这些血液标志物中最重要的指标是嗜铬粒蛋白 A (chromogranin a, CgA)。它是一种 49-kd 的酸性多肽,广泛存在于神经内分泌细胞的分泌颗粒中。功能性或非功能性 NEN 患者 60%~100% 的血浆 CgA 升高。通过 CgA 诊断 NEN 的敏感性和特异性可达 70%~100%。虽然 CgA 水平可能与肿瘤的体积有关,但是在选择 CgA 检测方法,以及结果解读时应特别谨慎。例如,生长抑素类似物可影响血浆 CgA 水平,因此,对于长期使用生长抑素类似物的患者,应在注射后相同的时间间隔(例如,均为 SSA 注射后 8 小时)测量 CgA 的水平。对于使用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI)、肾功能、或肝功能衰竭和慢性胃炎的患者,有发现 CgA 水平假性升高的现象^[9]。

24 小时尿液 5-羟吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 对诊断类癌很有价值。作为 5-HT 代谢的一个替代指标,5-HIAA 与类癌的临床症状密切相关。由于血浆 5-HT 水平因白天患者的活动量和精神压力的不同可以发生较大的变化,所以,检测 24 小时尿液 5-HIAA 可能比直接测量 5-HT 更有意义。据报道,此项检查的特异性达到 88%。但由于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、大蕉、李子和番茄后,5-HT 浓度将大幅度升高;在

食用鳄梨、乌榄、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 浓度出现中度升高。而能升高 5-HIAA 水平的药物有退热冰、非那西丁、利血平、格利西力(很多咳嗽糖浆常见成分)和美索巴莫;会降低 5-HIAA 水平的药物有氯普鲁马嗪、肝素、丙米嗪、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,在采集尿样时需特别注意。由于很多因素会干扰 5-HT 及其代谢物 5-HIAA 的测量值,而且因为前肠类癌并不产生 5-HIAA,只产生 5-羟色氨酸 (5-Hydroxytryptophan, 5HTP),这在一定程度上限制了这些指标作为诊断或筛选的依据。目前中国的多数医院暂未开展此项检查。其他可测量的分泌分子包括其他种类的嗜铬粒蛋白(如嗜铬粒蛋白 B 和 C)、胰抑素和 B 物质。检查生物标志的基本原则是,尽量找到某些未确诊患者升高的生物标志,并长期跟踪这些指标,但不需要每次就诊时都检查所有的生物指标。

对于 VIPomas、高血糖素瘤、生长激素抑制素瘤和 PPomas,它们的生化指标分别为 VIP、胰高血糖素、生长激素抑制素和 PP。对于每例胰腺 NEN,一般是通过测量离子钙、血清 PTH 和催乳激素对多发性内分泌肿瘤 (multiple endocrine neoplasia, MEN) I 症状进行筛查。对出现疑似 MEN I 症状的患者,再进行胰腺 NEN 的生化筛查,包括测量胃泌激素、胰岛素 / 胰岛素原、PP、胰高血糖素和 CgA。检查上述所有指标的敏感性约为 70%,如果加上 α -绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG)、 β -hCG 亚基、VIP、餐后胃泌激素和 PP 的指标,能进一步提高诊断的敏感度。表 90-3 列出了不同部位肿瘤与生化指标特异性的关系。

表 90-3 不同类型肿瘤的生化指标

位置	肿瘤类型	指标	特异性
所有位置		CgA 和 CgB	高
		PP, NSE, 神经激肽, 神经降压素	中
		HCG α 和 β	低
胃	前肠 NEN, 胃泌素瘤, Ghrelin 瘤	组胺, 胃泌激素 饥饿激素	中 低
胰腺	胃泌素瘤, 胰岛瘤, 高血糖素瘤, 生长抑素瘤, PP 瘤, VIP 瘤	胃泌激素, 胰岛素, 胰岛素原, 胰高血糖素, 生长激素抑制素 C 肽, 神经降压素, VIP, PTH-rP, 降钙素	高 低

位置	肿瘤类型	指标	特异性
十二指肠	胃泌素瘤,生长抑素瘤	生长激素抑制素,胃泌素	高
回肠	中肠 NEN	血清素,5-HIAA 神经激肽 A,神经肽 K,P 物质	高 中
大肠和直肠	后肠 NEN	酪酪肽,生长激素抑制素	中
骨	转移	骨碱性磷酸酶,N 端肽 PTH-rP	高(成骨性病变);中(溶骨性病变) 中

PTH-rP:Parathyroid hormone-related protein,甲状旁腺激素相关蛋白

六、基因检测

神经内分泌肿瘤形成的遗传学理论还不是很清楚。胰腺 NEN 可以是偶发性疾病,也常见于某些遗传性疾病患者。例如,80%~100% 的 I 型多发性内分泌肿瘤(MEN I)患者有胰腺 NEN,10%~17% 希佩尔-林道(Von Hippel Lindau,VHL)综合征患者有胰腺 NEN,10% 冯雷克林霍曾氏病(多发性神经纤维瘤病 I 型)患者有胰腺 NEN,有时结节性脑硬化患者也有胰腺 NEN。这些都属于常染色体显性遗传病。所以,MEN I 是胰腺 NEN 患者中最常见的遗传性疾病^[11]。

虽然有少量家族聚集性中肠类癌的报道,但未发现与中肠 NEN 发生相关的遗传性特征。聚集发生的几个小族群的肿瘤并非 MEN I,且在其中四分之一的散发病例中,肿瘤也呈多样性。在偶发的中肠类癌病例中,有利用比较基因组学的杂交技术或微卫星标记,对回肠类癌遗传性进行的几项研究,结果多数研究提示存在染色体 18 等位基因的缺失。从表观遗传学的角度来看,发现中肠 NEN 具有广泛的低甲基化。关于阑尾或盲肠 NEN 的遗传数据并不多。与回肠 NEN 相比较,阑尾和盲肠 NEN 的肿瘤多样性较少。

七、影像学检查

影像检查常用于 NEN 的初始诊断和后期的病情监测。初始的目的包括鉴别原发肿瘤、评估疾病的范围和制定治疗计划。后期的影像检查目的主要是手术后、或治疗后疾病稳定期的监测,或评估治疗后的疗效。常用的成像方法包括:小肠造影、超声内镜(endoscopic ultrasonography,EUS)、计算机断层扫描(computed tomography,CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、钢¹¹¹标记的奥曲肽扫描(omatostatin receptor scintigraphy,SRS)、¹²³I 间碘苄胍(¹²³I MIBG)扫描、和正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography,PET)。由于 GEP-NEN 患者往往没有特异的临床症状,所以初诊时往往并不会进行上述的特异性检查。但是一旦临床怀疑是 NEN,就需要进行这些更有针对性的成像方法。对于排查原发性 NEN,最好采用多种模式,包括 CT、MRI、SRS、EUS、内镜等检查手段,以及较不普遍的选择性血管造影。CT 是定位原发肿瘤、肠系膜播散和胸部病灶较好的方法,而钆增强的 MRI 对检查肝损伤更好。

检查广泛播散的转移性 NEN 的最敏感的成像方法是

SRS。但是,SRS 对转移性胰岛瘤的敏感度较低,因为只有 40%~50% 的胰腺 NEN 表达 SRS 所需的生长抑素受体 2 型(somatostatin receptor 2,sstr 2)。近期对胰高血糖素受体成像研究发现,当还未识别出胰岛瘤时,胰高血糖素受体成像有可能取代奥曲肽,中国还未开展这项检测。奥曲肽扫描对于确诊、评估肿瘤的分布和肿瘤负荷很有价值。PET 诊断支气管或胸腺的未分化或小细胞肿瘤非常有效,但诊断高分化 NEN 的价值不大。

如果怀疑是肠道 NEN,钡餐造影或内镜检查对定位原发性肿瘤的作用可能不大。胶囊内镜和双气囊推挽式肠镜则有助于诊断中肠的 NEN。超声内镜联合活检是诊断胰腺 NEN 最敏感的方法。

八、组织病理学检查

以往的亲银和嗜银染色(主要针对肠嗜铬细胞和肠嗜铬样细胞)不能从生物学和临床行为上鉴别不同类型的 GEP-NEN,现在取而代之的是免疫组织化学(immunohistochemistry,IHC)染色方法。IHC 染色不但可以确定 NEN 的神经内分泌分化程度,还可以确定特殊类型的多肽激素和生物活性胺的表达。按组织学和增殖活性,需要对 GEP-NEN 进行分级,增殖活性的分级推荐采用核分裂象数和(或)Ki67 指数两项指标,分级标准见表 90-4。中国 GEP-NEN 病理学诊断共识建议,病理报告须涵盖标本类型、肿瘤部位、肿瘤大小和数目、肿瘤浸润的深度和范围、脉管和神经周围的累及情况、核分裂象数(/10 高倍视野[HPE])和(或)Ki67 指数、神经内分泌一般标志物如突触泡蛋白(synaptophysin,Syn)和 CgA、切缘情况、淋巴结转移情况、其他有关的改变、以及诊断等共 11 项内容^[5]。

表 90-4 胃肠胰神经内分泌肿瘤的分级标准

分级	核分裂象数(10HPF) ¹	Ki67 指数(%) ²
G1,低级别	1	≤2
G2,中级别	2-20	3-20
G3,高级别	>20	>20

1. 10HPF=2mm²(视野直径 0.50mm,单个视野面积 0.196mm²),于核分裂活跃区至少计数 50 个高倍视野

2. 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

有研究表明,核分裂象数与 Ki67 指数呈正相关,可以互相替代。少数情况下两者可能出现不一致,此时应采用分级更高的结果

九、分期

ENETS 有关 GEP-NEN 的分期标准与 WHO 和 NCCN 采用的 AJCC/UICC 标准大致相似。Klöppel 等对两者的差异做了概述,目前还没有统一的标准^[12]。中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组在 2011 年发表的《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识意见》附录 2 中,对 WHO 2010 标准做了详细的描述^[5]。建议中国的临床医生目前可参考使用此标准。

十、预后及随访

目前认为,所有的 NEN 都是具有恶性潜能的一类肿瘤^[5],所以应该长期随访 NEN。不同部位 NEN 的随访要求有所不同。总的说来,患者随访的间隔时间不必过短,可以间隔时间很长。ENETS、NANETS 及 NCCN 建议,多数 NEN 患者在完全切除术后 3 至 6 个月开始随访,每 6 至 12 个月一次,至少需随访 7 年。对于根治性切除术后早期胃 NEN 等部分 NENs 的随访间隔可从每年 1 次开始。随访内容至少应包括病史、体格检查、CgA、5-HIAA 水平。多数专家推荐随访期采用多时相 CT 或 MRI 检查。具有临床症状时,也可推荐使用 [钢 ¹¹¹-DTPA0] 奥曲肽显像^[13-15]。

十一、结论

总之,在过去的十年间,GEP-NEN 的发病率和患病率逐步升高,这可能与医师对疾病的认知度提高有关,同时也与诊断和治疗的方法改善有关。由于患者的临床症状因肿瘤的分期和原发部位的不同而不同,所以,临床对于 GEP-NEN 的诊断还面临很大的挑战。相信随着对 GEP-NEN 认识的不断深入,尤其是不同的分子靶向药物在临床治疗上的成功,未来一定会出现新的、更为敏感的生物标志物和分子影像技术,提高 NEN 的早诊率。

参 考 文 献

1. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system [J]. World J Gastroenterol, 2008. 14 (35):5377-5384
2. Hamilton SR, Aaltonen LA, Cancer IAfRo, et al. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. 2000:IARC press Lyon
3. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. 2010:IARC press Lyon
4. 朱雄增. 消化系统肿瘤一些诊断术语的演变及其临床意义 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2011. 14(1):20-22
5. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识意见 [J]. 中华病理学杂志, 2011. 40(4):257-262
6. 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
7. 朱预. 中国胰腺内分泌外科 50 年胰岛细胞肿瘤的 50 年 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2006. 12(007):433-435
8. Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors [J]. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 7:vii72-vii80
9. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor [J]. Pancreas, 2010. 39(6):713-734
10. 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
11. 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
12. Klöppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement [J]. Virchows Arch, 2010. 456(6):595-597
13. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation [J]. Neuroendocrinology, 2009. 90(2):227-233
14. 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
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN practice guidelines for Neuroendocrine Tumors. Version. 1. 2011. Retrieved May 15, 2011, from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf