·论　　著·
（临床研究）

结肠神经内分泌肿瘤临床病理和预后分析

曾新宇[1]，李承果[1]，吕剑波[1]，刘炜圳[1]，曾利武[1]，杜雨强[1]，林振宇[2]，张鹏[1]，蔺蓉[3]，蔡开琳[1]，陶凯雄[1]

华中科技大学同济医学院附属协和医院，1. 胃肠外科，2. 肿瘤中心，3. 消化内科，湖北 武汉 430022

［摘要］ **目的**　探讨结肠神经内分泌肿瘤（colonic neuroendocrine neoplasms，CNENs）的临床病理特征，并分析其预后相关因素。**方法**　回顾性收集2012年1月至2022年12月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的28例CNENs病人资料，分析左半结肠和右半结肠神经内分泌肿瘤的临床特征差异，采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析，并总结影响CNENs病人预后的临床因素。**结果**　28例病人中男性18例、女性10例，年龄52.0～64.0岁，中位年龄为57.0岁。肿瘤长径＜2 cm者5例，≥2 cm者23例。28例病人中19例肿瘤位于右半结肠，9例位于左半结肠，对比左半结肠神经内分泌肿瘤，位于右半结肠者肿瘤长径较大、T分期较晚（均P＜0.05）。28例病人中行内镜下黏膜切除术2例，内镜黏膜下剥离术追加外科手术局部切除1例，内镜黏膜下剥离术追加根治性切除术1例，根治性切除术12例，姑息性切除术7例，未行手术治疗5例。T_1期病人6例，T_3期病人5例，T_4期病人17例。20例行根治性切除/姑息性切除＋淋巴结清扫术的病人中，15例经病理学证实伴有淋巴结转移。28例病人中10例伴有远处转移。28例病人均获得随访，中位随访时间为34.5个月（3.0～118.0个月）。随访期间11例病人因CNENs疾病进展死亡；28例病人中7例为不伴远处转移的结肠神经内分泌瘤（colonic neuroendocrine tumors，CNETs）病人，接受原发肿瘤切除术后均获得长期生存。预后单因素分析结果提示肿瘤长径、病理分类、浸润深度和M分期（均P＜0.05）与肿瘤特异性生存率相关。在多因素分析中，M分期与预后显著相关［HR=8.958，95%CI（2.241，35.811），P=0.002］。**结论**　CNENs转移率高，预后整体较差。对不伴有远处转移的CNETs，原发肿瘤切除术疗效好。

［关键词］ 结肠肿瘤；神经内分泌瘤；肿瘤转移；预后

［中图分类号］R656.9　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.01.008

Clinicopathological and prognostic analyses of colonic neuroendocrine neoplasms

Zeng Xinyu[1], *Li Chengguo*[1], *Lyu Jianbo*[1], *Liu Weizhen*[1], *Zeng Liwu*[1], *Du Yuqiang*[1], *Lin Zhenyu*[2], *Zhang Peng*[1], *Lin Rong*[3], *Cai Kailin*[1], *Tao Kaixiong*[1]

1. *Department of Gastrointestinal Surgery*, 2. *Cancer Center*, 3. *Division of Gastroenterology*, *Union Hospital*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science & Technology*, *Hubei Wuhan* 430022, *China*

Corresponding author: *Tao Kaixiong*, *Email*: *kaixiongtao@hust.edu.cn*

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the clinicopathological features of colonic neuroendocrine neoplasms（CNENs）and identify prognostic factors. **Methods**　Clinical data were retrospectively reviewed for 28 patients hospitalized with CNENs from January 2012 to December 2022. The differences were examined in clinical characteristics of CNENs between left and right colon. Survival analysis was performed with Kaplan-Meier curve and clinical factors affecting the prognosis of CNENs summarized. **Results**　There were 18 males and 10 females with a median age of 57.0（52.0 - 64.0）years. Tumor

基金项目：国家自然科学基金（81874184，82072736）；“白求恩·肿瘤基础研究计划”项目（BCF-NH-ZL-20201119-002）；湖北省自然科学基金面上项目（2021CFB566）

作者简介：曾新宇，博士研究生在读，主要从事胃肠外科临床及基础方面的研究，Email：zengxy@hust.edu.cn

通信作者：陶凯雄，Email：kaixiongtao@hust.edu.cn

diameter was <2 cm (*n*=5) and ≥2 cm (*n*=23). Tumor was located in right colon (*n*=28) and left colon (*n*=9). Compared with CNENs in left colon, those located in right colon had larger tumor diameters and advanced T stages (*P*<0.05). There were endoscopic mucosal resection (*n*=2), endoscopic submucosal dissection with additional local resection (*n*=1), endoscopic submucosal dissection with additional radical resection (*n*=1), radical resection (*n*=12), palliative resection (*n*=7) and non-surgery (*n*=5). The clinical stages were T_1 (*n*=6), T_3 (*n*=5) and T_4 (*n*=17). Among 20 cases of radical/palliative resection plus lymphadenectomy, 15 were pathologically confirmed as associated lymph node metastasis and 10 had associated distant metastases. During a median period of 34.5 (3.0-118.0) month, 11 patients died from disease progression. Seven cases of colonic neuroendocrine tumors (CNETs) without distant metastasis achieved long-term survival after primary tumor resection. Univariate prognostic analysis revealed that tumor diameter, pathological classification, depth of invasion and M stage were associated with cancer-specific survival (CSS) (all *P*<0.05). And multivariate analysis indicated that M stage was significantly associated with prognosis [*HR*=8.958, 95%*CI* (2.241, 35.811), *P*=0.002]. **Conclusion** CNENs have a high rate of metastasis and an overall poor prognosis. For CNETs without distant metastasis, primary tumor resection is efficacious.

[**Key words**] Colonic neoplasms; Neuroendocrine tumors; Neoplasm Metastasis; Prognosis

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞、具有神经内分泌分化并能表达神经内分泌标志物的罕见肿瘤[1-2]。此类肿瘤可发生于全身各个部位,常见于胃肠道、胰腺和肺[1],其中结肠神经内分泌肿瘤(colonic neuroendocrine neoplasms, CNENs)相对少见,2012年发病率仅为0.2/100 000[3]。目前国内外对CNENs的相关研究较少,CNENs的临床病理特征和预后因素尚未明确。本研究回顾性分析我院收治的CNENs病人的临床资料,探讨此类肿瘤的临床特征及预后影响因素,以期为其诊治提供参考。

资料与方法

一、一般资料

2012年1月至2022年12月华中科技大学同济医学院附属协和医院共收治28例CNENs病人,其中男性18例,女性10例,中位年龄为57.0岁(52.0～64.0岁)。病人初诊临床表现包括腹痛或腹部不适17例、排便习惯改变4例、便血3例、腹部包块2例、体检发现2例,全组病人均未出现激素相关临床表现。肿瘤长径<2 cm者5例,≥2 cm者23例。本研究通过华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会审批[〔2022〕伦审字(0433)号]。

二、纳入与排除标准

病例纳入标准:原发肿瘤经病理诊断为CNENs。病例排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)病例信息不完整者。

三、相关定义

本研究以横结肠脾曲为界划分左半结肠和右半结肠,横结肠脾曲近端结肠被定义为右半结肠,脾曲远端结肠则定义为左半结肠。根据2019年世界卫生组织胃肠胰NENs分级标准,采用核分裂象计数与Ki-67指数对CNENs进行分级,将其分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNENs)。依据美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册第8版TNM分期标准对肿瘤分期进行评定。

四、随访情况

肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS)定义为从明确诊断CNENs至归因于CNENs死亡的时间间隔。本组病人术后采用门诊和定期电话随访,末次随访时间为2023年3月1日。

五、统计学方法

应用SPSS(26.0版)进行数据分析。分类变量资料采用例(%)表示,组间比较采用Fisher精确概率法检验。主要观察指标为CSS,采用Kaplan-Meier法计算生存率,单因素分析应用log-rank检验,单因素分析中*P*<0.10的变量纳入多因素分析,多因素分析应用Cox回归模型。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

结　果

一、病理特征和免疫组织化学结果

病理分级为G1级7例,G2级1例,G3级20例。病理分类为NET 8例,NEC 14例,MiNENs 6例。T_1期6例,T_3期5例,T_4期17例。20例行根治性切

除/姑息性切除＋淋巴结清扫术的病人中，15 例经病理学证实伴有淋巴结转移。10 例病人伴远处转移，其中肝转移 8 例次，盆腔转移 2 例次，腹膜转移 5 例次。免疫组织化学标记结果中，突触素（Syn）阳性率为 92.9%（26/28）；铬粒素（CgA）阳性率为 46.4%（13/28）。

28 例病人中 19 例肿瘤位于右半结肠，9 例位于左半结肠，对比左半结肠 NENs，位于右半结肠的 NENs 肿瘤较大（P=0.026），T 分期较晚（P=0.007），差异均有统计学意义，见表 1。

表 1　28 例结肠 NENs 病人的基线情况和临床特征[例（%）]

临床病理特征	右半结肠 NENs（19 例）	左半结肠 NENs（9 例）	统计值[a]	P 值
年龄			0.021	＜0.999
≤60 岁	10（66.7）	5（33.3）		
＞60 岁	9（69.2）	4（30.8）		
性别			1.052	0.417
男	11（61.1）	7（38.9）		
女	8（80.0）	2（20.0）		
体重指数			0.324	＜0.999
＜18.5 kg/m^2	3（75.0）	1（25.0）		
18.5～24 kg/m^2	11（64.7）	6（35.3）		
＞24 kg/m^2	5（71.4）	2（28.6）		
初诊临床表现			4.547	0.095
有症状	0（0）	2（100.0）		
体检发现	19（73.1）	7（26.9）		
肿瘤长径			6.392	0.026
＜2 cm	1（20.0）	4（80.0）		
≥2 cm	18（78.3）	5（21.7）		
病理分类			1.790	0.505
NET	4（50.0）	4（50.0）		
NEC	10（71.4）	4（28.6）		
MiNENs	5（83.3）	1（16.7）		
浸润深度			8.830	0.007
T_1	1（16.7）	5（83.3）		
T_3	5（100.0）	0（0）		
T_4	13（76.5）	4（23.5）		
M 分期			0.033	＜0.999
M_0	12（66.7）	6（33.3）		
M_1	7（70.0）	3（30.0）		

注：[a]采用 Fisher 精确概率法检验；NENs. 神经内分泌肿瘤；NET. 神经内分泌瘤；NEC. 神经内分泌癌；MiNENs. 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤。

二、手术方式和辅助治疗

28 例病人中 5 例肿瘤长径＜2 cm，其中 2 例行内镜下黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR），2 例行内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD），1 例行根治性切除术。行 ESD 的 2 例病人中 1 例术后发现切缘阳性，补救外科手术局部切除；1 例术后完善影像学检查提示淋巴结转移阳性，补救根治性切除。

23 例病人肿瘤长径≥2 cm，其中 11 例行根治性切除术，7 例病人因伴有远处转移行姑息性切除术，5 例病人因疾病分期晚而未行手术治疗。23 例行手术治疗的病人中 7 例接受辅助治疗，治疗方案包括依托泊苷联合顺铂（EP）方案 3 例，伊立替康联合顺铂（IP）方案 2 例，奥沙利铂联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶（FOLFOX4）方案 2 例。5 例未接受手术治疗的病人中 2 例接受伊立替康联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶（FOLFIRI）方案治疗，1 例接受 EP 方案治疗，2 例未接受化疗。

三、随访情况和预后分析

28 例病人均获得随访，中位随访时间为 34.5 个月（3.0～118.0 个月）。随访期间 11 例病人因 CNENs 疾病进展死亡。全组病人 1、3、5 年 CSS 分别为 85.7%、60.8%、54.0%，CNENs 病人总体生存曲线见图 1。

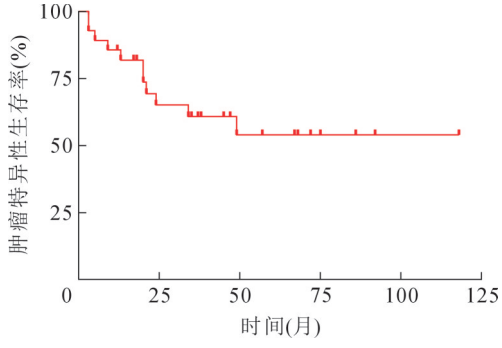


图 1　28 例结肠神经内分泌肿瘤病人生存曲线（风险人数：30 个月为 15 例，60 个月为 7 例，120 个月为 0 例）

单因素分析结果显示，肿瘤长径（P=0.045）、病理分类（P=0.041）、浸润深度（P=0.021）和 M 分期（P=0.002）均与 CSS 相关。在多变量分析中，M 分期与预后显著相关[HR=8.958，95%CI（2.241，35.811），P=0.002]。log-rank 检验和 Cox 比例风险回归分析结果见表 2。M_0 的病人 1、3、5 年 CSS 分别为 100.0%、81.9%、71.6%，M_1 的病人 1、3、5 年 CSS 分别为 60.0%、16.0%、16.0%。CNENs 病人不同肿瘤长径、病理分类、T 分期、M 分期的生存曲线比较见图 2。

28 例病人中 7 例为不伴远处转移的结肠神经内分泌瘤（colonic neuroendocrine tumors，CNETs）病人，均接受原发肿瘤切除术（包括 EMR 2 例，ESD 追加外科局部手术 1 例，ESD 追加根治性切除术 1 例，根治性切除术 3 例），7 例病人术后均获得长期生存，见表 3。

表2　28例结肠神经内分泌肿瘤病人的预后分析

临床病理特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%置信区间	*P*值	*HR*	95%置信区间	*P*值
性别（男性/女性）	2.315	（0.675，7.943）	0.200			
年龄（≤60岁/>60岁）	0.488	（0.141，1.685）	0.235			
肿瘤长径（≥2 cm/<2 cm）	4.117	（1.035，16.380）	0.045	3.582	（0.562，8.356）	0.166
肿瘤部位（右半结肠/左半结肠）	2.666	（0.777，9.147）	0.170			
病理分类（NEC+MiNENs/NET）	3.719	（1.057，13.090）	0.041	1.256	（0.209，3.563）	0.193
浸润深度（T_3+T_4/T_1+T_2）	4.702	（1.264，17.500）	0.021	4.203	（0.446，7.569）	0.156
M分期（M_1/M_0）	10.060	（2.421，41.780）	0.002	8.958	（2.241，35.811）	0.002

注：*HR*. 风险比；NEC. 神经内分泌癌；MiNENs. 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤；NET. 神经内分泌瘤。

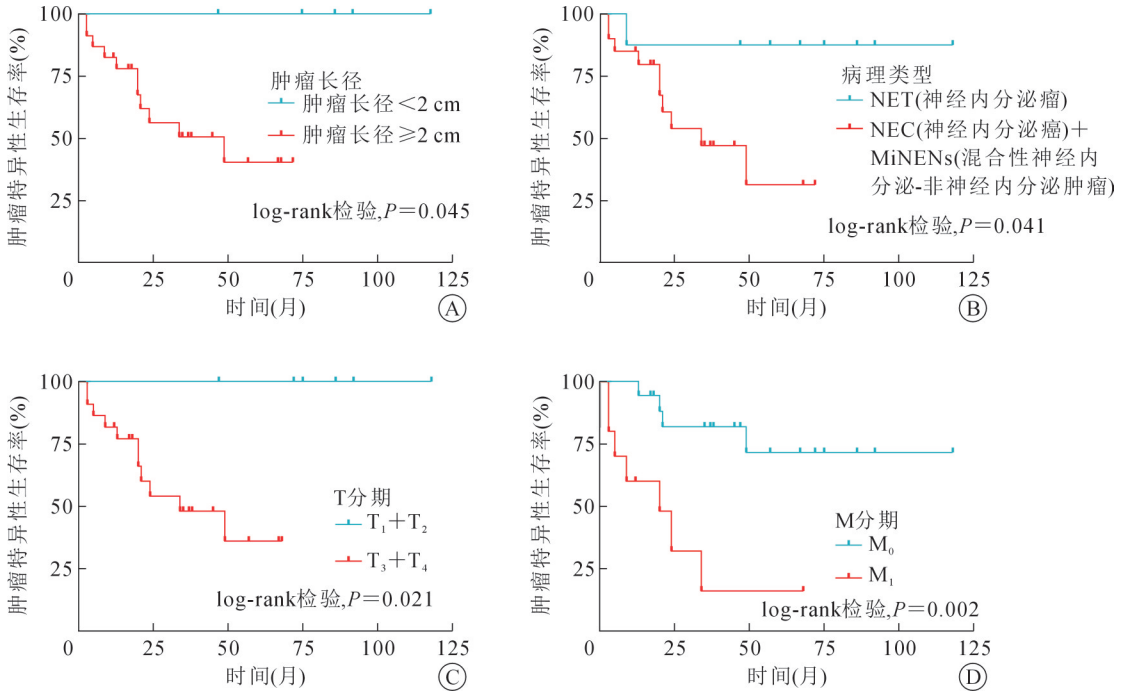


图2　结肠神经内分泌肿瘤病人生存曲线比较　A. 不同肿瘤长径生存曲线比较；B. 不同病理分类生存曲线比较；C. 不同浸润深度（T分期）生存曲线比较；D. 不同M分期生存曲线比较

表3　7例不伴远处转移的结肠神经内分泌瘤病人临床资料

病例	性别	年龄（岁）	初诊临床表现	肿瘤部位	肿瘤长径（cm）	手术方式	肿瘤分级	T分期	随访时间（月）	结局
1	男	63	体检发现	左半结肠	0.5	ESD追加外科手术局部切除	G1	T_1	118	无瘤生存
2	男	38	体检发现	左半结肠	0.1	EMR	G1	T_1	75	无瘤生存
3	女	55	腹部不适	右半结肠	0.2	EMR	G1	T_1	86	无瘤生存
4	女	53	腹痛	右半结肠	7.0	根治性切除术	G2	T_3	57	无瘤生存
5	男	53	腹痛	左半结肠	0.7	根治性切除术	G1	T_1	92	无瘤生存
6	男	54	腹痛	右半结肠	2.3	根治性切除术	G1	T_4	67	无瘤生存
7	男	50	腹痛	左半结肠	1.0	ESD追加根治性切除术	G1	T_1	47	无瘤生存

注：ESD. 内镜黏膜下剥离术；EMR. 内镜下黏膜切除术。

讨　论

近年来由于内镜技术的进步和健康意识的提高，CNENs发病率逐年增长，占NENs的4.0%～8.0%[4-6]。大多数CNENs为非功能性肿瘤，缺乏与激素分泌相关的类癌综合征症状，仅表现为腹痛、排便习惯改变、腹部包块、体重减轻和贫血等非特异性症状，因此CNENs诊断时多为疾病晚期，淋巴结转移和远处转移比例高[5,7-8]。研究显示30%～40%的CNENs病人初诊时即发现远处转移，且远处转移最常发生于肝脏[9-11]。内镜检查是CNENs最重要的诊断方法，可在内镜直视下直接对肿瘤进

行形态学观察或组织活检。此外，在判断CNENs术前分期和寻找病灶上，CT和正电子发射计算机断层显像-CT（PET-CT）均显示出较好的准确性。CNENs多表现为肠壁偏心性增厚，增强后病灶及转移灶为富血供病变[12]。欧洲神经内分泌肿瘤学会和波兰神经内分泌肿瘤工作组均建议CNENs术前应常规行结肠镜和CT等检查以明确术前分期，如果怀疑远处转移应行PET-CT检查[6,13]。

由于胚胎起源不同，左半结肠NENs和右半结肠NENs有着完全不同的临床病理特征。Zhang等[14]回顾性分析了167例CNENs病人，结果显示与左半结肠相比，右半结肠NENs肿瘤长径较大，且有着更高的病理分级和病理分期。Cai等[9]的研究纳入美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库（SEER）669例CNENs病人，结果显示不同肿瘤部位的CNENs在病理分期和肿瘤长径上有显著差异。这提示不同肿瘤部位的CNENs临床病理特征存在差异，而这种差异是否会影响病人对于不同治疗方式的反应性，仍需进一步的大样本研究证实。

原发局限性的CNENs首选手术治疗，手术方式包括局部切除和根治性切除。对于肿瘤长径＜2 cm的CNETs，如果不伴淋巴结转移首选内镜下切除；如果伴淋巴结转移或病理提示肿瘤分级为G3，推荐行根治性切除术。而结肠NEC、≥2 cm的CNETs则首选根治性切除术治疗[1,13,15]。对于伴有远处转移的CNENs的手术方式选择，尚未达成一致意见。Smith等[16]通过对126例高级别结直肠NENs病人的数据展开分析，结果提示原发肿瘤是否切除并不影响伴有远处转移病人的预后。Cai等[9]的研究则显示在伴有肝转移的CNENs病人中，原发肿瘤切除可明显改善病人预后。此外，近期研究显示对伴有肝转移的CNENs病人，肝转移灶切除与病人预后改善有关[17-19]。因此，对于伴有远处转移的CNENs病人，临床医师应综合考虑肿瘤的分化程度、分级情况、生长部位和侵犯范围等因素，借由多学科团队（multi-disciplinary team，MDT）讨论的结果确定外科手术干预的可行性。

CNENs预后整体较差，是所有NENs中预后最差的亚型，5年生存率仅为40%～70%[5,20]。AJCC和欧洲神经内分泌肿瘤学会分期是目前最常用的CNENs预后分期系统，均可有效预测病人预后[14]。此外，研究显示肿瘤部位、肿瘤分级、组织学类型、M分期和年龄是影响此类肿瘤病人预后的独立危险因素[9,21]。CNENs完整切除术后可考虑行辅助治疗。目前可用于晚期CNETs G1、G2级的抗肿瘤增殖药物包括生长抑素类似物（SSA）、依维莫司、索凡替尼等。CNETs G3级目前无辅助治疗的证据，推荐经MDT讨论制定辅助治疗的方案。左半结肠NEC病人可以考虑奥沙利铂、氟尿嘧啶类的治疗方案。对于无症状的、肿瘤负荷较低同时疾病稳定的CNETs病人，可采取观察等待策略[1-2]。

综上所述，CNENs整体转移率高，预后较差，临床医师应予以更多关注。与左半结肠相比，右半结肠NENs有更高的病理分级和病理分期。对不伴有远处转移的结肠NET，原发肿瘤切除术疗效好。而对于伴有远处转移的CNENs，临床医师应综合考虑肿瘤的分化程度、分级情况、生长部位和侵犯范围等因素，借由MDT讨论的结果确定外科手术干预的可行性。因本研究CNENs病例较少，未能进一步构建预后预测模型，期待后续大样本回顾性研究为CNENs的诊治提供更为可靠的依据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 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（2022年版）[J]. 中国癌症杂志，2022，32（6）：545-580. DOI：10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.010.

[2] 中国临床肿瘤学会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（2022年版）[J]. 中华肿瘤杂志，2022，44（12）：1305-1329. DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20220812-00550.

[3] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10): 1335-1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.

[4] 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

[5] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. Cancer, 2003, 97(4): 934-959. DOI: 10.1002/cncr.11105.

[6] Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. Neuroendocrinology, 2012, 95(2): 88-97. DOI: 10.1159/000335594.

[7] Alshammari TF, Ali Hakami R, Alali MN, et al. A perforated colonic neuroendocrine tumor with liver metastasis: a case report and literature review[J]. Am J Case Rep, 2019, 20: 920-925. DOI: 10.12659/AJCR.916288.

[8] Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, et al. Chromogranin A as a

determinant of midgut carcinoid tumour volume[J]. Regul Pept, 2004, 120(1/2/3): 269-273. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.03.017.

[9] Cai W, Ge WT, Zhang JW, et al. Primary tumor location (right versus left side of the colon) and resection affect the survival of patients with liver metastases from colonic neuroendocrine carcinoma: a population-based study [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14: 17562848211036453. DOI: 10.1177/17562848211036453.

[10] Cai W, Tan YN, Ge WT, et al. Pattern and risk factors for distant metastases in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a population-based study[J]. Cancer Med, 2018, 7(6): 2699-2709. DOI: 10.1002/cam4.1507.

[11] Zheng ZB, Chen CY, Jiang LJ, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm metastasis in liver, lung, bone, and brain: a population-based study [J]. Cancer Med, 2019, 8(17): 7288-7298. DOI: 10.1002/cam4.2567.

[12] 刘娜, 黄洁惠, 和云雄, 等. 结肠神经内分泌肿瘤的临床及CT影像学表现[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(7): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2021.07.011.

[13] Starzyńska T, Deptała A, Królicki L, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms-management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [J]. Endokrynol Pol, 2013, 64(6): 494-504. DOI: 10.5603/EP.2013.0032.

[14] Zhang Y, Shang L, Zhang PP, et al. Clinicopathological features and prognostic validity of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th staging systems in colonic neuroendocrine neoplasms[J]. Cancer Med, 2019, 8(11): 5000-5011. DOI: 10.1002/cam4.2370.

[15] de Mestier L, Lepage C, Baudin E, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR) [J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(5): 473-492. DOI: 10.1016/j.dld.2020.02.011.

[16] 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. DOI: 10.1245/s10434-014-3725-3.

[17] Kassahun WT. Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis [J]. Int J Surg, 2015, 24(Pt A): 85-90. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.002.

[18] Takemura N, Saiura A, Koga R, et al. Long-term results of hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastasis[J]. Hepato-gastroenterology, 2013, 60(127): 1705-1712. DOI: 10.5754/hge13078.

[19] Pu N, Habib JR, Bejjani M, et al. The effect of primary site, functional status and treatment modality on survival in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms with synchronous liver metastasis: a US population-based study[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(4): 329. DOI: 10.21037/atm-20-5348.

[20] Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America [J]. Cancer, 2008, 113(10): 2655-2664. DOI: 10.1002/cncr.23883.

[21] 樊晴伶, 张蓉. 结肠神经内分泌肿瘤风险预测模型的建立与评估[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(10): 1323-1328. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2019.10.001.

（收稿日期：2023-04-06）

（上接第 31 页）

[35] Vezakis A, Fragulidis G, Nastos C, et al. Closure of a persistent sphincterotomy-related duodenal perforation by placement of a covered self-expandable metallic biliary stent [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(40): 4539-4541. DOI: 10.3748/wjg.v17.i40.4539.

[36] Lee JH, Kedia P, Stavropoulos SN, et al. AGA clinical practice update on endoscopic management of perforations in gastrointestinal tract: expert review [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(11): 2252-2261.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.045.

[37] Patil NS, Solanki N, Mishra PK, et al. ERCP-related perforation: an analysis of operative outcomes in a large series over 12 years[J]. Surg Endosc, 2020, 34(1): 77-87. DOI: 10.1007/s00464-019-06733-x.

[38] Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, et al. Posterior laparostomy through the bed of the 12th rib to drain retroperitoneal infection after endoscopic sphincterotomy[J]. Br J Surg, 2004, 91(6): 730-733. DOI: 10.1002/bjs.4544.

[39] Palanivelu C, Jategaonkar PA, Rangarajan M, et al. Laparoscopic management of a retroperitoneal duodenal perforation following ERCP for periampullary cancer[J]. JSLS, 2008, 12(4): 399-402.

（收稿日期：2024-01-03）