

LAPORAN KASUS

Tumor Neuroendokrin Grade II, *Well Differentiated* Pada Ileum Distal Suatu Kasus Jarang

Iftahillah¹, Devianti Loli², Setiawati Yessy³

1. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia;

2. Departemen Patologi Anatomi RSUD DR. Achmad Mochtar, Bukittinggi, Indonesia; 3. Departemen

Patologi Anatomi, RSUP Dr. M Djamil, Padang, Indonesia

Korespondensi: iftahillah ; Email: iftahillah88@gmail.com; No.Hp: 085265356385

Abstrak

Neuroendocrine Tumours (NETs) adalah neoplasma yang dapat mensekresi hormon dengan sindrom klinis yang bervariasi. *Neuroendocrine tumours (NETs)* muncul dari sistem difus sel neuroendokrin yaitu sel dengan gambaran sel saraf dan sel endokrin. Berikut dilaporkan kasus NETs pada seorang pria yang berumur 77 tahun yang datang dengan keluhan nyeri perut yang hilang timbul dengan diagnosis klinik ileus obstruktif parsial *ec suspect adhesive*. Penemuan massa di ileum ini merupakan penemuan insidental saat dilakukan reseksi bedah. Pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran mikroskopik tampak potongan jaringan usus halus (ileum), dibawahnya tampak proliferasi sel-sel tumor yang menginfiltrasi sampai serosa membentuk struktur sarang-sarang, trabekular dan pita-pita. Sel-sel ini dengan inti bulat-oval, kromatin *salt and pepper*, inti ada yang *molding*, sitoplasma eosinofilik, mitosis 5/10 *High Power Field (HPF)*. Tampak invasi sel tumor limfovaskular, infiltrasi perineural, infiltrasi limfoplasmatik dan adanya reaksi desmoplastik. Dilakukan pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) yaitu *Synatophysin*, *Chromogranin* dan Ki-67 dengan hasil pemeriksaan IHK *Chromogranin* dan *Synatophysin* positif difus. Sedangkan pemeriksaan IHK Ki-67 berkisar pada rentang 3-20 % (3,3 %). Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dan IHK diagnosis dapat ditegakkan yaitu *Neuroendocrine tumours (NETs), well differentiated, grade 2*

Kata kunci: NETs; *Synatophysin*; *Chromogranin*; Ki67; ileum distal

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are hormone-secreting neoplasms with variable clinical manifestations. *Neuroendocrine tumors* arise from neuroendocrine cells, a diffuse system of cells with neuronal and endocrine characteristics. This was a reported case of NETs in his 77-year-old man with a clinical diagnose of partial obstructive ileus with suspected adhesions. Finding of this ileal mass was an incidental finding during surgical resection. Microscopic histopathological examination showing a small piece of ileal tissue in mucosal layer, tumor cells proliferate and infiltrate into the serous layer in a nest, trabecular, and ribbon pattern. These cells have a round-oval nucleus, salt and pepper chromatin, molding nucleus, eosinophilic cytoplasm, and mitotic 5/10 high power field (HPF). Lymphatic invasion, perineural invasion, lymphoplasmacytic and fibrotic reaction have been observed. Immunohistochemistry (IHC) examination, *synatophysin*, *chromogranin* were diffusely positive results and Ki-67 test 3-20% (3.3%). Based on histopathological and IHC examination, diagnose was *neuroendocrine tumor (NETs) grade 2, well differentiated*.

Keywords: : NETs; *Synatophysin*; *Chromogranin*; Ki67; ileum distal

PENDAHULUAN

Tumor neuroendokrin pada usus kecil adalah tumor epitelial pada duodenum, jejunum dan ileum dengan diferensiasi neuroendokrin terdiri dari *well differentiated Neuroendocrine Tumour* (NETs) dan *poorly differentiated Neuroendocrine Tumour* (NECs). Tumor neuroendokrin usus halus adalah keganasan usus halus yang paling umum. Lebih dari dua pertiganya terjadi di ileum terminal dengan jarak 60 cm dari katup ileosekal. Insiden NETs yaitu 2 kasus per 100.000 orang dan berkisar 0,5% dari seluruh keganasan. *Neuroendocrine Tumours* jarang ditemukan pada anak-anak dan umumnya sering terjadi pada penderita dengan usia lebih dari 50 tahun. Kejadiannya dua kali lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.¹

Tumor neuroendokrin gastrointestinal mengandung *Chromogranin A*, *Synaptophysin* dan NSE sehingga penanda ini diperlukan untuk menegakkan diagnosis tumor neuroendokrin. Pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 juga diperlukan untuk menilai jumlah mitosis yang berhubungan dengan indeks proliferasi sel.² *World Health Organization* (WHO) mengusulkan klasifikasi baru pada tahun 2017 yang membedakan antara GI yang berdiferensiasi baik (*low grade*, *intermediate* atau *high grade*) dan NEC GI yang berdiferensiasi buruk (*high grade*). Stadium tumor didefinisikan secara numerik, sebagai berikut: tumor *low grade* (G1) memiliki tingkat mitosis dari 0 hingga 1 per 10 HPF atau indeks Ki-67 dari 0% hingga 2%, tumor *intermediate* (G2) memiliki tingkat mitosis dari 2 hingga 20 per 10 HPF atau indeks Ki-67 dari 3% hingga 20% dan tumor *high grade* (G3)

memiliki tingkat mitosis >20 per 10 HPF atau indeks Ki-67 >20%.³

Tumor neuroendokrin memiliki tantangan tersendiri dalam penanganannya di lapangan. Selain karena sifat biologisnya, yang cenderung belum banyak dikenali oleh para dokter dibanding tumor jenis lain di saluran cerna seperti adenokarsinoma, tumor ini juga sering kali tidak menimbulkan gejala yang khas sehingga sering salah didiagnosis secara klinis. Insiden kasusnya yang jarang dan memiliki gambaran morfologi yang beragam serta diperlukan pemeriksaan tambahan yaitu pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) dalam penegakan diagnosis. Pemeriksaan imunohistokimia dapat dilakukan pada sebagian besar NETs yang berdiferensiasi baik, yang umumnya mengekspresikan satu atau lebih penanda neuroendokrin.⁴

Antibodi penanda yang digunakan untuk menegakkan diagnosis dibedakan menjadi antibodi lini pertama (*Chromogranin A* dan *Synaptophysin*) dan antibodi lini kedua (CD56, CD57, NSE). Diagnosis NETs ditegakkan jika pulsan menunjukkan hasil positif pada dua dari tiga antibodi penanda yang digunakan. Penanda yang digunakan untuk menilai prognosis tumor adalah Ki-67, yaitu penanda yang sekaligus digunakan dalam penentuan grading tumor.⁴

Pengobatan pada tumor neuroendokrin usus kecil ini adalah salah satunya dengan pendekatan bedah yaitu dengan reseksi parsial atau multipel dengan limfadenektomi. Bedah eksisi lesi primer sering diperlukan untuk mencegah obstruksi, reseksi (*debulking*) penyakit metastasis dapat meredakan gejala sindrom karsinoid tetapi seringkali hanya sementara. Potensi metastasis berkorelasi dengan ukuran tumor, bahkan neoplasma subsentimeter dapat bermetastasis.⁵

LAPORAN KASUS

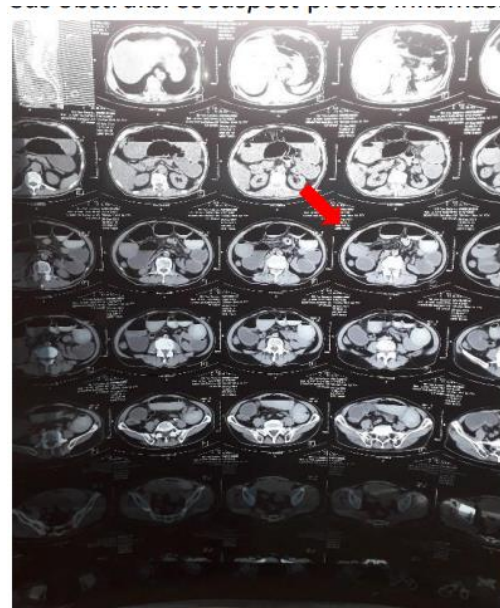
Penelitian yang dilakukan bersifat deskriptif observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel penelitian ini ialah pasien yang didiagnosis TB Paru dengan suara serak dan yang memiliki hasil pemeriksaan FOL di RSUP Dr. M. Djamil Padang/ Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel yang dipilih pada penelitian ini sebesar 35 orang. Data yang diperoleh diolah dan dikelompokkan secara manual dan komputerisasi dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan diagram batang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seorang pasien datang ke IGD RSUP Dr.M.Djamil Padang dengan keluhan utama nyeri perut yang hilang timbul sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Riwayat penyakit pasien saat di Instalasi Gawat Darurat (IGD) berupa nyeri perut yang hilang timbul sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, nyeri dirasakan di perut sebelah kiri yang menjalar ke semua area perut, disertai mual-muntah setiap kali makan dan minum, frekuensi > 3x/hari, warna kuning. Keluhan ini juga berhubungan dengan perubahan kebiasaan buang air besar (berupa diare dan diselingi konstipasi) dengan nafsu makan yang menurun yang sudah dikeluhkan sejak 3 bulan ini dan semakin memberat dalam 1 minggu terakhir. Berat badan menurun drastis dalam 6 bulan sebanyak 15 kg. Pasien telah dilakukan tindakan laparotomi 7 bulan yang lalu atas indikasi kolelitiasis dan kolesistitis Tidak ada riwayat diare berdarah dan berlendir, BAB seperti pita (-), gangguan buang air kecil (-), tidak ada riwayat demam, ikterus dan perdarahan gastrointestinal.

Dari riwayat penyakit dahulu pasien, tidak ada riwayat tumor dalam

keluarga, tidak ada riwayat diabetes melitus, tidak ada riwayat hipertensi. Satu bulan yang lalu dilakukan pemeriksaan penunjang kolonoskopi dengan kesimpulan kolitis dan pemeriksaan esofagoduodenoskopi dengan kesan ulkus peptikum. Kemudian dilakukan pemeriksaan CT scan abdomen dengan kontras tampak pelebaran usus kecil disertai penebalan mukosa usus dengan kesan gambaran ileus obstruksi *ec suspect* proses inflamasi dan *fatty liver* (gambar 1).

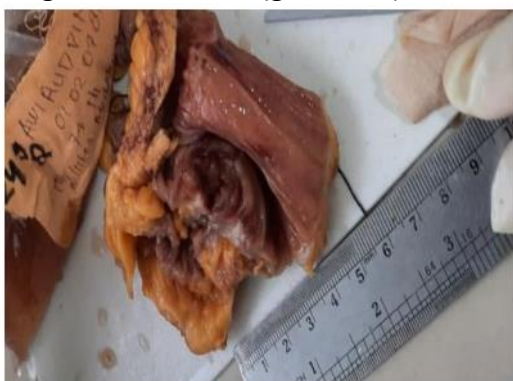


Gambar 1. CT Scan abdomen dengan kontras tampak pelebaran *small bowel* dan penebalan mukosa *bowel*, hepar, *gall bladder*, ginjal kanan, ginjal kiri, pankreas, lien, aorta dan KGB dalam batas normal. Kesan : ileus obstruktif *ec suspect* proses inflamasi

Pemeriksaan status lokalis regio abdomen tampak sangat distensi, nyeri tekan periumbilikal, pada perkusi timpani dan bising usus meningkat. Pada saat operasi ditemukan pelebaran jejunum dan ileum, tampak tumor di ileum 70 cm dari *ileosaecal valve* dan *adhesive* intestinal di ileum dan sigmoid dan dilakukan tindakan reseksi ileum 70 cm dari *ileosaecal valve*

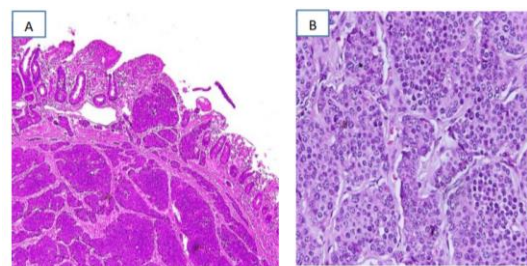
dan dilanjutkan ileostomi. Tidak ditemukan metastasis hati, omentum/ mesenterika/ pelvis atau limfadenopati abdomen.

Jaringan diterima di laboratorium Patologi Anatomi dengan pemeriksaan makroskopik tampak potongan jaringan usus, putih kecoklatan, berlemak, kenyal padat ukuran 9x6x2 cm, penampang tampak tumor tumbuh polipoid diameter 2 cm, putih, padat/kenyal, sepertinya sudah menginfiltrasi serosa (gambar 2).

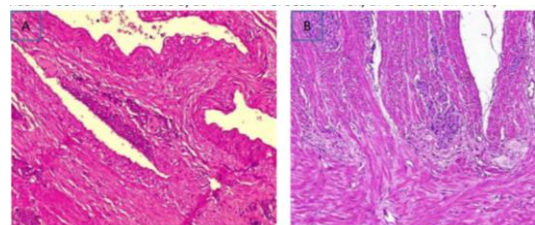


Gambar 2. Pemeriksaan makroskopik. Tampak potongan jaringan usus, putih kecoklatan, berlemak, kenyal padat ukuran 9x6x2 cm, penampang tampak tumor tumbuh polipoid diameter 2 cm, putih, padat/kenyal, rugae sebagian licin.

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran mikroskopik tampak potongan jaringan ileum lapisan mukosa sampai serosa. Pada lapisan mukosa terdapat proliferasi sel-sel tumor yang tumbuh infiltratif sampai ke lapisan serosa dengan pola sarang-sarang, trabekular, insular. Sel-sel ini dengan inti bulat-oval, kromatin *salt and pepper*, inti ada yang *molding*, sitoplasma eosinofilik, mitosis 5/10 *High Power Field* (HPF). Tampak invasi sel tumor limfovaskular, invasi perineural, infiltrasi limfoplasmatik dan adanya reaksi desmoplastik (gambar 3 dan gambar 4).

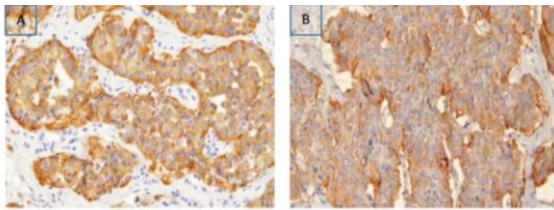


Gambar 3. Mikroskopik sediaan histopatologi (pewarnaan HE): tampak potongan jaringan usus dengan permukaan mukosa dilapisi epitel kolumnar bersel goblet mengandung proliferasi sel-sel dengan inti bulat-oval, kromatin *salt and pepper*, inti ada yang *molding*, sitoplasma eosinofilik, mitosis 5/10 HPF. A. Perbesaran 40x, B. Perbesaran 100x

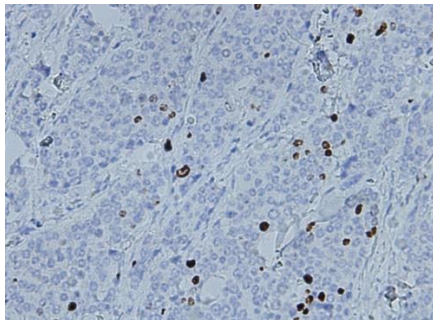


Gambar 4: A. Tampak invasi sel tumor pada limfovaskular, B. Invasi perineural (+). Perbesaran 200x.

Dari gambaran mikroskopik diatas dapat disimpulkan kasus ini dengan diagnosis *neuroendocrine tumours grade 2* pada ileum distal dengan batas sayatan bebas tumor, ICD O: 8140/3. Kemudian dilakukan pemeriksaan IHC yaitu *Synatophysin*, *Chromogranin* dan Ki-67. Didapatkan hasil pemeriksaan IHC *Chromogranin* dan *Synatofisin* positif difus (gambar 5). Sedangkan pemeriksaan IHC Ki-67 berkisar pada rentang 3-20 % (3,3 %) (gambar 6). Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dan IHC diagnosis dapat ditegakkan yaitu *Neuroendocrine tumours (NETs), well differentiated, grade 2*.



Gambar 5. Positif difus pada pulasan *chromogranin A* dan *synatophisin* dengan intensitas kuat.



Gambar 6. Imunohistokimia Ki67, didapatkan indeks proliferasi 3,3 %, perbesaran 400x)

Dilakukan *follow up* pada pasien setelah 1 bulan kemudian. Pasien dilakukan pemeriksaan *Positron Emission Tomography* (PET) Scan untuk evaluasi keadaan paska pembedahan dengan hasil tidak ditemukan keganasan pada organ lain / metastasis pada KGB.

Telah dilaporkan kasus seorang laki-laki berusia 77 tahun yang didiagnosis dengan tumor neuroendokrin grade 2 pada ileum distal. Pada literatur disebutkan bahwa angka kejadian lebih dari dua pertiganya terjadi di ileum terminal dalam jarak 60 cm dari katup ileosekal. Insiden laki-laki 2x lebih banyak dari perempuan dengan puncak usia pada dekade ke-6 dan ke-7.¹

Tumor neuroendokrin berkembang perlahan dan tetap diam secara klinis di sebagian besar kasus. Sementara banyak GI NET lainnya ditemukan secara kebetulan pada endoskopi, karena ukurannya yang kecil dan kurangnya gejala spesifik, NET usus kecil dapat muncul

dengan gejala hormonal atau non hormonal. Gejala non hormonal sebagian besar sekunder akibat obstruksi mekanis parsial dari usus kecil dengan gejala seperti nyeri perut yang tidak jelas, anoreksia, penurunan berat badan, kelelahan dan kadang-kadang massa perut yang teraba adalah gejala nonhormonal lain yang mungkin ada.⁶

Manifestasi hormonal tumor neuroendokrin dikelompokkan dalam istilah "sindrom karsinoid" dan terjadi karena sekresi serotonin, bradikinin, dan prostaglandin. Sindrom ini terjadi ketika zat ini memasuki sirkulasi sistemik dengan gejala karsinoid klasik yaitu diare, flushing dan fibrosis/kerusakan jantung kanan, kemungkinan besar karena bahkan tumor kecil memiliki kecenderungan lebih kuat untuk bermetastasis ke kelenjar getah bening lokal dan ke hati, dibandingkan dengan GI NET lainnya. Dengan tidak adanya metastasis hati, serotonin mengalami degradasi di hati menjadi zat non aktif sehingga manifestasi sindrom karsinoid tidak terjadi.^{5,6}

Pasien mempunyai gejala ileus obstruksi parsial. Menurut Yasin dan basindawah *et all* yang juga melaporkan kasus neuroendokrin grade 2 yang terjadi pada laki-laki berusia 75 tahun dan 23 tahun dengan disertai ileus obstruksi. Mengenai patofisiologinya, obstruksi usus dapat disebabkan oleh fibrosis peritumoral atau invasi tumor ke mesenterium yang dapat menyebabkan usus tertekuk atau sekunder dari reaksi desmoplastik dengan massa jaringan parut yang dapat menyebabkan efek iskemik.^{7,8}

Di negara-negara tropis, obstruksi usus halus biasanya berhubungan dengan perlengketan usus pada pasien yang sebelumnya dioperasi atau hernia strangulata atau tuberkulosis di daerah ileocecal. Intususepsi dan divertikulitis

Meckel juga merupakan penyebab lain meskipun jarang. Tumor usus kecil sangat jarang sebagai penyebab obstruksi usus. Dalam kasus ini, pasien 7 bulan yang lalu sudah menjalani laparotomi atas indikasi kolelitiasis dan kolesistitis.⁹

Foto rontgen polos abdomen adalah modalitas skrining awal tetapi biasanya tidak spesifik. Pemeriksaan barium (pemeriksaan lanjutan) dapat menunjukkan defek pengisian intramural atau intraluminal pada ileum yang distensi. Ini juga dapat menunjukkan pembentukan striktur, penebalan dinding. Ultrasonografi dapat mengungkapkan penebalan dinding, metastasis kelenjar getah bening atau metastasis hati. Tapi semua temuan ini terlalu non spesifik untuk menegakkan diagnosis. Namun CT scan dengan kontras mungkin terbukti sangat membantu dalam mendiagnosis kasus ini karena juga dapat melihat limfadenopati dan metastasis hati. Skintigrafi reseptor somatostatin dengan Octreotide, pentetrotide dan Iodine 123 meta iodobenzylguanidine adalah teknik yang sensitif dan non-invasif untuk pencitraan tumor ini dan penyebaran metastasisnya.¹⁰

Pendekatan manajemen utama dalam kasus ini adalah reseksi bedah dari lesi primer dan merupakan satu satunya pilihan kuratif. Obat-obatan seperti analog somatostatin juga dapat digunakan untuk manajemen gejala pasien dengan gejala hormonal. Ini juga diyakini menstabilkan pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, digunakan sebagai pengobatan lini pertama pada tumor yang fungsional dan tidak dapat dioperasi.⁴

Spesimen histopatologi khas menunjukkan pola sel homogen bersarang, trabekula / pita-pita dengan sitoplasma yang cukup dan inti menunjukkan pola kromatin *salt* dan *pepper* di bawah mikroskop.¹⁰ Menurut

klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) 2017, NET yang berdiferensiasi baik dibagi lagi menjadi tumor G1, G2, G3 (NETs) dan karsinoma neuroendokrin yang berdiferensiasi buruk (NECs). Klasifikasi WHO 2017 membagi NET menjadi: tumor *grade* (G1) menunjukkan indeks Ki-67 kurang dari 2%, atau aktivitas mitosis < 3% per 10 HPF. Tumor *intermediate* (G2) memiliki indeks Ki-67 dari 3% - 20% atau aktivitas mitosis 2-20 per 10 HPF dan *high grade* (G3) memiliki indeks Ki-67 lebih besar dari 20% atau tingkat mitosis lebih besar dari 20 per HPF.³

Laju mitosis harus didasarkan pada penghitungan 50 HPF (40x objektif) di area aktivitas mitosis tertinggi dan dilaporkan sebagai jumlah mitosis per 10 HPF. Indeks mitosis harus dihitung dengan menghitung setidaknya 500 dan lebih disukai 2000 sel. Telah direkomendasikan bahwa 500 sampai 2000 sel tumor dihitung untuk menentukan indeks Ki-67. *Grade* yang ditetapkan berdasarkan indeks Ki-67 mungkin lebih tinggi dari yang berdasarkan hitungan mitosis. Jadi, melaporkan nilai yang lebih tinggi dengan salah satu metode lebih disukai jika keduanya dilakukan. G1, G2 dan G3 adalah tumor yang berdiferensiasi baik dengan kepositifan *chromogranin/synaptophysin* difus. Ditemukan bahwa aktivitas proliferasi, yang mencakup aktivitas mitosis dan indeks proliferasi Ki67, merupakan indikator prognostik yang berguna yang berkorelasi dengan gambaran lain seperti ukuran tumor, invasi, dan metastasis. Miller HC *et al* dalam review dari 161 pasien dengan tumor neuroendokrin menemukan bahwa 46,1% dari G1, 77,8% G2 dan 100% memiliki tumor yang bermetastasis.^{11,12}

Sedangkan pada pemeriksaan untuk stadium TNM, pada kasus ini sel tumor sudah menembus hingga ke lapisan

serosa, KGB dan metastasis tidak bisa dinilai sehingga T3NxMx.³ Dapat disimpulkan diagnosis pada pasien adalah tumor neuroendokrin *grade* 2 bediferensiasi baik T3NxMx, pada ileum distal dengan batas sayatan bebas tumor.

SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus tumor neuroendokrin *grade* 2 di ileum distal pada seorang laki-laki yang berusia 77 tahun melalui pemeriksaan histopatologi dengan temuan proliferasi sel-sel dengan inti bulat-oval, kromatin *salt* dan *pepper*, inti ada yang *molding*, sitoplasma eosinofilik, mitosis 5/10 HPF. Sel-sel ini tumbuh infiltratif membentuk sarang-sarang dan struktur pita-pita diantara stroma jaringan ikat yang desmoplastik hingga kelapisan serosa. Dilakukan pemeriksaan lanjutan pemeriksaan tambahan imunohistokimia dengan penanda marker *synatophysin* dan *chromogranin* A terpulas positif difus serta pemeriksaan Ki-67 dengan hasil 3,3%.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
2. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms : Dichotomy , Origin and. 2017:324-330.
3. Nagtegaal ID, Odze RD KD. *The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* fifth.; 2020.
4. IAPI. *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor (GEPNET): Perspektif Penegakan Diagnosis Patologi Anatomi.* Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia; 2019.
5. Bednarczyk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix-management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):223-236.
6. Gupta DA. Neuroendocrine Tumour of the Ileum Presenting As Intestinal Obstruction in a 23 yr Old Female: A Case Report and Literature Review. *J Med Sci Clin Res.* 2017;05(02):17387-17392.
7. Basendowah MH, Ashour MA, Hassan AY, Alshaynawi S, Alyazidi LK. Multiple Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Findings of Intestinal Obstruction.

Tumor neuroendokrin adalah tumor yang jarang pada saluran gastrointestinal. Kebanyakan dari tumor memiliki perjalanan yang lambat tetapi bisa juga muncul dengan gejala obstruktif, nyeri perut yang tidak jelas, anoreksia dan gejala sindrom karsinoid. Prognosis dapat ditingkatkan dengan diagnosis dini dan pembedahan pada stadium awal biasanya bersifat kuratif. Diagnosis yang terlambat dihubungkan dengan prognosis yang buruk. Tumor neuroendokrin ini harus selalu dipikirkan sebagai diagnosis banding pada pasien dengan gejala non-spesifik dari obstruksi usus parsial.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

- Cureus*. 2021;13(9):1-7.
8. Yasin NA, Ibrahim MD IA. Small Bowel Obstruction Caused by Carcinoid Tumor in Ileum. *J Cancer Sci Clin Ther*. 2021;05(01).
 9. Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, Thandra KC. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention. *Med Sci*. 2019;7(3):46.
 10. Greenson, Joel K, Lauwers gregory et al. *Diagnostic Pathology Gastrointestinal*. second edi. Elsevier
 11. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-138.
 12. Eto K, Yoshida N, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba H. Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(6):652-659.