

# Advances in Diagnosis and Treatment of Primary Hepatic Neuroendocrine Neoplasms

Mengxia Li<sup>1</sup>, Qiyong Li<sup>2</sup>, Min Xiao<sup>2</sup>, Shusen Zheng<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Division of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>Division of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou Zhejiang

<sup>3</sup>Key Laboratory of Combined Multi-Organ Transplantation, Ministry of Public Health, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Email: 21618132@zju.edu.cn, lqy019@139.com, shusenzheng@zju.edu.cn, min.xiao@shulan.com

Received: Feb. 14<sup>th</sup>, 2019; accepted: Feb. 28<sup>th</sup>, 2019; published: Mar. 6<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

Primary hepatic neuroendocrine neoplasms (PHNENs) are a group of heterogenous tumors which originates from the liver and can secrete bioactive amines and polypeptide hormones. PHNENs are rare and represent only 0.3%~4.0% of all NENs. Most of PHNENs have no special clinical symptoms and imaging findings. It is difficult to be early diagnosed and distinguished from metastatic NENs. Surgery is the first choice of treatment and the only cure. Radiofrequency and hepatic artery embolization are used in the local treatment of unresectable PHNENs. The systematic therapies for PHNENs include biotherapy with somatostatin analogues, targeted therapies with mammalian rapamycin target protein and tyrosine kinase inhibitors, peptide receptor radionuclide therapy and chemotherapy. There is no definite guideline for treatment of PHNENs. This article reviewed the advances in diagnosis and treatment of PHNENs.

## Keywords

Neuroendocrine Neoplasms, Liver Tumor, Diagnosis, Treatment

---

# 原发性肝脏神经内分泌肿瘤的诊治和治疗进展

李梦霞<sup>1</sup>, 李启勇<sup>2</sup>, 肖 懿<sup>2</sup>, 郑树森<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科, 浙江 杭州

<sup>2</sup>树兰(杭州)医院肝胆胰外科, 浙江 杭州

<sup>3</sup>浙江大学医学院附属第一医院多器官联合移植重点实验室, 浙江 杭州

Email: 21618132@zju.edu.cn, lqy019@139.com, shusenzheng@zju.edu.cn, min.xiao@shulan.com

收稿日期: 2019年2月14日; 录用日期: 2019年2月28日; 发布日期: 2019年3月6日

## 摘要

原发性肝脏神经内分泌肿瘤(Primary hepatic neuroendocrine neoplasms, PHNENs)特指原发于肝脏的一组能够分泌生物活性胺和多肽类激素的异质性肿瘤, 临床罕见, 仅占有NENs的0.3%~4.0%。大部分PHNENs的临床症状和影像学表现缺乏特异性, 早期诊断困难, 与转移性NENs难以鉴别。手术是治疗的首选, 也是唯一可以根治的方法。对于不可切除的PHNENs, 肝脏局部治疗有射频和肝动脉栓塞, 系统治疗方法主要包括生长抑素类似物的生物治疗, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗, 肽受体放射性核素疗法和化疗。目前尚无单独针对PHNENs的治疗指南, 本文就PHNENs的诊断和治疗进展作一综述。

## 关键词

神经内分泌肿瘤, 肝脏肿瘤, 诊断, 治疗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组能够分泌生物活性胺和多肽类激素的异质性肿瘤, 可发生于全身各个存在神经内分泌细胞的器官和组织, 最常见于胃、肠、胰腺等部位, 约占所有NENs的65%~67% [1]。原发性肝脏神经内分泌肿瘤(Primary hepatic neuroendocrine neoplasms, PHNENs)特指原发于肝脏的NENs, 仅占有NENs的0.3%~4.0%, 约占肝脏恶性肿瘤的0.28%~0.46% [2] [3]。美国监测、流行病学和最终结果数据库(SEER)的研究数据表明, NENs的发病率在近几十年从1.09/10万上升为6.98/10万[4], 但尚无确切数据统计PHNENs的发病率。肝脏NENs多为转移性(Metastatic HNENs, MHNENs), PHNENs的发病率极低, 临床误诊率高, 其病因和发病机制至今尚不明确。目前还没单独针对PHNENs的治疗指南, 我们对其的认识主要来自于临床案例报道和回顾性分析, 本文就PHNENs的诊断和治疗进展作一综述。

## 2. 分类分级

本文对PHNENs的临床分类分级参考2010年WHO胃肠道NENs的分类标准[5], 根据核分裂象数和Ki-67增殖指数, 将其分为三种类型: 1) 神经内分泌肿瘤(NET): 分化良好, 恶性程度较低, 包括G1级(核分裂象 < 2个/Ki-67 < 3%)和G2级(核分裂象为2~20个/Ki-67 3%~20%); 2) 神经内分泌癌(NEC), 低分化, 恶性程度高, 为G3级(核分裂象 > 20个/Ki-67 > 20%); 3) 混合腺内分泌癌(MANEC): 主要由腺癌和NEC两种成分组成且每种成分均占30%以上。

### 3. 诊断

PHNENs 的临床表现和影像学检查均缺乏特异性, 诊断时需满足以下 2 个条件: 1) 病理上符合 NENs 的诊断; 2) 严格排除肝外原发灶。由于肿瘤的同源性, PHNENs 和 MHNENs 在病理上难以鉴别, PHNENs 的诊断是一个术前 - 术中 - 术后的长期过程, 需全面检查和长期随访以排除任何潜在的肝外原发灶。

#### 3.1. 临床表现

PHNENs 的临床表现多不典型, 根据症状是否与异常分泌的激素相关分为两类: 功能性和非功能性。PHNENs 多为非功能性, 患者无明显症状, 部分表现为腹痛、腹胀、腹部肿块等肿瘤占位性症状, 若出现潮热、反复低血糖、腹泻、Zollinger-Ellison 综合征等激素相关症状称为功能性 PHNENs, 可伴或不伴有肿瘤占位性表现[6], 研究发现仅 5% 患者出现类癌综合征[7]。患者多在常规体检或就诊其他疾病时偶然发现病灶, 部分患者因肿瘤压迫胆管出现梗阻性黄疸或肿瘤牵扯肝脏包膜后出现腹痛就诊, 还未有研究发现该病与病毒性肝炎、肝硬化等肝脏基础疾病相关。

#### 3.2. 实验室检查

PHNENs 患者的 AFP、CEA、CA19-9 等常规肿瘤标志物多在正常范围内或轻度升高, 诊治意义较小。对于功能性 PHNENs, 生物活性胺和多肽等代谢产物有利于疾病诊断, 如 5-羟色胺、胰岛素、胃泌素等。然而, 大多数 PHNENs 为非功能性, 缺乏特异性的生物标志物。

临床上较常检测的生物标志物包括嗜铬素 A (CgA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)等。CgA 是一种亲水性糖蛋白, 存在于所有神经内分泌细胞的分泌颗粒中, 可在血清或血浆中测定, 浓度水平与肿瘤体积、分化程度以及患者生存均有相关性[8]。CgA 的灵敏度和特异性分别为 60%~90%和 73%~95%, 被认为是诊断 NENs 最有价值的肿瘤标记物[9]。但其检测方法不一、缺乏标准化, 在肾功能衰竭、心脏病、使用质子泵抑制剂等情况下也会升高, 对 NENs 的诊断和随访存在局限性[10]。Rocca A.等[11]报道了一例 PHNENs, 术前血清 CgA 高达 3972 U/L (正常范围 2~18 U/L), 提示血清 CgA 有助于 PHNENs 的术前诊断。但 PHNENs 非常罕见, 临床仅有少数病例行血清 CgA 检查, 该结论缺乏大数据支持, 建议在今后的诊治过程中完善血清 CgA 检查, 评估其在 PHNENs 中的应用价值。血清 NSE 是 NEC 诊断和随访的标记物之一, 尤其是部分血清 CgA 阴性患者。5-HIAA 是 5-羟色胺的代谢产物, 其在 24 小时尿中含量可用于诊断类癌综合征。一些新的生物标志物正在被研发, 例如: 多肽/生长因子、DNA/RNA 标记物, 循环肿瘤细胞等[12]。灵敏度和特异度都高的特异性生物标记物是管理 PHNENs 的有效方法, 也是当前的研究热点和难点, 值得我们继续探索。HNENs 的临床表现多不典型, 根据症状是否与异常分泌的激素相关分为两类: 功能性和非功能性。

#### 3.3. 影像学检查

##### 3.3.1. 常规影像学检查

研究发现, PHNENs 好发于肝脏右叶, 病灶一般较大(直径 > 5 cm), 呈圆形或不规则状, 多为单发, 多发时可表现为 1 个较大的病灶周围有多个子灶。常规的影像学检查包括 B 超、CT、MRI 等: 1) B 超显示肿瘤多为混合性高回声, 少数呈等回声或低回声, 边界清晰。在超声造影中, 80% 以上的病例表现为动脉期迅速强化, 门静脉和延迟期明显减退, 呈“快进快出”模式[13]; 2) CT 平扫表现为低密度灶, 肿瘤较大时可发生出血、坏死或囊性等改变, 病灶密度不均匀, 其内可见更低密度区[14]; 3) MRI 平扫表现为 T1 低信号, T2 稍高信号, DWI 明显高信号, 更易发现隐匿性病灶[15]; 4) 在增强 CT/MRI 中, 病灶多由边缘至中心逐渐强化, 随后呈持续性强化或者减退, 坏死或囊性改变部分不增强[15]。PHNENs

的常规影像学表现无特异性, 与其他肝脏肿瘤难以鉴别, 但有助于肿瘤定位、评估与周围组织的关系, 指导进一步治疗及长期监测。结合胸部 CT、胃镜、肠镜等检查可以排除肺、胃肠道等肝外来源, 最终确诊仍需结合病理诊断[16]。

### 3.3.2. 功能性成像检查

近年来, 功能性成像技术迅速发展并广泛应用于临床。NENs 细胞表面高表达生长抑素受体(SSTR, 主要为 SSTR-2 和 SSTR-5), 生长抑素或生长抑素类似物(SSA)可与其特异性结合。生长抑素受体显像(SRS)利用放射性核素标记 SSA, 与肿瘤细胞表面的 SSTR 特异性结合从而使肿瘤显像, 灵敏度高达 90%, 特异性为 83%, 目前被认为是 NENs 功能成像诊断的金标准[10] [17], 也是生物疗法的治疗基础。最常用的显影剂是奥曲肽( $^{111}\text{In}$ -DTPA-奥曲肽、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽)。SSA 不适用于 SSTR 阴性患者, 对于 1 cm 以下的病灶显示不佳[18]。PHNENs 多为非功能性, SSA 的成像阳性率尚不清楚, 但 SSA 有助于发现肝外原发灶并鉴别 PHNENs 和 MHNENs。

正电子发射型计算机断层显像(PET-CT), 利用发射正电子的放射性核素标记相关代谢物质, 结合高分辨率 CT 成像, 能够反映肿瘤的代谢, 检出 3~6 mm 的病灶, 较 SRS 更灵敏, 特异性更高[18]。正电子显像剂主要为  $^{68}\text{Ga}$  标记的奥曲肽( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC)和  $^{18}\text{F}$  标记的氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)。Deppen S. A.等[19]研究对比了  $^{68}\text{Ga}$  PET-CT 与 SRS 在 NENs 诊断、分期和治疗中的安全性和有效性, 发现  $^{68}\text{Ga}$  PET-CT 诊断更精准, 尤其是对于分化良好、高表达 SSTR 的 NENs 的诊断。其检查时间短, 药物无明显毒性, 辐射剂量更低, 在经济、设备等条件允许的情况下,  $^{68}\text{Ga}$  PET-CT 有望取代 SRS 成为 PHNENs 功能成像检查的首选[20] [21]。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 信号的强度取决于摄取葡萄糖的组织亲和力, 对于高分化、增殖不活跃的 NET 敏感性低, 但对于侵袭性强、增殖活跃、肿瘤负荷大的 NEC 有一定诊断价值[22]。Panagiotidis E.等[23]研究发现, 在低分化 NENs 中,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 与  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE 联合使用能够加强诊断作用。

### 3.4. 病理学检查

病理学检查是 NENs 诊断的金标准, 主要通过穿刺活检或手术获得病理组织[24]。核分裂象数和 Ki-67 增殖指数是肿瘤分型分级的基础[5]。CgA、NSE、突触素(Syn)和 CD56 是 NENs 的特异性免疫组化检测指标。与其他 NENs 相比, PHNENs 并没有特别的组织学特性。多项回顾性研究分析发现, 病理结果可以评估 PHNENs 预后。Chen 等[25]报告了 28 例 PHNENs, 发现高 Ki-67 是预后的一个独立危险因素。Shi 等[26]回顾了 22 例手术治疗的 PHNENs, 发现病理高分化(G1/G2)是 PHNENs 预后的有利因素。

以往认为, 仅从病理上无法区分 PHNENs 和 MHNENs。Maxwell je 等[27]和 Yang Z.等[28]近期研究发现病理免疫组化或可提示肿瘤原发灶, 有助于疾病管理, 降低误诊漏诊率。Alexandraki K.等[29]归纳了目前可用于推测 MHNENs 原发灶的组织病理学标记物, 例如: TTF 1 是肺发育过程中的重要转录因子, 可作为肺来源的特殊标志; CDX 2 在肠道发育中起关键作用, 提示肠道来源; PAX 6/8 和 ISL 1 提示胰十二指肠或直肠来源, 若同时存在 NESP 55 阳性则更倾向胰腺来源。需要强调的是, 以上结果主要来自于 NET 的研究, 也仅适用该类肿瘤。

## 4. 治疗

迄今为止, PHNENs 尚无明确的治疗标准, 根据肿瘤的部位、大小、病理特点及患者的具体情况选择治疗方案, 主要以手术为主, 结合肝脏局部治疗、生物疗法、放射性核素疗法、分子靶向治疗、化疗等方法综合治疗。

## 4.1. 手术治疗

### 4.1.1. 手术切除

手术是治疗 PHNENs 的首选。Lwao M.等[30]回顾分析了 53 例 PHNENs, 肿瘤可切除率高达 85%, 但也有文献[3]表示 PHNENs 初诊时已有 50%发生肝内或者远处转移。Meng X. F.等[17]报道了一例病史长达 26 年的 PHNENs, 术后 8 年无复发。Nishimori H.等[31]报道了一例术后 13 年复发的 PHNENs。据统计[32], PHNENs 术后 5 年存活率为 74%~78%, 复发率为 18%~26%, 手术可明显改善预后[25] [26] [33], 但术后复发率较高, 长期随访非常重要。Qu C.等[34]新近报道了一例大小为  $13 \times 7 \times 6$  cm 的 PHNENs, 成功行肝脏离断和门静脉结扎的二期肝切除术, 达到肿瘤根治效果。对于肿瘤过大或病灶较多, 无法一次切除的 PHNENs, 姑息性切除或者二次手术或可改善预后, 但仍需大宗数据研究。

### 4.1.2. 肝移植

米兰标准和欧洲指南等提出 PHNENs 肝移植需满足以下条件: 年龄 < 55 岁、原发肿瘤已切除且观察 6 个月以上未发现肝外转移、肿瘤分化良好(G1/G2, Ki 67 < 10%)、<50%肝脏受累[35]。Sposito, C.等[35]回顾了多项研究, 参考上述标准严格选取患者, 移植术后 5 年累计生存率(69%~97%)明显高于非手术治疗的患者(34%~51%)。对于肿瘤过大、病灶多发、位置特殊等原因导致无法手术且其他治疗欠佳, 但无肝外转移的 PHNENs, 肝移植是一种理想的治疗方法。必须指出的是, PHNENs 病例较少, 肝移植经验有限, 暂无相应的指南和标准, 且存在供体短缺和高复发率等问题[36]。总之, 肝移植治疗 PHNENs 仍有争议, 有待进一步临床研究[37]。

## 4.2. 肝脏局部治疗

### 4.2.1. 消融技术

主要包括射频消融(RFA)、微波消融、冷冻消融等。RFA 是最常用的热消融, 可单独或联合手术治疗 PHNENs, 一般用于治疗数量 < 5 个且直径 < 5 cm 的病灶[38]。术后出血、消融不完全、肝功能受损是常见的并发症, 术后肿瘤复发率高, 不适用于多发转移和肝门部或大血管周围的病灶。近年来, 不可逆电穿孔消融技术逐渐成熟, 作为精准的非热消融, 不损伤血管、胆管、神经等结构, 且无“热沉效应”, 有望成为 PHNENs 新的治疗方法[39]。

### 4.2.2. 肝动脉栓塞技术

局部血管栓塞联合药物治疗可以有效控制症状、延缓肿瘤生长甚至达到减瘤效果。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是首选的局部介入治疗[40], 高化疗药物浓度(主要为阿霉素、链脲霉素等)和缺血均能增强肿瘤细胞对药物的反应。临床研究发现 40%~100%的 PHNENs 在 TACE 治疗后症状明显缓解, 常见的副作用是发热、腹痛、恶心和肝酶升高, 通常是一过性的, 部分患者会出现肝脓肿、肝功能衰竭等严重并发症[38]。放射性栓塞(RE)将  $^{90}\text{Y}$  放射微球代替化疗药物, 可以同时达到选择性肿瘤内放射的治疗目的。Baat, Aajat [41]等研究 244 例 PHNENs, RE 术后肿瘤有效控制率为 91%, 症状缓解率为 79%, 中位生存时间为 31 个月, 最常见不良反应为淋巴细胞减少, 与 RE 相关的并发症发生率 < 4%, 证明 RE 是一个安全有效的局部治疗方式。在 TACE 治疗失败后, RE 治疗仍有效果[42], 提示 RE 或可替代 TAE/TACE 成为栓塞治疗的首选[43]。

## 4.3. 生物疗法

### 4.3.1. 生长抑素类似物(SSA)

SSA (包括奥曲肽、兰瑞肽等)通过与 SSTR 结合抑制激素分泌, 用于控制激素相关临床症状, 主要治

疗功能性 NENs, 对分化良好、低增殖、肿瘤负荷较小的 NENs 疗效更佳[44]。研究发现其细胞毒性和细胞抑制作用可以抗肿瘤增殖, 治疗功能性和非功能性 NENs 的效果相似[45]。患者对 SSA 耐受性较好, 少数患者出现注射部位疼痛和胃肠道副作用。SSA 主要控制肿瘤增长, 但治疗后肿瘤缩小少有报道, 临床需联合其他方法综合治疗 NENs。PHNENs 多为非功能性, SSA 对其具体的治疗效果尚不清楚, 部分患者存在药物过敏, 临床使用需谨慎[46]。

#### 4.3.2. $\alpha$ 干扰素

与 SSA 类似,  $\alpha$  干扰素具有抗细胞增殖分化的作用[47], 但白细胞减少、肝肾毒性、骨髓抑制等不良反应较多, 不建议作为治疗首选, 主要用于治疗 SSA 抵抗或者不能耐受的难治性功能 NENs [48]。

### 4.4. 肽受体放射性核素疗法

肽受体放射性核素治疗(PRRT)利用放射性核素(如  $^{90}\text{Y}$  或  $^{177}\text{Lu}$ )标记 SSA, 有效结合了放射性核素对肿瘤的内放疗作用和 SSA 的定位显像及抗细胞增殖作用, 疾病控制率为 68%~94%, 是治疗高表达 SSTR 的晚期 NENs 的有效方法[49]。在一项随机 III 期临床试验中, Strosberg J 等[50]评估了  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate 治疗分化良好的晚期 NENs 的反应性和有效性,  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate 组的治疗反应率和疾病无进展率明显高于奥曲肽组(18% vs. 3%; 65% vs. 11%), 研究表明, PRRT 治疗效果明显优于奥曲肽。Carlsen E. A. [51]等回顾了 PRRT 治疗低分化(G3 级)NENs 的有效性和安全性, 共纳入 12 个中心, 114 名患者。结果显示: 疾病控制率为 69%, 中位无进展生存期(PFS)为 14 个月, 总体生存期为 29 个月, 3~4 级的血液学毒性或肾毒性发生率为 17%。目前 PRRT 治疗 HNENs 的研究多集中在 MHNENs, 对于 PHNENs 有无明确疗效仍需大样本研究。

### 4.5. 分子靶向治疗

#### 4.5.1. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 主要参与调节细胞生长、增殖和新陈代谢。研究发现, mTOR 在多种肿瘤细胞中均有过度激活, mTOR 抑制剂通过阻断 PI3K-AKT-mTOR 信号通路激活达到抑制肿瘤作用[52]。依维莫司是一种口服 mTOR 抑制剂, 已被批准用于治疗分化良好的胃肠道非功能性 NENs [53]。Singh S.等[54]纳入 302 名 NENs 患者, 按照 2:1 随机接受依维莫司或安慰剂治疗, 直至疾病进展。结果显示: 在胃肠道来源组, 依维莫司治疗组的中位 PFS 为 13.1 个月, 安慰剂组为 5.4 个月。在原发灶不明组, 依维莫司治疗组的中位 PFS 为 13.6 个月, 安慰剂组为 7.5 个月。两组接受依维莫司治疗的患者疾病进展率降低 40%~46%, 证明其有效延长了患者 PFS 及提高无进展生存率。依维莫司治疗有关的常见副作用为口腔炎、感染、腹泻、外周水肿和疲劳等。由于 PHNENs 病例较少, 尚无研究证明 mTOR 抑制剂对治疗 PHNENs 有效。

#### 4.5.2. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂(MTKI)

舒尼替尼是一种被批准用于晚期胰腺 NENs 的 MTKI, 主要通过抑制血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子等多种酪氨酸激酶, 减少新生血管生成, 抑制肿瘤细胞生长增殖和转移播散[55] [56]。大量新的或已批准用于其他肿瘤的 MTKI 正被研究应用于 NENs, 部分已进入临床试验阶段。Grillo F.等[55]统计分析了阿西替尼、卡博替尼、帕唑帕尼等七种 MTKI 治疗 NENs 的有效性和安全性, 共 11 项临床试验, 招募人数达 1667 名。部分研究结果显示: 帕唑帕尼治疗晚期胰腺 NENs 是有效的且患者耐受性良好; 阿西替尼对于晚期非胰腺 NENs 具有抗肿瘤作用, 但患者易出现严重高血压; 索拉非尼与贝伐单抗联用可以有效治疗晚期 NENs, 但粘膜损伤、肝功能异常、药物性高血压等副作用发生率高。

#### 4.6. 化学治疗

对于增殖活跃、生长迅速、低分化、恶性程度高的 NEC，全身系统化疗是一种有效的方法，铂类药物(顺铂/卡铂)联合依托泊苷是首选的化疗方案[57]。对于高分化、低增殖的 NET，化疗效果有限，一般不做一线治疗。研究发现，对于高分化的进展期 NENs 或其他治疗失败且 SSTR 表达阴性的患者，尤其是增殖活跃的病灶(Ki-67 > 55%)，替莫唑胺单药或者联合卡培他滨是一种有效的化疗方案[58]。化疗常见副作用为恶心呕吐等胃肠道反应、白细胞减少、黏膜炎、手足综合征等。替莫唑胺经肾脏代谢，对于有严重肝肾功能损害的患者，应谨慎使用。目前对于 PHNENs 的化疗缺乏临床经验，多参照上述化疗方案，考虑到药物细胞毒性累积作用可能会增加不良事件的发生率，故系统化疗多在疾病进展和其他治疗无效后考虑[59]。

#### 5. 结语

综上所述，PHNENs 较为罕见，临床诊断困难，在病理诊断的基础上，需联合各项检查排除 MHNENs 后确诊。手术切除仍是目前最有效的治疗手段，对于晚期 PHNENs，可综合选择肝脏局部治疗、SSA 的生物疗法、mTOR 抑制剂和 MTKI 的分子靶向治疗、PRRT 以及化疗等方法，肝移植需严格把握适应症。充分评估目前 PHNENs 诊治方法的有效性，从分子层面探索和发现特异性生物标志物和新的治疗靶点，对 PHNENs 的诊断和治疗至关重要，值得进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Burad, D.K., Kodiatte, T.A., Rajeeb, S.M., *et al.* (2016) Neuroendocrine Neoplasms of Liver—A 5-Year Retrospective Clinicopathological Study Applying World Health Organization 2010 Classification. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 8956-8966. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i40.8956>
- [2] Parkash, O., Ayub, A., Naeem, B., *et al.* (2016) Primary Hepatic Carcinoid Tumor with Poor Outcome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan*, **26**, 227-229.
- [3] 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[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(11): 984-989.
- [4] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., *et al.* (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, **3**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- [5] Flejou, J.F. (2011) WHO Classification of Digestive Tumors: The Fourth Edition. *Annales de Pathologie*, **31**, S27-S31. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2011.08.001>
- [6] Kulke, M.H., Shah, M.H., Benson 3rd, A.B., *et al.* (2015) Neuroendocrine Tumors, Version 1. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **13**, 78-108. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0011>
- [7] Park, C.H., Chung, J.W., Jang, S.J., *et al.* (2012) Clinical Features and Outcomes of Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinomas. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **27**, 1306-1311. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07117.x>
- [8] Marotta, V., Zatelli, M.C., Sciammarella, C., *et al.* (2018) Chromogranin A as Circulating Marker for Diagnosis and Management of Neuroendocrine Neoplasms: More Flaws Than Fame. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, R11-R29. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0269>
- [9] Hofland, J., Zandee, W.T. and De Herder, W.W. (2018) Role of Biomarker Tests for Diagnosis of Neuroendocrine Tumours. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 656-669. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0082-5>
- [10] Deluzio, M.R., Barbieri, A.L., Israel, G., *et al.* (2017) Two Cases of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors and a Review of the Current Literature. *Annals of Hepatology*, **16**, 621-629. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.0313>
- [11] Rocca, A., Calise, F., Marino, G., *et al.* (2014) Primary Giant Hepatic Neuroendocrine Carcinoma: A Case Report. *International Journal of Surgery*, **12**, 218-221. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.05.056>
- [12] Herrera Martinez, A.D., Hofland, L., Galvez Moreno, M.A., *et al.* (2019) Neuroendocrine Neoplasms: Current and Potential Diagnostic, Predictive and Prognostic Markers. *Endocrine-Related Cancer*, **26**, R157-R179. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0354>
- [13] Li, W., Zhuang, B.W., Wang, Z., *et al.* (2016) Case Report of Contrast-Enhanced Ultrasound Features of Primary He-

- patric Neuroendocrine Tumor: A CARE-Compliant Article. *Medicine*, **95**, e3450. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003450>
- [14] Wang, L.X., Liu, K., Lin, G.W., *et al.* (2015) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors: Comparing CT and MRI Features with Pathology. *Cancer Imaging*, **15**, 13. <https://doi.org/10.1186/s40644-015-0046-0>
- [15] Yang, K., Cheng, Y.S., Yang, J.J., *et al.* (2017) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors: Multi-Modal Imaging Features with Pathological Correlations. *Cancer Imaging*, **17**, 20. <https://doi.org/10.1186/s40644-017-0120-x>
- [16] 郑琴芳, 何志钧, 农兵. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤诊断的研究进展[J]. 胃肠病学, 2018, 23(8): 506-508.
- [17] Meng, X.F., Pan, Y.W., Wang, Z.B., *et al.* (2018) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor Case with a Preoperative Course of 26 Years: A Case Report and Literature Review. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2640-2646. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2640>
- [18] Yu, R. and Wachsmann, A. (2017) Imaging of Neuroendocrine Tumors: Indications, Interpretations, Limits, and Pitfalls. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, **46**, 795-814. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.008>
- [19] Deppen, S.A., Liu, E., Blume, J.D., *et al.* (2016) Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **57**, 708-714. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.163865>
- [20] Barrio, M., Czernin, J., Fanti, S., *et al.* (2017) The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, **58**, 756-761. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.185587>
- [21] Cives, M. and Strosberg, J.R. (2018) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 471-487. <https://doi.org/10.3322/caac.21493>
- [22] Ma, G., Li, J., Xu, B., *et al.* (2018) 18F-FDG PET/CT in Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors. *Clinical Nuclear Medicine*, **43**, 192-194. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001938>
- [23] Panagiotidis, E., Alshammari, A., Michopoulou, S., *et al.* (2017) Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **58**, 91-96. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178095>
- [24] Song, J.E., Kim, B.S. and Lee, C.H. (2016) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: A Case Report and Literature Review. *World Journal of Clinical Cases*, **4**, 243-247. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v4.i8.243>
- [25] Chen, R.W., Qiu, M.J., Chen, Y., *et al.* (2018) Analysis of the Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors. *Oncology Letters*, **15**, 8604-8610. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8413>
- [26] Shi, C., Zhao, Q., Dai, B., *et al.* (2018) Primary Hepatic Neuroendocrine Neoplasm: Long-Time Surgical Outcome and Prognosis. *Medicine*, **97**, e11764. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011764>
- [27] Maxwell, J.E., Sherman, S.K., Stashek, K.M., *et al.* (2014) A Practical Method to Determine the Site of Unknown Primary in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Surgery*, **156**, 1359-1365. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.008>
- [28] Yang, Z., Klimstra, D.S., Hruban, R.H., *et al.* (2017) Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver. *The American Journal of Surgical Pathology*, **41**, 915-922. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000876>
- [29] Alexandraki, K., Angelousi, A., Boutzios, G., *et al.* (2017) Management of Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **18**, 423-431. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9437-9>
- [30] Iwao, M., Nakamuta, M., Enjoji, M., *et al.* (2001) Primary Hepatic Carcinoid Tumor: Case Report and Review of 53 Cases. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **7**, 746-750.
- [31] Nishimori, H., Tsuji, K., Miyamoto, N., *et al.* (2005) Recurrence of Primary Hepatic Carcinoid Tumor in the Remnant Liver 13 yr after Resection. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, **35**, 147-151. <https://doi.org/10.1385/IJGC:35:2:147>
- [32] Knox, C.D., Anderson, C.D., Lamps, L.W., *et al.* (2003) Long-Term Survival after Resection for Primary Hepatic Carcinoid Tumor. *Annals of Surgical Oncology*, **10**, 1171-1175. <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.04.533>
- [33] Tamburrino, D., Spoleitini, G., Partelli, S., *et al.* (2016) Surgical Management of Neuroendocrine Tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **30**, 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.10.003>
- [34] Qu, C., Qu, L.L., Zhu, C.Z., *et al.* (2018) Treatment of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors with Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): A Case Report and Literature Review. *Medicine*, **97**, e12408. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012408>
- [35] Sposito, C., Droz dit Busset, M., Citterio, D., *et al.* (2017) The Place of Liver Transplantation in the Treatment of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumors: Pros and Cons. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **18**, 473-483. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9439-7>



- [36] 吕品, 孙世波, 陈晓宁. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤的诊治进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2017, 29(6): 511-514.
- [37] Moris, D., Tsilimigras, D.I., Ntanasis-Stathopoulos, I., *et al.* (2017) Liver Transplantation in Patients with Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Surgery*, **162**, 525-536. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.006>
- [38] Uri, I., Avniel-Polak, S., Gross, D.J., *et al.* (2017) Update in the Therapy of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Current Treatment Options in Oncology*, **18**, 72.
- [39] Niessen, C., Thumann, S., Beyer, L., *et al.* (2017) Percutaneous Irreversible Electroporation: Long-Term Survival Analysis of 71 Patients with Inoperable Malignant Hepatic Tumors. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 43687. <https://doi.org/10.1038/srep43687>
- [40] Do Minh, D., Chapiro, J., Gorodetski, B., *et al.* (2017) Intra-Arterial Therapy of Neuroendocrine Tumour Liver Metastases: Comparing Conventional TACE, Drug-Eluting Be Ads TACE and yttrium-90 Radioembolisation as Treatment Options Using a Propensity Score Analysis Model. *European Radiology*, **27**, 4995-5005. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4856-2>
- [41] Braat, A., Kappadath, S.C., Ahmadzadehfar, H., *et al.* (2019) Radioembolization with (90)Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, **42**, 413-425. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2148-0>
- [42] Jia, Z. Wang, W. (2018) Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable Metastatic Neuroendocrine Liver Tumor: A Systematic Review. *European Journal of Radiology*, **100**, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.012>
- [43] Kennedy, A., Bester, L., Salem, R., *et al.* (2015) Role of Hepatic Intra-ARTERIAL Therapies in Metastatic Neuroendocrine Tumours (NET): Guidelines from the NET-LIVER-Metastases Consensus Conference. *Hpb: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, **17**, 29-37. <https://doi.org/10.1111/hpb.12326>
- [44] Merola, E.F. and Delle, 2017,A.F. () Antiproliferative Effect of Somatostatin Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 46624-46634. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16686>
- [45] Rinke, A., Muller, H.H., Schade-Brittinger, C., *et al.* (2009) Placebo-Controlled, Double-blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4656-4663. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510>
- [46] Zhao, Z.M., Wang, J., Ugwuowo, U.C., *et al.* (2018) Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinoma: Report of Two Cases and Literature Review. *BMC Clinical Pathology*, **18**, 3.
- [47] Yao, J.C., Guthrie, K.A., Moran, C., *et al.* (2017) Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide plus Interferon Alfa-2b versus Depot Octreotide plus Bevacizumab in Patients with Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 1695-1703. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.4072>
- [48] Shah, M.H., Goldner, W.S., Halfdanarson, T.R., *et al.* (2018) NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 693-702. <https://doi.org/10.1038/srep43687>  
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0056>
- [49] Bodei, L., kwekkeboom, D.J., Kidd, M., *et al.* (2016) Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy of Gastroenteropancreatic CANCER. *Seminars in Nuclear medicine*, **46**, 225-238. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.12.003>
- [50] Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., *et al.* (2017) Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 125-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
- [51] Carlsen, E.A., Fazio, N., Granberg, D., *et al.* (2019) Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Gastroenteropancreatic NEN G3: A Multicenter Cohort Study. *Endocrine-Related Cancer*, **26**, 227-239. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0424>
- [52] Lamberti, G., Brighi, N., Maggio, I., *et al.* (2018) The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? *International Journal of Molecular Sciences*, **19**.
- [53] Chan, D.L., Segelov, E. and Singh, S. (2018) Everolimus in the Management of Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **10**, 132-141.
- [54] Singh, S., Carnaghi, C., Buzzoni, R., *et al.* (2018) Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. *Neuroendocrinology*, **106**, 211-220. <https://doi.org/10.1159/000477585>
- [55] Grillo, F., Florio, T., Ferrau, F., *et al.* (2018) Emerging Multitarget Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*, **25**, R453-466. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0531>
- [56] Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J.L., *et al.* (2011) Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 501-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>
- [57] Chan, D.L. and Singh, S. (2018) Current Chemotherapy Use in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, **47**, 603-614. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.006>

- 
- [58] Garcia-Carbonero, R., Rinke, A., Valle, J.W., *et al.* (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology*, **105**, 281-294. <https://doi.org/10.1159/000473892>
- [59] Faggiano, A., lo Calzo, F., Pizza, G., *et al.* (2017) The Safety of Available Treatments Options for Neuroendocrine Tumors. *Expert Opinion on Drug Safety*, **16**, 1149-1161. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1354984>

**知网检索的两种方式:**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)