

肝脏原发性神经内分泌肿瘤的研究现状

李晓琼, 张华, 李健丁

■背景资料

肝脏原发性神经内分泌肿瘤是一类原发于肝脏的神经内分泌肿瘤, 他的起源尚有争议, 目前有3种假设, 分别是起源于肝内胆管上皮弥漫散的神内细胞、肝内异位的胰腺及肾上腺组织以及肝内单一的恶性肿瘤肝细胞的分化。

李晓琼, 张华, 李健丁, 山西医科大学第一医院CT室 山西省太原市 030001

李晓琼, 主要从事影像医学与核医学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由李晓琼完成; 李健丁与张华审校。

通讯作者: 李健丁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院CT室。

cjr.lijianding@vip.163.com

收稿日期: 2013-01-21 修回日期: 2013-02-06

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Advances in research of primary hepatic neuroendocrine tumors

Xiao-Qiong Li, Hua Zhang, Jian-Ding Li

Xiao-Qiong Li, Hua Zhang, Jian-Ding Li, CT Room, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Ding Li, Professor, Chief Physician, CT Room, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jianfang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cjr.lijianding@vip.163.com

Received: 2013-01-21 Revised: 2013-02-06

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

Neuroendocrine tumors are a kind of tumor derived from the neuroendocrine system. Hepatic neuroendocrine tumors are uncommon, and primary hepatic neuroendocrine tumors are even rarer. The clinical symptoms and imaging findings of primary hepatic neuroendocrine tumors are often unspecific. In addition, due to the homology among neuroendocrine tumors, primary hepatic neuroendocrine tumors have no specific pathological changes or serum specific markers compared with neuroendocrine tumor liver metastases. The diagnosis of primary hepatic neuroendocrine tumors relies on combining with a wide range of examinations and ruling out extrahepatic neuroendocrine tumors. Currently, surgery is the main treatment for primary hepatic neuroendocrine tumors. In this article, we review the clinical symptoms, classification, serological and radiographic features, and treatment of primary hepatic neuroendocrine tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Neuroendocrine tumors; Histological classification; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Functional imaging

Li XQ, Zhang H, Li JD. Advances in research of primary hepatic neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 984-989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.984>

摘要

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)是来源于神经内分泌系统的一种肿瘤, 肝脏的此类肿瘤在临床上比较少见, 原发性的肝脏神经内分泌肿瘤更为少见, 临床症状及影像学检查上缺乏特异性, 而又由于NET具有同源性, 所以它与肝脏转移性的NET在病理学及血清特异标志物的检测方面也缺乏特异性。因此必须结合多方面的检查手段, 排除有肝外原发灶的存在才能诊断, 目前对于肝脏原发性NET主要的治疗手段是手术治疗。现从临床症状、分类、血清学及影像学检查及治疗方面对其进行综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 神经内分泌肿瘤; 组织学分类; 体层摄影术; 磁共振成像; 功能成像

核心提示: 肝脏原发性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor)是一种极为罕见且恶性程度很高的肿瘤, 以往其报道较少, 因为其临床症状、影像学表现等都缺乏特异性, 在临床工作中容易将其忽视。

李晓琼, 张华, 李健丁. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的研究现状. *世界华人消化杂志* 2013; 21(11): 984-989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.984>

0 引言

19世纪病理学家Oberndorfer最早对神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)进行描述, 随着对其了解的不断深入, 现今已成为病理学等学科的研究热点。肝脏原发性神经内分泌肿瘤

■同行评议者

卢晓梅, 教授, 新疆医科大学第一附属医院医学研究中心; 倪润洲, 教授, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

(primary hepatic neuroendocrine tumor, PHNEN) 是原发于肝脏的此类肿瘤, 极为罕见, 他的临床症状、影像学表现等均缺乏特异性, 且以往文献报道少见, 现就其诊断及治疗进行综述。

1 神经内分泌肿瘤概述

人体除了垂体、肾上腺、甲状腺等各大内分泌腺体外, 还存在着广泛的、弥散于各组织器官的神经内分泌细胞, 称为弥散神经内分泌系统 (diffuse neuroendocrine system, DNES), 他们具有胺前体摄取和脱羧能力。NET是起源于此系统的肿瘤, 可发生在身体的各个部位, 发病高峰在50-70岁。随着对疾病的研究不断深入, 检查手段的不断进步, 他的发病率在不断提高, 现在多数研究者已不认为其是一种罕见病^[1]。

NET最早的研究要追溯到19世纪病理学家Oberndorfer掀起的关于胃肠胰神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP NET) 的讨论, 随着对这种疾病认识的不断加深, 直到2000年WHO才将其正式命名为“神经内分泌肿瘤”^[2]。

该肿瘤依据其有无分泌功能分为两类: 一类是功能性神经内分泌肿瘤, 另一类是无功能性的神经内分泌肿瘤。前者根据分泌的物质不同而引发相应的症状分为两类: (1)类癌综合征, 由于大量的生物胺释放会出现持续性的皮肤潮红, 伴或不伴有支气管痉挛、心动过速和血压升高, 严重者会累及心脏, 影响发病率与死亡率^[3,4]。有类癌综合征的患者因为其临床症状很重, 所以生活质量往往很低; (2)一些特殊激素分泌所引发的症状, 例如Zollinger-Ellison综合征(胃泌素瘤)、神经性低血糖症(胰岛素瘤)、坏死性游走性红斑伴有贫血以及血小板减少(胰高血糖素瘤)。

2 肝脏原发性神经内分泌肿瘤

PHNEN极为罕见, 回顾以往文献, 报道的此类肿瘤也不过100例。现在对PHNEN的起源尚不明确, 但一般认为其起源于肝毛细胞胆管内的神经内分泌细胞或异位的胰腺及肾上腺。

2.1 组织病理学特征 肝脏神经内分泌肿瘤组织可呈小梁状、带状、实性瘤巢、腺泡状、管状; 肿瘤细胞较小, 胞质少, 细胞核呈圆形或卵圆形, 核质比例大, 核染色深, 核分裂象多见, Ki-67指数明显增高; 病灶内可见神经内分泌颗粒; 免疫组织化学嗜铬粒蛋白(CgA)、神经特异性烯醇(NSE)、Syn呈阳性。

表 1 2000年WHO神经内分泌肿瘤分类标准

WHO分级	标准
WHO1	高分化神经内分泌肿瘤
WHO2	高分化神经内分泌癌
WHO3	低分化神经内分泌癌, 外分泌、内分泌混合肿瘤, 类肿瘤样病变

2.2 流行病学表现 肝脏原发性的神经内分泌肿瘤的发病率很低, 仅仅占有原发性肝脏肿瘤的0.46%^[5], 占全身神经内分泌肿瘤的0.8%-4.0%^[6,7]。此病常见于成年女性, 男女比例为58.5%:41.5%, 平均年龄>40岁^[8], 据报道肝右叶比肝左叶更易发生, 左右叶均有者也可见。

2.3 分类 过去一般将PHNEN分为类癌和神经内分泌癌两种^[9], 但是这种分类方法的局限性比较大, 很难找到二者一个明确的界限。2000年WHO将全身的神神经内分泌肿瘤分为3级^[10](表1), 然而这种分类方法对于临床的治疗有一定的局限性, 2007欧洲神经内分泌肿瘤协会又将TNM分期引入其中, 按Ki-67(MIB1)指数将其分为3级^[11,12](表2), 但是WHO系统主要强调的是肿瘤细胞和其相应的非肿瘤细胞的类似性, 而ENETS分级系统则是强调肿瘤固有的生物学恶性程度, 两种分类方法均有一定的局限性。目前还没有一种比较准确的专门针对PHNEN的分类方法。于是有文献提出可以借鉴2010年WHO对于胃肠胰神经内分泌肿瘤的分类^[13], 这种分类方式的核心观点是肿瘤都具有潜在恶性, 而其发生转移的概率不同, 他涉及了肿瘤的分化程度、增殖性等基本标准, 还加入了肿瘤的体积、累及范围和对血管的侵袭性的TNM分期, 将其分为5级^[14,15](表3)。该文献指出核型为3级的恶性程度很高, 所以其组织分化程度对预后的意义很大。

2.4 临床症状 就临床症状来说, PHNEN不同于其他部位的此类肿瘤, 一般无类癌综合征的表现, 往往是因为肿瘤生长的过大出现腹痛、压迫胆管出现梗阻性黄疸或是发生转移而出现相应的症状来就诊。

2.5 血清特征标志物的检测 对于血清特征性标志物的检测是诊断神经内分泌肿瘤的一个有效的方法, 主要有CgA、5-羟基吲哚-3-乙酸、NSE等。其中CgA是由肾上腺髓质的神经内分泌细胞分泌的, 并且在有功能及无功能的神经内分泌肿瘤患者的血清中均能检测到, 而且其与肿瘤的大小有很好的相关性, 现今研究表明血清中

■ 研发前沿

近几年对神经内分泌肿瘤治疗的研究集中在靶向治疗, 用靶向药物mTOR抑制剂或多靶点酪氨酸激酶抑制剂治疗胰腺进展期神经内分泌肿瘤取得了显著疗效, 但是应用于肝脏原发性神经内分泌肿瘤还有待进一步研究。

■相关报道

Yang等对混合有神经内分泌肿瘤及肝细胞癌成分的肿瘤进行研究,发现肝细胞癌成分有被神经内分泌肿瘤成分所替代的趋势,推测肝脏原发性神经内分泌肿瘤的恶性程度高于肝细胞癌,并就其起源更倾向于神经内分泌肿瘤来源肝细胞癌分化某些环节。

表 2 2007年神经内分泌肿瘤ENETS指南分级标准

级别	分级标准
G1(低级别)	<2个核分裂象/10 HP和/或Ki-67指数<2%
G1(中等级别)	2-10个核分裂象/10 HP和/或Ki-67指数3%-20%
G1(高级别)	≥21个核分裂象/10 HP和/或Ki-67指数>20%

表 3 2010年胃肠胰神经内分泌肿瘤WHO分类

分类	标准
神经内分泌肿瘤(包括类癌), 低度恶性(G1)	核分裂象<2个/10 HPF, Ki-67增殖指数 < 3%
神经内分泌肿瘤, 中度恶性(G2)	核分裂象为2-20个/10 HPF, 或Ki-67增殖指数为3%-20%
小细胞或大细胞神经内分泌癌高度恶性(G3)	核分裂象>20个/10 HPF, 或Ki-67增殖指数 > 20%
混合腺神经内分泌癌	同时含有腺管样上皮和神经内分泌细胞, 两组成分均具恶性潜能, 每一组成分至少要超过30%
增生性和瘤前病变	

CgA的水平应该做为检测的首选方法^[16], 因为他的敏感性比其他指标都要高, 而且可用于此类肿瘤的术后监测^[17]. 5-羟基吲哚-3-乙酸对88%产生5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的神经内分泌肿瘤有特异性, 而且此指标升高也与不良的预后相关^[18], 但是若使用富含色氨酸的食物(香蕉、梨、茄子等)也可使其升高。

2.6 影像学检查 影像学检查对于肝脏的神经内分泌瘤没有很大的优势, 因为其没有特异的影像学表现, 他可以提供给我们的信息是肿瘤发生的部位, 帮助我们寻找原发的病灶, 目前应用于此病的检查手段有超声(ultrasound, US)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance, MR)及功能成像。

2.6.1 US: US检查适用于肝脏这样的实质性器官, 快速、安全、无创, 可以反复操作, 普通的二维超声可以大概显示肿瘤的位置以及邻近组织结构的关系, 而多普勒超声可明显增强血液的回声信号强度, 能明显的区分正常组织和病变组织血流供给及实质性病变的血管分布, 反映正常组织和病变组织的血流灌注^[19,20], 可以做为此类疾病的初步筛查。

2.6.2 多层螺旋CT: 近十年来, MDCT的发展大大提高了CT影像的空间分辨力和时间分辨力, 可行腹部多期增强扫描, 空间分辨力已达数毫米。其优势在于扫描范围广, 一次扫描可以得到多个器官部位的信息。通过注入造影剂, 可以了解病灶的血供, 得出病灶特征性的表现。多种重建方式可以得到病变多方面的信息。尽管肝脏神

经内分泌肿瘤的CT表现缺乏特异性, 但是还是有研究总结了一些支持这种疾病的征象: (1)肝脏巨大囊实性肿块, 直径多>5 cm, 内为液化坏死灶, 有时可见钙化, 增强扫描强化程度不明显, 但呈持续强化, 中心坏死区不强化; (2)一个大病灶, 周围环绕着多发的子灶, 增强扫描后轻中度强化^[21]; (3)肝内多发大小不等类圆形低密度影, 肿瘤内可见粗细不均分隔, 增强后肿瘤内低密度不强化, 分隔持续强化。此外, 还有一些肿瘤的间接征象, 例如肿瘤生长过大可压迫邻近结构, 压迫肝内胆管可出现胆系的扩张, 压迫邻近的血管可于增强扫描时见到血供异常的表现等; 如若有癌栓形成, 可出现相应引流血管的充盈缺损。多层螺旋CT的优势还在于他的检查范围广, 可以在最经济、最快的情况下发现是否出现肝外组织的转移。

2.6.3 MR: MR的组织分辨率要高于其他几种方法, 而且其无辐射, 螯合物对比剂的肾毒性和过敏反应大大低于CT的离子型碘剂, 其T1WI脂肪抑制序列有利于肝脏的低信号病灶的检出, 而且对于小病灶要优于CT。支持肝脏神经内分泌肿瘤的MR表现有: 肝脏巨大肿块, 肿块呈分叶状, T1WI为低信号及混杂等低信号, T2WI为略高信号及混杂高信号, 内可见类囊性的高信号; DWI呈明显高信号; 增强后病灶由边缘至中心逐渐强化, 呈轻中度强化, 病灶内见未强化区; 远端胆管可扩张^[22]。

2.6.4 功能成像: 功能成像现今有几种方法: (1)因为神经内分泌肿瘤患者的生长抑素在肿瘤

细胞表面过度表达, 我们可以注射标记的放射性生长抑素类似物(例如 ^{111}In -DTPA、 ^{111}In -奥曲肽)(sstr2和sstr5)而使肿瘤成像, 即SRS. 另一种是使用 ^{131}I -MIBG, 他可以通过去甲肾上腺素转运蛋白进入肿瘤细胞内, 并且储存于神经内分泌颗粒中, 从而可以对肿瘤显影, 对于不能手术或是出现转移的患者也比较适用, 可同时进行针对性放疗, 但是此种方法目前使用的比较少, 主要还是第一种方法; (2) ^{68}Ga 标记的PET图像虽然现在仅仅处于实验阶段, 但是在不久的将来会很快取代SRS技术, 因为他有更高的灵敏度, 并且易于操作. ^{68}Ga 由放射性核素发生装置产生, 并且与DOTA螯合成一个稳定的生长抑素类似物. ^{68}Ga -DOTATOC和 ^{68}Ga -DOTATATE的图像质量很高, 图像空间分辨率也很高. 有研究表明, ^{68}Ga 标记的生长抑素类似物的PET与 ^{111}In -DTPA、 ^{111}In -奥曲肽相比灵敏度和特异度都很高^[23]; (3) ^{18}F -FDG PET并不常规用于神经内分泌肿瘤的显像, 因为这些肿瘤生长缓慢, 而且与其他恶性肿瘤相比, 神经内分泌肿瘤糖酵解速度缓慢, 因此会导致FDG-PET的敏感性降低, 然而, 有新的研究表明, FDG-PET对于死亡风险的预测有很重大的意义, 预后价值超过了传统标记、CgA和肝转移^[24].

3 鉴别诊断

3.1 肝脏内转移性的神经内分泌肿瘤 发生在肝脏内的神经内分泌肿瘤实际上大多都为转移性的, 以胰腺及胃肠道的神经内分泌肿瘤的转移最为多见. 对于其他部位的神经内分泌肿瘤来说, 其中最主要的一个提示预后的指标就是肝转移^[1,25,26].

如果有肝转移的患者出现特异的症状, 如Zollinger-Ellison综合征、神经性低血糖症等, 那么我们很容易诊断出发生在肝脏内的病灶是转移灶, 但事实上发生转移的大多是一些无功能性的肿瘤, 因此其临床症状依旧不典型, 与原发性的神经内分泌肿瘤相似, 大多是由于肝脏内肿瘤生长过大而引发的一系列症状.

因为神经内分泌肿瘤的同源性, 他们的病理及血清学检查也没有很大差异, 但是杨晓鸥等^[27]研究显示, NET发生转移的患者其血浆中CgA浓度高于非转移的患者, 故此项指标可对肿瘤是原发还是转移进行鉴别. 此外还有一些特异性的肿瘤标记物例如: 胰岛素(胰岛素瘤)、生长抑素(生长抑素瘤)、5-羟色胺和其代谢物、5-HIAA(小

肠类癌)等, 在确定肝内的病灶为转移性病灶时, 这些标志物可以提示原发灶的位置.

在影像学检查方面原发病灶和转移的表现都十分相似, 对于肝脏转移的神经内分泌肿瘤的主要价值在于检出肝内的转移灶, 并寻找肝外的原发病灶. 对于肝脏内转移病灶, MR有一定的优势, 他的组织分辨率高, 可检查较小的病灶, 有一项研究对MR的几种序列进行对比, 分别是T2WI的快速自旋回波序列、T2加权的单发快速回波序列、不增强的T1WI、肝动脉期的T1WI以及肝静脉期的T1WI, 得出的结论是对于转移性的肝脏神经内分泌肿瘤, 检出病灶最多的是肝动脉期的T1WI, 有70%的病灶被检出, 其中有部分病灶仅在这个序列才能显影^[28]. 而对于寻找原发灶来说CT以他扫描范围广的优势可以在短时期内找到肝外的原发灶.

总之, 对肝脏原发性和转移性神经内分泌肿瘤的鉴别很难有确定的标准, 因此进行全面仔细的术前检查、术中探查及术后长期随访对于发现肝外微小原发病灶是非常必要的. 因此国外文献认为对于肝脏原发神经内分泌肿瘤的诊断应包括术前、术中、术后3个连续阶段, 缺一不可.

3.2 肝细胞肝癌 肝细胞肝癌是肝内最多见的原发性恶性肿瘤, 有文献在研究一种罕见的兼有神经内分泌肿瘤组织和肝细胞癌组织的肿瘤时提到, 神经内分泌肿瘤组织的Ki-67指数大大超过肝细胞癌组织的, 并且在这种肿瘤发展的进程中, 有肝细胞癌组织逐渐被神经内分泌肿瘤组织取代的趋势, 所以推测PHNEN的恶性度要高于肝细胞癌^[29].

肝细胞癌一般都有明确的肝病病史(乙型肝炎、肝硬化), 而且肿瘤标志物AFP是其确诊的重要指标之一; 影像学方面, 因为他是主要由肝动脉供血的肿瘤, 所以在打入造影剂后, 在肝动脉期明显的强化, 在静脉及延迟期造影剂会迅速廓清, 即所谓的“快进快出”现象. 以上几点都是神经内分泌肿瘤所没有的特点, 是其主要的鉴别点.

4 治疗

4.1 手术治疗 目前, 手术治疗是PHNEN最有效的治疗方法. 完全切除原发肿瘤, 并且进行淋巴清扫是唯一可能治愈这种疾病的方法, 他取决于疾病所属的阶段、肿瘤生长的位置. 要求肿瘤单发、分化良好, 患者身体状况可

■创新盘点

肝脏原发性神经内分泌肿瘤比较少见, 临床上对其缺乏比较系统的了解. 本文对其起源、诊断及治疗进行系统的介绍, 并着重对诊断, 尤其是影像学诊断方面进行论述.

■应用要点

肝脏原发性神经内分泌肿瘤要根据血清学、影像学、病理学等多方面的检查手段,并且结合术前、术中、中后随访才能明确诊断。

以耐受手术,并且没有腹腔转移及腹膜外转移等^[30]。但是有50%的患者在发现时已经出现了转移,为了提高患者的生活质量,可以实施切除或破坏大部分瘤组织的姑息治疗,这同样也要根据肿块的位置和其周围的组织器官等情况而定。有研究表明,姑息治疗后约60%的患者复发,手术后在一些局部或区域转移的患者的5年生存率为35%-80%^[31-34]。

4.2 其他方法 在患者身体状况不能耐受手术或是由于肿瘤生长位置等因素而不能行手术治疗时首选射频消融和介入治疗,局部作用病灶,使病灶缩小,坏死等,此外可以使用化疗和放疗的方法。目前新兴的方法还有靶向治疗,用靶向药物mTOR抑制剂依维莫斯或多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼治疗胰腺进展期神经内分泌肿瘤取得了显著疗效^[35-37], III期临床试验显示可以显著延长无进展生存时间,但是,其在肝神经内分泌肿瘤治疗中的作用仍有待进一步研究。当内科治疗及介入治疗无效时,肝移植是最好的选择,也有文献报道对于多发并且肝功能差的原发性病例采取肝移植比单纯手术切除效果好^[38]。

5 结论

肝脏的神经内分泌肿瘤的恶性度高,极为少见,而原发性的可以用罕见来形容,且在临床症状及影像学检查又缺乏特异性。由于所有的神经内分泌肿瘤的来源都是相同的,所以它与肝脏内转移性的神经内分泌肿瘤很难鉴别。我们在日常的工作中,遇到影像表现为大肿块伴中央坏死,境界较清楚,增强后强化程度轻或不强化,强化方式为环形或分隔样强化,或小肿块但早期淋巴结或远处转移时,在结合其病理及血清学检查,排除有肝外原发灶时,应想到此病。目前手术治疗是PHNEN的一线治疗方法,在失去手术时机时可以使用介入、射频消融、靶向治疗等。

6 参考文献

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 2 杨秋霞, 吴静, 张嵘. 神经内分泌肿瘤的诊断研究进展. *国际医学放射学杂志* 2011; 34: 418-421
- 3 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave

- G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72 [PMID: 18177818 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2]
- 4 Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012; 41: 461-466 [PMID: 22422138 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182328045]
- 5 贾长库. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的诊治. *实用医学杂志* 2011; 27: 1449-1451
- 6 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. *中华病理学杂志* 2011; 40: 257-262
- 7 Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 1-12 [PMID: 18043250 DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f1c595]
- 8 Lin CW, Lai CH, Hsu CC, Hsu CT, Hsieh PM, Hung KC, Chen YS. Primary hepatic carcinoid tumor: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009; 2: 90 [PMID: 19173727 DOI: 10.1186/1757-1626-2-90]
- 9 Gravante G, De Liguori Carino N, Overton J, Manzia TM, Orlando G. Primary carcinoids of the liver: a review of symptoms, diagnosis and treatments. *Dig Surg* 2008; 25: 364-368 [PMID: 18984960 DOI: 10.1159/000167021]
- 10 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press, 2000: 53-54 [PMID:10618190]
- 11 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401 [PMID: 16967267 DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1]
- 12 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762 [PMID: 17674042 DOI: 10.1007/s00428-007-0452-1]
- 13 赵婧, 杨博, 徐晨, 张文书, 纪元, 陈伶俐, 谭云山, 曾海英, 朱雄增. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤临床病理分类及预后分析. *中华病理学杂志* 2012; 41: 102-106
- 14 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 100-155
- 15 周晓军, 樊祥山. 解读2010年消化系统肿瘤WHO分类(I). *临床与实验病理学杂志* 2011; 27: 341-346
- 16 Ardill JE, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 777-790 [PMID: 21095544 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.09.001]
- 17 Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 296-301

- [PMID: 18840995 DOI: 10.1159/000162876]
- 18 Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, Peter E, Lamers CB, Taal BG. Daily cyclic changes in the urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with carcinoid tumors. *Clin Chem* 2004; 50: 1634-1639 [PMID: 15247155 DOI: 10.1373/clinchem.2004.032151]
 - 19 Piscaglia F, Lencioni R, Sagrini E, Pina CD, Cioni D, Vidili G, Bolondi L. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 531-550 [PMID: 20350680 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.01.004]
 - 20 Quiaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430 [PMID: 15286314 DOI: 10.1148/radiol.2322031401]
 - 21 王冬青, 曾蒙苏, 饶圣祥, 纪元, 程伟中, 杨珊, 樊嘉. 原发性肝神经内分泌瘤的影像表现. *中华放射学杂志* 2008; 42: 464-466
 - 22 朱正, 赵心明, 周纯武. 肝脏原发神经内分泌瘤的影像表现. *中国医学影像技术* 2010; 26: 721-723
 - 23 Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008; 112: 2447-2455 [PMID: 18383518 DOI: 10.1002/cncr.23469]
 - 24 Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978-985 [PMID: 20103666 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1759]
 - 25 O'Grady HL, Conlon KC. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 324-332 [PMID: 17967523 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.07.209]
 - 26 Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47-62 [PMID: 18097131 DOI: 10.1159/000111037]
 - 27 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蕾, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. *中华内科杂志* 2011; 50: 124-127
 - 28 Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M, Boige V, Duvillard P, Laplanche A, Caillet H, Lasser P, Schlumberger M, Sigal R. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 121-128 [PMID: 12490490]
 - 29 Yang CS, Wen MC, Jan YJ, Wang J, Wu CC. Combined primary neuroendocrine carcinoma and hepatocellular carcinoma of the liver. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 430-433 [PMID: 19686999 DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70400-9]
 - 30 Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6-32 [PMID: 22052063 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831]
 - 31 Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniowski P, Ahlman H, Wiedenmann B. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424 [PMID: 15838182]
 - 32 Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii104-ii105 [PMID: 18456741 DOI: 10.1093/annonc/mdn117]
 - 33 Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 526-547 [PMID: 16630755]
 - 34 McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108: 1091-1096 [PMID: 1701060]
 - 35 Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 564-565 [PMID: 21306243 DOI: 10.1056/NEJMe1013903]
 - 36 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blankmeester C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]
 - 37 Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523 [PMID: 21306238 DOI: 10.1056/NEJMoa1009290]
 - 38 Fenwick SW, Wyatt JL, Toogood GJ, Lodge JP. Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of the liver. *Ann Surg* 2004; 239: 210-219 [PMID: 14745329]

同行评价

本文思路清晰, 条理分明, 具有一定的科学价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

