

非功能型胰腺神经内分泌肿瘤手术预后分析 ——一项基于 SEER 数据库的回顾性研究

冯婷婷¹, 凌孙彬², 刘碧霞¹, 赵亚珍¹, 王小红¹, 吕汪霞¹, 袁梅琴¹, 史 钟¹,
杨云山¹, 钟海均¹, 朱利明¹

(1. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2. 浙江大学附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

摘要: [目的] 基于 SEER 数据库分析经手术治疗的非功能型胰腺神经内分泌肿瘤预后相关因素, 以对临床决策提供参考。[方法] 通过美国 SEER*Stat 软件搜集 1990~2011 年病理明确诊断为非功能型胰腺神经内分泌肿瘤并接受原发灶切除手术的病例共 418 例。单因素和多因素 Cox 回归分析患者预后的影响因素。[结果] 经 Cox 单因素分析, 肿瘤大小、病理类型、分期、分化程度、是否合并淋巴结转移、手术范围及围手术期放疗的 P 值小于 0.05, 年龄及性别的 P 值分别为 0.080 及 0.086, 其余如诊断年份、种族、肿瘤位置 P 值均大于 0.05。将经单因素分析所得 P 值小于 0.1 的因素均纳入 Cox 多因素回归分析, 其中年龄、肿瘤大小及诊断年份均以连续变量带入多因素分析。结果显示年龄 ($HR=1.041, P=0.008$)、肿瘤大小 ($HR=1.008, P=0.003$)、性别 (与女性相比, 男性 $HR=1.656, P=0.029$)、病理分化程度 (总体 $P=0.001$, 与 I 级组相比, II 级组 $HR=1.799, P=0.042$, III 级组 $HR=4.624, P<0.001$)、分期 (总体 $P<0.001$, 与局限期相比, 区域转移组 $HR=2.337, P=0.017$; 远处转移组 $HR=4.357, P=0.010$)、手术切除范围 (总体 $P=0.01$, 与局限切除组相比, 全胰腺切除组 $HR=1.053, P=0.903$, Whipple 组 $HR=1.924, P=0.012$) 均为非功能型胰腺神经内分泌肿瘤手术预后的独立影响因素。[结论] 高龄、肿瘤较大、男性、低分化、分期较晚、手术切除范围较大为非功能型胰腺神经内分泌肿瘤手术预后的独立危险因素。

关键词: 非功能型胰腺神经内分泌肿瘤; 外科手术; 预后

中图分类号: R730 文献标志码: A 文章编号: 1004-0242(2017)11-0910-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.11.A013

Prognostic Factors of Long-term Outcome of Non-functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Following Surgical Treatment: A Retrospective Study Based on SEER Database

FENG Ting-ting¹, LING Sun-bin², LIU Bi-xia¹, et al.

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognostic factors of long-term outcome in surgically resectable non-functional pancreatic neuroendocrine tumors (Pan-NENs) based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. [Methods] Patients with non-functional Pan-NENs registered in SEER database between 1990 and 2011 were identified, and those undergoing primary resection were included in the study. Cancer-specific survival of patients was analyzed, and the prognostic factors were determined by Cox univariate and multivariate analyses. [Results] Cox univariate regression analysis showed that the significant factors associated with overall survival rate were tumor size, the type of tumor, stage, grade, lymph node status, surgery type and perioperative radiotherapy ($P<0.05$). Above factors, along with age ($P<0.080$) and gender ($P<0.086$) entered Cox multivariate regression analysis. The multivariate regression analysis showed that age ($HR=1.041, P=0.008$), tumor size ($HR=1.008, P=0.003$), gender (male $HR=1.656, P=0.029$), grade (overall $P=0.001$; compared with grade I, for grade II $HR=1.799, P=0.042$, for grade III $HR=4.624, P<0.001$), stage (overall $P<0.001$; compared to non-metastasis, for regional metastasis $HR=2.337, P=0.017$; for distant metastasis $HR=4.357, P=0.010$), surgery type (overall $P=0.01$, compared to local resection, for total pancreatectomy $HR=1.053, P=0.903$, for Whipple surgery $HR=1.924, P=0.012$) were the independent prognostic factors of non-functional Pan-NENs. [Conclusion] Older age, larger tumor size, male gender, poor differentiation, late stage and extensive surgical resection are significant prognostic risk factors of non-functional Pan-NENs following surgical treatment.

Key words: non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms; surgery; prognosis

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine

neoplasms, Pan-NENs) 是源于胰腺神经内分泌细胞, 且具有神经内分泌标志物、能够产生生物活性胺和/或多肽类激素的一类罕见肿瘤。Pan-NENs 的发病率在 2.23/10 万~5.25/10 万^[1,2]。临床根据有无激素相

收稿日期: 2017-05-26; 修回日期: 2017-08-30

基金项目: 中国临床肿瘤科学基金(Y-N2014-012); 浙江省医药卫生
科研基金项目(2017190526)

通讯作者: 朱利明, E-mail: hzhazlm@163.com

关症状,Pan-NENs 可分为功能型和非功能型两大类。功能型肿瘤常见病理类型有胰岛素瘤、胃泌素瘤,而胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽瘤等则相对比较罕见。非功能型肿瘤早期多无典型临床表现,常以腹痛、黄疸等非特异症状就诊,较易与胰腺癌混淆。手术目前仍是根治 Pan-NENs 的唯一的方法,对于功能型的 Pan-NENs,手术对于控制激素的分泌,缓解激素过量分泌引起的相关症状至关重要。相比之下,非功能型 Pan-NENs 的手术指征则仍具争议^[3]。而因发生率低且异质性较强的特点,针对非功能型 Pan-NENs 预后分析的相关研究比较匮乏。

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 数据库,即美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库。该数据库详细登记记录了美国部分州县 1973 年以来上百万名患者的发病、治疗、病理及预后等信息。现提取 SEER 数据库 1990~2011 年非功能型 Pan-NENs 并接受原发灶切除手术的病例,探讨非功能型 Pan-NENs 的手术预后相关因素,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本文利用 SEER*Stat 软件搜集 SEER 数据库中非功能型 Pan-NENs 并接受原发灶切除手术的患者进行研究。本研究共纳入 418 例患者,其中位随访时间为 43 个月,随访最短 1 个月,最长 200 个月。患者平均年龄为(65.91±0.35)岁,最小 56 岁,最大为 84 岁,其中≤65 岁的患者 234 例(56.0%),>65 岁患者共 184 例(44.0%)。以诊断年份分组,1990~2006 年组 124 例(29.7%),2007~2011 年组 294 例(70.3%)。男性 220 例(52.6%),女性 198 例(47.4%)。以种族分组,白人组 347 例(83.0%),非裔组 29 例(6.9%),其它种族组 42 例(10.0%)。按病理类型分组,其中大细胞神经内分泌癌 5 例(1.2%),胰腺神经内分泌肿瘤 29 例(6.9%),神经内分泌癌 382 例(91.9%)。按肿瘤分期分组,局限期 281 例(67.2%),区域转移 80 例(19.1%),远处转移 57 例(13.6%)。按肿瘤位置分组,胰头组 126 例(30.1%),胰腺体尾部组 210 例(50.2%),胰腺其它部位组 82 例(19.6%)。根据肿瘤大小分组,≤2cm 者 96 例(23.0%),2~4cm 者 142 例

(34.0%),>4cm 者 171 例(40.9%),不详 9 例(2.1%)。按分化程度分组,I、II、III 级分别为 281 例(67.2%),80 例(19.1%),57 例(13.6%)。根据淋巴结转移情况分组,转移组 164 例(39.2%),未转移组 176 例(42.1%),不详组 78 例(18.7%)。根据手术范围分组,肿瘤局限切除 257 例(61.5%),全胰腺切除 35 例(8.4%),Whipple 术式 104 例(24.9%),不详 22 例(5.3%)。根据是否行围手术期放疗分组,未放疗组 401 例(95.9%),放疗组 17 例(4.1%)。

1.2 研究方法

通过美国 SEER*Stat 软件 (Version 8.3.2) 搜集 SEER 数据库中 1990~2011 年病理明确诊断为非功能型 Pan-NENs 并接受原发灶切除手术的患者。具体纳入标准如下:①依据消化系统肿瘤 WHO 分类(2010 年),确定非功能型 Pan-NENs 为大细胞神经内分泌癌(8013/3),胰腺神经内分泌肿瘤(8150/3),神经内分泌癌(8246/3)^[4];②年龄满足≥18 岁且<85 岁;③接受原发部位手术切除治疗;④诊断年份 1990~2011 年。同时,排除标准如下:①多源性肿瘤;②肿瘤病理类型、分化程度及分期不完整;③随访信息不完整;④30d 内的死亡病例。满足上述条件的 Pan-NENs 患者共 418 例。以肿瘤特异性死亡作为研究事件终点,研究非功能型 Pan-NENs 手术患者预后的独立因素。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。Cox 比例风险模型进行单因素及多因素分析,得出影响非功能型 Pan-NENs 手术患者预后的独立因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

分别将年龄、肿瘤大小、诊断年份、性别、种族、病理类型、分期、肿瘤位置、分化程度、是否合并淋巴结转移、手术范围及围手术期放疗等因素纳入 Cox 单因素分析,得出肿瘤大小、病理类型、分期、分化程度、是否合并淋巴结转移、手术范围及围手术期放疗的 P 值小于 0.05,年龄及性别的 P 值分别为 0.080 及 0.086,其余诊断年份、种族、肿瘤位置 P 值均显著大于 0.05。

2.2 多因素分析

为尽可能不遗漏有意义的相关因素,将经单因素分析所得 P 值小于 0.1 的因素均纳入 Cox 多因素回归分析,其中年龄、肿瘤大小及诊断年份均以连续

变量带入多因素分析。结果显示年龄、肿瘤大小、性别、病理分化程度、分期、手术切除范围均为预后的独立影响因素, $P < 0.05$ 。

3 讨论

非功能型 Pan-NENs 占有胰腺恶性肿瘤约 2%。一般来说, Pan-NENs 患者的总体生存期较长,但是预后差异较大。SEER 数据库精确收集了超过 30 年的美国人群的肿瘤登记数据,是对像 Pan-NENs 这种罕见肿瘤一个很好的研究工具。功能型神经内分泌肿瘤中,不论转移与否,手术对于减症的意义已基本达成共识。非功能型神经内分泌肿瘤的手术指征仍较有争议,本研究着重通过 SEER 数据库分析探索非功能型 Pan-NENs 手术的预后因素,以期对非功能型 Pan-NENs 患者的临床决策提供参考。

本研究采用相对严格的纳入和排除标准。Pan-NENs 生存期较长,常合并其它肿瘤^[5,6],因此本研究排除了多源性肿瘤病例。同时除外 30d 内的死亡病例,并以 Pan-NENs 的特

Table 1 Cox univariate analysis results of non-functional Pan-NENs patients with surgery

Variables	HR	95.0% CI	Sig.	B	SE	Wald
Age	1.025	0.997~1.054	0.081	0.025	0.014	3.043
Tumor size(cm)			0.001			15.669
≤2	1	Ref				
2~4	2.813	1.282~6.173	0.010	1.034	0.401	6.648
≥4	3.128	1.47~6.656	0.003	1.140	0.385	8.757
Unknown	9.147	2.963~28.233	0.000	2.213	0.575	14.815
Years of diagnosis						
1990~2006	1	Ref				
2007~2011	0.6	0.382~0.942	0.026	-0.512	0.231	4.925
Gender						
Female	1	Ref				
Male	1.443	0.95~2.191	0.086	0.366	0.213	2.953
Race			0.705			0.700
African American	1	Ref				
White	0.857	0.394~1.868	0.699	-0.154	0.397	0.150
Other	0.634	0.212~1.898	0.416	-0.456	0.559	0.663
Histological type			0.048			6.094
Large cell neuroendocrine carcinoma	1	Ref				
Pancreatic neuroendocrine tumor, malignant	0.22	0.057~0.855	0.029	-1.513	0.692	4.779
Neuroendocrine carcinoma	0.236	0.074~0.749	0.014	-1.445	0.59	6.002
Stage			0.000			33.813
Localized	1	Ref				
Regional	3.181	1.685~6.007	0.000	1.157	0.324	12.729
Distant	6.199	3.319~11.577	0.000	1.824	0.319	32.762
Location			0.798			0.452
Head	1	Ref				
Body /Tail	0.86	0.539~1.372	0.527	-0.151	0.239	0.401
Other	0.861	0.474~1.562	0.622	-0.15	0.304	0.244
Grade			0.000			62.115
I	1	Ref				
II	2.088	1.227~3.552	0.007	0.736	0.271	7.366
III	6.855	4.235~11.096	0.000	1.925	0.246	61.384
Lymphnode metastasis			0.012			8.832
No	1	Ref				
Yes	1.903	1.195~3.03	0.007	0.643	0.237	7.342
Unkown	1.042	0.54~2.012	0.902	0.041	0.336	0.015
Surgery			0.000			20.216
Local or partial	1	Ref				
Total	1.416	0.633~3.168	0.397	0.348	0.411	0.717
Whipple	2.269	1.43~3.599	0.001	0.819	0.235	12.100
Unkown	3.721	1.892~7.318	0.000	1.314	0.345	14.491
Radiation						
No	1	Ref				
Yes	2.727	1.369~5.434	0.004	1.003	0.352	8.140

Table 2 Cox multivariate analysis results of non-functional Pan-NENs patients with surgery

Variables	HR	95.0%CI	Sig.	B	SE	Wald
Age	1.041	1.011~1.072	0.008	0.04	0.015	7.066
Tumor size	1.008	1.003~1.013	0.003	0.008	0.003	8.771
Gender						
Female	1	Ref				
Male	1.656	1.053~2.605	0.029	-0.505	0.231	4.770
Grade			0.001			31.459
I	1	Ref				
II	1.799	1.022~3.165	0.042	0.587	0.288	4.149
III	4.624	2.707~7.899	0.000	1.531	0.273	31.403
Stage			0.000			18.543
Localized	1	Ref				
Regional	2.337	1.161~4.703	0.017	0.849	0.357	5.662
Distant	4.357	2.183~8.696	0.010	1.472	0.353	17.415
Surgery			0.010			11.290
Local or partial	1	Ref				
Total	1.053	0.455~2.441	0.903	0.052	0.429	0.015
Whipple	1.924	1.158~3.195	0.012	0.654	0.259	6.385
Unknown	3.007	1.345~6.722	0.007	1.101	0.410	7.196

异性死亡作为事件终点进行预后分析。SEER 数据库内整体数据较为丰富,数据跨度时间较长,并有一部分数据缺失,因此,本研究着重挑选出肿瘤类型、分化程度、病理分期以及随访信息完整的患者,以提高最终结论的准确性。

本研究中通过 Cox 单因素及多因素分析 418 例经手术治疗的非功能型 Pan-NENs 相关因素发现,年龄、肿瘤大小、性别、分化程度、分期和手术范围是预后的独立因素。高龄、肿瘤较大、男性、低分化、分期晚、手术切除范围较大的患者预后较差。

既往研究提示诸多因素是 Pan-NENs 预后不良因素^[7-11]。年龄对于 Pan-NENs 的预后影响尚有争议。Yang 等^[12]以 54 岁为界未得出年龄是经手术治疗的非功能型 Pan-NENs 独立预后危险因素。然而,有研究发现在非功能 Pan-NENs 的手术患者中低年龄组预后显著优于高年龄组^[11]。本研究同样发现随着年龄的增加,患者的预后更差。但限于本研究的样本量较少,未能确定年龄的界值,有待进一步探索。目前年轻患者预后较佳原因不明,我们推测这可能与年轻患者具有更佳的机能状态及维持积极治疗的能力相关。此外,临床上医生也更倾向于对年龄较大的患者采取姑息性治疗。

目前肿瘤大小与 Pan-NENs 的预后尚有争议,部分研究提示≤2cm 的 Pan-NENs 预后优于>2cm 者

^[10,13]。在本研究中虽然提示肿瘤大小与预后呈负相关,但以 2cm 作为界值分组并未发现与预后的相关性,与 Bilimoria 等^[8]对 3851 例 Pan-NENs 的术后生存分析结果相同^[7],因而尚待进一步的研究。

性别对于 Pan-NENs 的预后影响仍不明确。Yao 等^[1]曾对 35 825 例类癌患者分析发现女性的预后显著优于男性。也有研究发现,女性、较少并发症及良好的病理分化类型的 R0 切除的 Pan-NENs 患者具有更佳的生存预后^[14],而这一结论并未在其他研究中证实^[1,4,11,15]。本研究发现性别是经手术治疗的无功能型 Pan-NENs 中的独立预后因素,且男性较女性预后不良。我们推测,Pan-NENs 的异质性强,不同研究入选病理类型构成比也存在差别,而因性别不平衡继而引起的饮酒、抽烟、激素效应等因素的不同是否引起预后

差异有待进一步研究证实^[16]。

分期和病理分级是 Pan-NENs 最为重要的预后因素^[12,17]。TNM 分期及病理分级可对肿瘤的死亡风险及复发风险进行简单而较为准确的评估。目前的专家共识认为 AJCC /WHO2010 TNM 分期系统亦或是 ENTS TNM 分期系统对于决定 Pan-NENs 治疗方式的选择具有重要的指导意义^[18-21]。本研究发现不同病理分化级别预后具有显著差异,且与预后呈现负相关,与既往研究结论一致^[4,9,11]。同样的,在本研究中,我们发现肿瘤分期与患者预后呈负相关。Pan-NENs 的远处转移者预后较差^[8]。

手术方式对于 Pan-NENs 预后的影响报道有限。Pan-NENs 的手术方式主要有肿瘤剝除术及规则性切除术(胰腺中段切除术、胰体尾切除术、全胰腺切除术及胰十二指肠切除术)。本研究从切除范围进行了再分类,包括局部手术(肿瘤剝除术、胰腺中段切除术、胰体尾切除术)、全胰腺切除手术、Whipple 手术(胰十二指肠切除术)。我们发现,除外术式不详组,Whipple 手术组的预后显著差于其他两组,可能与 whipple 手术术后患者生存质量欠佳及术后并发症发生率较高有关。Bilimoria 等^[8]通过分析 3851 例 Pan-NENs 手术患者,也得出了类似的结论,但未在其它研究中得到证实^[4,10,15,22]。我们通过进一步分析上述研究中病理类型构成发现本研究与 Bilimoria

等^[8]的研究中,病理类型为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma)的所占比重极大,分别是91.9%和83.9%,而其它研究中功能型神经内分泌肿瘤的比重更大,我们推测不同病理类型的手术方式的选择与预后的影响差异可能相关,值得进一步探究。此外,本研究中所获取的SEER数据库数据并未提供手术切缘情况,遂有待设计更加严密的对照研究以求证。

本研究也存在一定的不足。首先,SEER数据库未包含Pan-NENs组织Ki-67指数、核分裂相数、内科合并症以及药物等其他治疗情况等预后影响因素,使我们的Cox模型存在缺陷。其次,回顾性研究本身存在选择偏倚,无法代表所有恶性非功能型P-NENs的预后影响因素。后期的研究将对此加以改善。此外课题组将进一步扩大样本量,并将基于预后因素设计预后风险量表以期对临床具有更大的指导作用。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(2): 234-243.
- [3] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2): 153-171.
- [4] Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Surgery, 2016, 159(1): 311-318.
- [5] Reina JJ, Serrano R, Codes M, et al. Second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors [J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(10): 921-926.
- [6] Kauffmann RM, Wang L, Phillips S, et al. Incidence of additional primary malignancies in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(11): 3422-3428.
- [7] Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE)[J]. Neuroendocrinology, 2013, 98(2): 156-168.
- [8] Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients [J]. Ann Surg, 2008, 247(3): 490-500.
- [9] Franko J, Feng W, Yip L, et al. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients [J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(3): 541-548.
- [10] Curran T, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(1): 152-160.
- [11] Huttner FJ, Schneider L, Tarantino I, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis [J]. Langenbecks Arch Surg, 2015, 400(6): 715-723.
- [12] Yang M, Zeng L, Zhang Y, et al. Surgical treatment and clinical outcome of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience from one single center[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(22): e94.
- [13] 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.
- [14] Casadei R, Ricci C, Tomassetti P, et al. Factors related to long-term survival in patients affected by well-differentiated endocrine tumors of the pancreas [J]. ISRN Surg, 2012, 2012: 389385.
- [15] Zhou B, Duan J, Yan S, et al. Prognostic factors of long-term outcome in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a 12-year experience from a single center [J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1157-1164.
- [16] Qiu W, Christakis I, Stewart AA, et al. Is estrogen exposure a protective factor for pancreatic neuroendocrine tumours in female patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1?[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(6): 791-797.
- [17] Yang M, Zeng L, Zhang Y, et al. TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors: an observational analysis and comparison by both AJCC and ENETS systems from 1 single institution[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(12): e660.
- [18] Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, et al. Relapse-free survival in patients with nonmetastatic, surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of the AJCC and ENETS staging classifications [J]. Ann Surg, 2012, 256(2): 321-325.
- [19] Strosberg JR, Cheema A, Weber J, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(22): 3044-3049.
- [20] Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction [J]. Endocr Pathol, 2014, 25(2): 186-192.
- [21] Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging[J]. Semin Oncol, 2013, 40(1): 23-36.
- [22] Keutgen XM, Nilubol N, Kebebew E. Malignant-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: a survival analysis[J]. Surgery, 2016, 159(5): 1382-1389.