

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.032>

胃肠道高分化神经内分泌肿瘤病理诊断研究进展

李妮¹ 综述 张健康² 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000; 2. 山西医科大学附属第一医院消化科, 太原 030000)

[摘要] 近年来, 神经内分泌肿瘤的发病率逐年升高, 引起了大家的广泛关注, 相关研究也逐一展开, 诊断方面尤其是病理诊断的研究加深了临床医生对该病的认识及理解, 也进一步指导了治疗方案的选择及预后的判断。当前尚无关于胃肠道高分化神经内分泌肿瘤临床病理诊断进展方面的综述, 对临床工作者了解其诊疗进展产生一定的不便。

[关键词] 神经内分泌肿瘤; 特异性标志物; 免疫组织化学

Advances in pathologic diagnosis of highly differentiated neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract

LI Ni¹, ZHANG Jiankang²

(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000; 2. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract In recent years, the incidence of neuroendocrine tumors has been increasing year by year, which has aroused extensive attention, and relevant studies have been carried out one by one. The study of diagnosis, especially pathological diagnosis has deepened clinicians' understanding of the disease, and further guided the choice of treatment plan and prognosis judgment. Currently, there is no review about gastrointestinal well-differentiated neuroendocrine tumor's progress of the clinical pathological diagnosis, making some inconvenience in clinical diagnosis and treatment.

Keywords neuroendocrine tumor; specific marker; immunohistochemical

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于胚胎神经内分泌细胞的, 能够产生5-羟色胺代谢产物或多肽激素, 具有神经内分泌标志的肿瘤^[1], 可发生于许多器官, 以胃肠道最为多见, 按其是否分泌激素可分为功能性NEN及无功能性NEN。无功能性NEN因早期无特殊临床表现, 大多于发生5~7年出现症状才通过临床辅助

检查得以确诊。功能性NEN病例中不足10%的胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasm, GI-NEN)会表现出较为典型的类癌综合征^[2], 具体表现为腹泻、腹痛、皮肤潮红、心血管异常等, 临床诊断主要依靠血清学激素检测及胃肠镜检查。因其生物学进程难以察觉, 疾病的进展及转移概率大大增加^[3]。2010年第4版世界卫生

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-10

通信作者 (Corresponding author): 张健康, Email: yeszjk@126.com

组织消化系统肿瘤分类对高分化GI-NEN(G₁+G₂级)的命名及定义如下^[4]: 低度恶性(G₁级), 瘤细胞中等大小, 核圆形或卵圆形, 核异型性轻至中度, 核分裂象<2个/10 HPF, Ki-67增殖指数<3%; 中度恶性(G₂级), 瘤细胞形态不一, 呈多形性, 核分裂象为2~20个/10 HPF或Ki-67增殖指数为3%~20%。高分化GI-NEN多为无功能性, 故临床中对该病的早期诊断及预后的判断显得尤为重要。

1 临床表现及特点

GI-NEN生物学行为趋向良性肿瘤, 但具备有恶性分化的潜能, 能够对不同的肽以及神经胺起分泌以及储存的作用^[5]。近年来GI-NEN的发病率明显增加, 且呈逐年上升趋势。国内研究^[6-7]显示GI-NEN占有NEN的60%~70%, 且男性发病率略高于女性, 40~60岁为高发年龄。性别差异可能与多种内分泌激素尤其是雌激素的水平相关, 绝经后妇女发病较青年时期明显升高, 且年龄越大, 恶性程度越高, 但该观点仍需进一步证实^[8]。GI-NEN高发部位为直肠和胃, 老年人更多见于胃部, 年轻者多见于直肠, 其他依次为食管、阑尾和结肠。临床症状与发病部位有一定关系, 食管表现为吞咽不畅, 胃表现为腹痛、腹胀等非特异性表现, 直肠NEN以黑便/便血、大便性状及排便习惯改变为主要症状, 临床常于体检或肠息肉治疗后复查发现。GI-NEN的生长方式、局部浸润、淋巴结转移等生物学行为与肿瘤的类型、病理分级密切相关, 但文献^[9-10]报道GI-NEN远处脏器转移与肿瘤分级之间无明显相关性。孙文萍等^[7]的研究发现1例胃部NEN(G₂级)伴肝转移, 提示该肿瘤的高度异质性, 证实了以上观点, 故准确预测肿瘤的病理分级将影响该病治疗方案的选择及患者的预后。

2 病理学

2.1 常规镜下表现

高分化神经内分泌肿瘤又称神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET), 具体的病理学特点如下^[11]: 1)光镜下肿瘤细胞可排列成巢团状、岛状、梁索状、条带状和腺样结构; 2)细胞异型性小, 形态较一致, 细胞为圆形、类圆形或多边形; 3)瘤巢周边多有丰富的血窦和多少不等的纤维间质, 少数情况下可表现出显著的多形性或其他特殊的形态。叶郁红等^[12]采用新版分类对过去

诊断的81例GI-NEN和50例胃肠道腺癌伴神经内分泌分化的病例进行再评估, 并对NET1级(G₁级)和2级(G₂级)分别进行探讨, NET1级一般具有纤维血管间质, 显示神经内分泌分化的特征性生长方式, 与周冰等^[13]的描述基本一致, 常可见内分泌细胞增生的背景, 轻度异型性, 在小标本活检时容易漏诊。另外, 研究中还出现玻璃样变性及淀粉样变性等个例, 提醒注意可能出现的一些少数情况。NET2级的形态特征与NET1级相似, 但是细胞异型增大, 核分裂象和增殖活性增加, 可伴有坏死灶, 容易鉴别。

2.2 免疫组织化学标志物

免疫组织化学是病理学诊断及鉴别诊断NEN的主要方法, 免疫组织化学标志物突触素(Syn)、嗜铬素(CgA)以及Ki-67增殖指数是目前国际公认的可靠指标, 可以用于诊断并检测治疗效果。除传统指标外, 近年来研究逐渐发现胃肽受体(gastric inhibitory polypeptide receptor, GIPR)、促泌素(secretagogen, SCGN)、蛋白基因产物9.5(protein gene product, PGP9.5)、配对盒子基因蛋白(paired-box domain 5, PAX-5)、CD117、血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFR α)等新型标志物在胃肠道NEN中表达或参与肿瘤的生长代谢等活动, 从而显示出对该疾病诊断及治疗方面的价值, 加深了临床医生及医疗工作者对该疾病的认识及理解。

2.2.1 Syn, CgA 和 CD56

Syn存在于肿瘤细胞的细胞质内, 直径40~80 nm, 呈透明小泡的整合膜蛋白, 在NEN呈弥漫性阳性。CgA存在于肿瘤细胞的细胞质内, 是直径大于80 nm的大分子分泌颗粒基质蛋白, 在NEN中表达不一致, 甚至不表达, 故也有文献^[11]报道称血清CgA水平并不能真实地反映机体的肿瘤负荷及结直肠NEN的预后情况, 因此, 规律随访做到早防早治对患者来说非常重要。苏惠等^[14]对167例胃肠道NEN患者进行病理学研究, 发现其中G₁+G₂期占89.6%, 有16例分期不明确的, 对剩余151例进行Syn及CgA染色, 结果显示Syn阳性者146例(96.7%), CgA阳性者96例(63.6%), CgA及Syn均阳性者92例(60.9%)。另有刘禄等^[6]的研究结果显示: CgA和Syn呈弥漫强阳性表达, 分别为98.6%和51.6%, 联合检测可达100%, 不表达CK, CK7, CK20, EMA等上皮性标志。CD56可呈阳性表达, 但特异性差, 在淋巴瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤等肿瘤中均可表达, 2011年业内共识未

将其列入必检项目。该研究还发现与其他部位相比, 直肠CgA表达阴性率最高, 考虑可能与CgA因亲水性在肠道高水分环境中由神经内分泌细胞的嗜铬性颗粒内脱出相关, 仍需更多研究验证。Syn及CgA抗体因敏感性及特异性均较高, 在临床中应用已经十分成熟, 但其在含有神经内分泌成分的肿瘤中也有高表达, 故CgA和Syn主要用于确定分化差的癌是否有内分泌分化, 对神经内分泌癌(neuroendocrine cancer, NEC)诊断起重要作用, 期待其他对高分化胃肠道NEN的诊断甚至具体分级更有价值的高敏感度和特异性指标被发现。

2.2.2 GIPR 和 SSTR2

GIPR是一些存在于胃肠道黏膜细胞表面的受体分子, 与抑胃肽结合后发挥其抑制胃消化酶及胃酸分泌并刺激血糖调节激素释放的作用, 国内外对其研究主要集中在物质代谢方面。既往有研究^[15]表明GIPR和SSTR2存在一定关系, GIPR可以作为生长抑素类药物的潜在作用靶点。基于此, 单汉国等^[16]对60例GI-NEN患者肿瘤组织及癌旁正常组织标本进行研究, 结果显示GIPR和SSTR2的表达量没有明显差异($P=0.97$), 但在肿瘤组织中的表达水平显著高于正常对照组织($P<0.01$), 且GIPR相对表达量(肿瘤组织与正常组织表达量之比)高于SSTR2($P<0.01$)。该研究挖掘了GIPR对胃肠NEN的潜在诊断价值, 与SSTR2相比, GIPR可以作为一个更好的候选标志物应用于GI-NEN的诊断^[15]。但目前临床研究甚少, 对其多样本、多中心的研究有望展开, 并可以进一步探究其对于胃肠NEN分级诊断及治疗的价值。

2.2.3 PAX-5, CD117, PDGFRA

PAX-5又称B细胞特异性激活蛋白(B cell specific activator protein, BSAP), 是1989年Barberis等^[17]确认的一种对B细胞的发育、增殖和分化起关键作用的特异性转录因子。CD117和PDGFRA(platelet-derived growth factor receptor alpha)属于酪氨酸激酶受体, 临床多作为胃肠道间质瘤的免疫组织化学染色指标及分子治疗的靶点。近年来有关于PAX-5, CD117, PDGFRA在神经内分泌肿瘤中表达的研究, 但关于在胃肠道表达情况的研究很少。叶郁红等^[18]对96例GI-NEN的免疫表型和预后进行分析, 结果显示: PAX-5, CD117, PDGFRA的阳性率分别为31.3%, 19.8%, 53.1%。PAX-5和PDGFRA的表达与肿瘤类型、大小、TNM分期及淋巴结转移显著相关, CD117表达与TNM分期及淋巴结转移显著相关, 与生

存时间呈负相关。该研究说明PAX-5, CD117, PDGFRA的表达可能与GI-NEN的发生发展有关, CD117可作为独立预后因子指导临床工作, PAX-56表达率虽然较传统指标无优势, 但可以作为潜在的分子治疗靶点, 需要更多相关研究进一步证实以上观点。

2.2.4 SCGN 和 PGP9.5

SCGN是一种可在胃肠道黏膜固有层腺体弥散的神经内分泌细胞中表达的新型标志物^[19], 属于钙结合蛋白感受器家族, 最早由Wagner等克隆。PGP9.5是一种相对分子质量为27 kD的神经元特异性蛋白质, 为神经内分泌肿瘤的标志物, 也在胃肠道上皮源性肿瘤细胞中表达。王文军等^[19]收集了88例胃肠道手术标本, 分析SCGN和PGP9.5与传统指标在神经内分泌肿瘤中表达的差异。结果显示, SCGN在40例胃肠道腺癌伴神经内分泌分化、20例非典型类癌和8例类癌中的阳性表达率均最高, 分别为62.5%, 90%和100%, 与CD56, NSE, Syn和CgA在以上三组肿瘤中的阳性表达率相比无差异。PGP9.5阳性表达率均最低, 分别为32.5%, 45%和37.5%, 组间表达有差异。PGP9.5, CD56及NSE在胃肠道黏膜弥散性神经内分泌细胞均未见表达。该研究表明SCGN或许可作为一种新型的神经内分泌标志物应用于GI-NEN的临床病理诊断, 或与Syn和CgA联合提高诊断的准确率。

2.2.5 CD73

CD73是一种表达于肿瘤细胞表面的核苷酸酶, 可起到转换腺苷一磷酸为腺苷, 进而发挥抑制 γ 干扰素的生成和细胞杀伤活动的作用。CD73也被认为是一种潜在的抗程序性死亡-1(programmed cell death protein 1, PD-1)治疗的生物标志物。虽然胰腺NEN干细胞与CD73之间的关系已有报道, 但关于CD73在胃肠道NEN中表达的研究较少。近期, Ono等^[20]评估了过去11年所在医院的136例胃肠道类癌(NET G₁/G₂, 88.2%)患者, 进行CD73免疫组织化学染色并检测程序性死亡配体1在NEN细胞膜上的表达。结果显示: CD73表达率为27.2%(37/136), CD73和PD-L1在NEC组中阳性率明显高于NET组, 且CD73表达与PD-L1表达显著相关($P<0.0001$)。鉴于CD73与多种类型肿瘤的不良预后密切相关, 且靶点机制明确, 目前在临床中已有相应抗体研发进入了早期临床阶段, 未来CD73更可能应用于神经内分泌癌等与PD-1密切相关的肿瘤预后判断和靶向治疗。

2.2.6 雷帕霉素靶蛋白

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of

rapamycin, mTOR)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,调控细胞生长、增殖、分化、凋亡、自噬以及细胞周期等多个方面。近年来相关研究表明mTOR复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的激活与营养、能量信号等有关,但与谷氨酰胺代谢的关系鲜见报道。恶性肿瘤在发生和发展过程中常伴随着谷氨酰胺等营养物质代谢途径的异常。熊双龙^[21]初步探讨了mTORC1参与的胃肠胰NEN细胞能量代谢,研究结果显示神经内分泌肿瘤组织中高表达谷氨酰胺酶1型(glutaminase, GLS1)和mTORC1相关蛋白Raptor,体外实验发现人胃肠道NEN细胞株的生长明显依赖于谷氨酰胺代谢,mTORC1抑制剂可以影响GLS1的表达,从而影响谷氨酰胺代谢进而抑制细胞增殖。这一发现虽不能在诊断方面提供很大帮助,但为胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗提供了新方向,有望在临床逐步应用。

2.2.7 胰高血糖素样肽-1受体和二肽肽酶-IV

胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1, GLP1R)是GLP1的G蛋白偶联受体,由调节肽激素活性的二肽肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)-IV裂解。这些分子均是NEN神经内分泌功能的体现,但在NEN中的表达相关研究甚少。国外一项研究^[22]共纳入42例胃肠胰NEN,检测其中GLP1R和DPP-IV的表达,结果显示:GLP1R在胰岛素瘤100%(8/8)表达,14个非胰岛素瘤中只有29%(4/14)表达。DPP-IV刚好相反,胰岛素瘤中13%(1/8)表达,非胰岛素瘤中86%(12/14)表达。在胃肠道NEN中,GLP1R的阳性率为前肠0%、中肠0%、后肠43%。DPP-IV的阳性率表达情况为前肠50%、中肠33%、后肠0%。由上发现GLP1R和DPP-IV的表达模式取决于胰腺NEN的神经内分泌细胞类型和GI-NEN的解剖部位,如此大的差异对临床不同部位的病灶诊断有一定的提示作用,更可以作为治疗的分子靶点,但该研究中不同部位的样本数量过少,结论可能存在较大偏差,需要更大样本量的研究进一步证实。

2.2.8 胰岛素瘤相关蛋白1

胰岛素瘤相关蛋白1(insulinoma associated protein 1, INSM1)主要表达于发育成熟的神经内分泌组织,位于CgA和Syn20的上游锌指转录因子,最初从人胰岛素瘤和胰高血糖瘤cDNA文库中分离得到,定位于染色体20p11.2。Rosenbaum等^[23]首次报道其在神经内分泌肿瘤中表达,并将INSM1描述为NET的敏感特异标志物。有研究^[24]显示其在胸椎中敏感性较传统指标Syn, CgA, CD56高。另

一项研究^[25]显示INSM1对头颈部NEN的敏感性为99%。国外一项最新研究^[26]纳入30例原发性胃肠胰神经内分泌肿瘤患者,28例发生转移(肝转移26例,其他2例),结果显示:INSM1在所有原发性和94%的转移性胃肠胰NEN中表达,敏感性与Syn相似,但高于CgA,特异性与CgA相当,高于Syn。该研究第一次证实了在胃肠胰NEN中,INSM1表达的水平甚至高于传统指标,其反应活性和高敏感性及特异对转移性胃肠胰NEN同样有价值,这是否会对该疾病的病理学诊断带来革新,尚需更大样本、更多中心的研究进行证实。目前尚无其在不同分型胃肠道NEN的表达程度分析,需要进一步探讨。总之,INSM1可作为原发性和转移胃肠胰NEN的独立标志物。

除以上指标外,国内尚有研究^[27-28]显示广谱角蛋白(AE1/AE3)、细胞角蛋白(CK8/18)在胃肠NEN中的阳性率分别为96%~97%及79%~80%,与CgA, Syn, NSE, CD56的阳性率相比并不处于低水平甚至高于传统指标。综上所述,随着相关的病理研究逐步展开,更多敏感性、特异性更高的标志物会应用于该病的诊断及治疗。虽然多排螺旋CT、超声内镜在临床的应用已经相当成熟,但对于部分无法判断的病例,进行内镜下活检确定病理分级及内分泌特性是必要的。何云飞等^[29]研究显示:对病灶的检出率,EUS大于CT,但对肿瘤侵犯浆膜、邻近脏器、区域淋巴结肿大的检出率,CT大于EUS,但仍存在一定的误诊和/或漏诊率。邓万银等^[30]收集并回顾分析了84例神经内分泌肿瘤,结果发现经内镜诊断NET84例,最终经病理证实为NET72例,内镜误诊率达14.3%,这与张田等^[31]对内镜及病理诊断对比研究的结果基本一致。综合以上对胃肠道高分化神经内分泌肿瘤的病理学相关进展的阐述,希望对了解探索该病有一定的启发,并指导临床工作的开展。

参考文献

1. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012, 26(6): 691-703.
2. Kinová S, Kováčová M, Caprnda M, et al. Management of treatment in patients with neuroendocrine neoplasmas of digestive tract[J]. Vnitř Lek, 2015, 61(12 Suppl 5): S512-20.
3. Chan DT, Luk AO, So WY, et al. Natural history and outcome in Chinese patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: - a 17-

- year retrospective analysis[J]. *BMC Endocr Disord*, 2016, 16: 12.
4. Bosmanf T, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2010: 1089.
5. 郑桁, 张伟, 王康. 胃肠道神经内分泌肿瘤临床特征及预后分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(24): 1898-1901.
ZHENG Heng, ZHANG Wei, WANG Kang. Clinical features and prognostic analysis of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Control*, 2015, 22(24): 1898-1901.
6. 刘禄, 杨娜, 刘智, 等. 31例胃肠道神经内分泌肿瘤临床病理特征分析[J]. *临床医药实践*, 2018, 27(6): 451-454.
LIU Lu, YANG Na, LIU Zhi, et al. The analysis of clinicopathological features of 31 cases of gastrointestinal neuroendocrine tumor[J]. *Clinical Medicine Practice*, 2018, 27(6): 451-454.
7. 孙文萍, 李梅, 孙贞魁, 等. CT预估老年胃肠道神经内分泌肿瘤病理分级的可行性研究[J]. *老年医学与保健*, 2018, 24(2): 145-148.
SUN Wenping, LI Mei, SUN Zhenkui, et al. CT estimated the pathological grade of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms in the elderly Feasibility study[J]. *Gerontology and Health Care*, 2018, 24(2): 145-148.
8. 郭花, 王海红, 李娜, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜下诊断与治疗[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(9): 1010-1014.
GUO Hua, WANG Haihong, LI Na, et al. Endoscopic diagnosis and treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 23(9): 1010-1014.
9. Feng ST, Luo Y, Chan T, et al. CT evaluation of gastroenteric neuroendocrine tumors: relationship between ct features and the pathologic classification[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(3): W260-W266.
10. 韩冬, 徐迅, 张海龙, 等. CT特征预测胃肠道神经内分泌肿瘤病理及预后[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(6): 566-570.
HAN Dong, XU Xun, ZHANG Hailong, et al. CT characteristics predict the pathology and prognosis of gastrointestinal neuroendocrine tumor[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2017, 33(6): 566-570.
11. 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(10): 927-946.
Expert Committee of Neuroendocrine Oncology, Chinese Society of Clinical Oncology. Expert consensus on gastrointestinal pancreatic neuroendocrine oncology in China(2016)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 21(10): 927-946.
12. 叶郁红, 张声, 王行富, 等. 90例胃肠道神经内分泌肿瘤病理学重新诊断评估[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2012, 41(4): 440-444.
YE Yuhong, ZHANG Sheng, WANG Xingfu, et al. Pathological rediagnosis and evaluation of 90 cases of gastrointestinal neuroendocrine tumor[J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medicaledition)*, 2012, 41(4): 440-444.
13. 周冰, 苏刚, 李斌, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的影像学表现与病理分级[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2019, 25(2): 127-132.
ZHOU Bing, SU Gang, LI Bin, et al. Imaging findings and pathological classification of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms[J]. *Chinese Journal of Integrated Chinese and Western Medicine Surgery*, 2019, 25(2): 127-132.
14. 苏惠, 李娜, 王海红, 等. 167例胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理特征回顾性分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(4): 405-409.
SU Hui, LI Na, WANG Haihong, et al. Endoscopic features and pathological features of 167 cases of gastrointestinal neuroendocrine tumor were retrospectively analyzed[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 28(4): 405-409.
15. Carr JC, Boese EA, Spanheimer PM, et al. Differentiation of small bowel and pancreatic neuroendocrine tumors by gene-expression profiling[J]. *Surgery*, 2012, 152(6): 998-1007.
16. 单汉国, 黄笛鸣, 魏付桥. GIPR与SSTR2在胃肠道神经内分泌肿瘤中的表达[J]. *解剖学研究*, 2015, 37(6): 483-485.
SHAN Hanguo, HUANG Diming, WEI Fuqiao. Expression of GIPR and SSTR2 in gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. *Anatomical Study*, 2015, 37(6): 483-485.
17. Barberis A, SuPert-i Furga G, Vitelli L, et al. Developmental and tissue-specific regulation of a novel transcription factor of the sea urchin[J]. *Genes & Dev*, 1989, 3(5): 663-675.
18. 叶郁红, 张声, 叶建刚, 等. PAX-5、CD117、PDGFRA在胃肠道神经内分泌肿瘤中的表达及意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2014, 23(3): 252-256.
YE Yuhong, ZHANG Sheng, YE Jiangang, et al. Expression and significance of pax-5, CD117 and PDGFRA in gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. *Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2014, 23(3): 252-256.
19. 王文军, 张帆, 何雷, 等. 促泌素在胃肠道神经内分泌肿瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(2): 186-191.
WANG Wenjun, ZHANG Fan, HE Lei, et al. Expression of procretin in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2012, 21(2): 186-191.
20. Ono K, Shiozawa E, Ohike N, et al. Immunohistochemical CD73 expression status in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a retrospective study of 136 patients[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2123-2130.
21. 熊双龙. mTORC1相关蛋白在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达及意义[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
XIONG Shuanglong. Expression and significance of mTORC1 related

- proteins in gastrointestinal neuroendocrine tumor[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2015.
22. Wada R, Yagihashi S. The expression of glucagon-like peptide-1 receptor and dipeptidyl peptidase-IV in neuroendocrine neoplasms of the pancreas and gastrointestinal tract[J]. *Endocr Pathol*, 2014, 25(4): 390-396.
23. Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, et al. INSM1: A novel immunohistochemical and molecular marker for neuroendocrine and neuroepithelial neoplasms[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(4): 579-591.
24. Rooper LM, Sharma R, Li QK, et al. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(11): 1561-1569.
25. Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. INSM1 is a sensitive and specific marker of neuroendocrine differentiation in head and neck tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(5): 665-671.
26. González I, Lu HC, Sninsky J, et al. Insulinoma-associated protein 1 expression in primary and metastatic neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal and pancreaticobiliary tracts[J]. *Histopathology*, 2019, 75(4): 568-577.
27. 高凤婷, 黄文斌. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜表现及病理学特征[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(8): 876-880.
- GAO Fengting, HUANG Wenbin. Endoscopic manifestations and pathological features of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 27(8): 876-880.
28. 吴林林, 胡艳萍, 刘凤阁, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤44例内镜及临床病理学特征分析[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(1): 77-79.
- WU Linlin, HU Yanping, LIU Fengge, et al. Endoscopic and clinicopathological analysis of 44 cases of gastrointestinal neuroendocrine tumor[J]. *Difficult Journal*, 2016, 15(1): 77-79.
29. 何云飞, 罗宴吉, 冯仕庭, 等. 多排螺旋CT和超声内镜诊断胃肠道神经内分泌肿瘤的对比分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2017, 15(7): 107-109.
- HE Yunfei, LUN Yanji, FENG Shiting, et al. Comparative analysis of the diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumor by multi-slice spiral CT and endoscopic ultrasonography[J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2017, 15(7): 107-109.
30. 邓万银, 梁玮, 何利平, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜误诊体会[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(12): 85-89.
- DENG Wanyin, LIANG Wei, HE Liping, et al. Endoscopic misdiagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumor[J]. *Chinese Journal of Endoscopy*, 2016, 22(12): 85-89.
31. 张田, 李飞, 王晶, 等. 胃肠道神经内分泌肿瘤的内镜下诊断与治疗[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(32): 6.
- ZHANG Tian, LI Fei, WANG Jing, et al. Endoscopic diagnosis and treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. *Electronic Journal of Clinical Medicine Literature*, 2019, 6(32): 6.

本文引用: 李妮, 张健康. 胃肠道高分化神经内分泌肿瘤病理诊断研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12): 3292-3297. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.032

Cite this article as: LI Ni, ZHANG Jiankang. Advances in pathologic diagnosis of highly differentiated neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(12): 3292-3297. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.032