

肝脏神经内分泌肿瘤的临床特点及治疗

董玉纯, 包永星*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月18日; 发布日期: 2021年11月25日

摘要

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)指的是那些来源于神经内分泌系统的肿瘤。NENs在临床上比较少见,故原发的肝脏神经内分泌肿瘤更少见。NENs易发生肝转移,临床上见到的肝脏神经内分泌肿瘤往往为转移性的肝脏神经内分泌肿瘤,其临床症状和影像学检查结果都没有明显的特异性,因此必须结合多方面的检查手段,排除肝外原发可能。基于目前这种情况,原发或继发肝脏的NENs的鉴别及诊断是一个复杂的过程,单纯的病理结果并不能完全明确原发疾病。结合目前的情况,有必要对肝脏NENs的临床特征、诊断以及治疗进行系统的梳理。

关键词

肝脏, 神经内分泌肿瘤

Clinical Characteristics and Treatment of Hepatic Neuroendocrine Neoplasms

Yuchun Dong, Yongxing Bao*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 23rd, 2021; accepted: Nov. 18th, 2021; published: Nov. 25th, 2021

Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a kind of tumor derived from neuroendocrine system. NENs are relatively rare in clinic, so primary neuroendocrine neoplasms of the liver are rarer. NENs are prone to liver metastasis. The hepatic neuroendocrine neoplasms seen clinically are often metastatic hepatic neuroendocrine neoplasms, and their clinical symptoms and imaging findings have no obvious specificity, so it is necessary to combine various examination methods to exclude the existence of extrahepatic primary lesions in order to diagnose. Based on the current situation, the differentiation and diagnosis of primary or secondary liver NENs are a complex process, simple

*通讯作者 Email: baoyx@vip.sina.com

pathological results cannot completely identify the primary disease. Therefore, this article reviews the clinical features, diagnosis, differential diagnosis and treatment of hepatic neuroendocrine neoplasms.

Keywords

Liver, Neuroendocrine Neoplasms

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

神经内分泌肿瘤, 我们又把它称为胺前体摄取脱羧(amine precursor uptake and decarboxylation APUD) 肿瘤。NENs 是一种少见的, 起源于播散性神经内分泌细胞的癌症。这些肿瘤最常见的主要器官是胃肠道, 其次是呼吸系统和胸腺[1]。肝脏是常见的转移部位, 但却是 NENs 起源的罕见部位[2]。目前为止对原发性肝脏神经内分泌肿瘤(primary hepatic neuroendocrine neoplasms, PHNENs)报道最多的是 2011 年的一项研究, 总共报道了 124 例 PHNENs [3]。由于肝脏是神经内分泌肿瘤常见转移部位, 实际上原发的肝脏神经内分泌肿瘤要少得多。本文旨在对肝脏原发及继发的神经内分泌肿瘤的组织来源、临床特征、诊断以及治疗原则进行综述。

2. 概述

神经内分泌肿瘤由 19 世纪病理学家 Oberndorfer 于 1907 年最早进行叙述, 随着对该疾病认识的渐渐加深, WHO 于 2000 年正式将该种肿瘤命名作“神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)” [4]。全身几乎所有器官都可以发生 NENs, 其中又以来自胃肠胰腺为原发的 NENs (gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)最常见, 约占全部种类 60%~75%, 其次是来自肺支气管系统的 Nets [5] [6]。根据 NENs 是否原发于肝脏分为 PHNEN 和肝脏转移(metastatic hepatic neuroendocrine neoplasms, MHNENs), 其中 PHNENs 十分少见[3] [7], 最早是 Edmondson 于 1958 年报道。一种假设为肝脏 NENs 细胞, 来源于肝脏中异位的胰腺和, 或者肾上腺组织, 或者肝内胆管上皮中有散在分布着的神经内分泌细胞 [8] [9]。另一种假设是单个恶性干细胞的神经内分泌分化对 PHNENs 的发生和形态起主要作用。目前普遍的被接受观点是: 肝脏 NENs 细胞来自肝内胆管上皮的嗜银细胞, 因为它是神经内分泌细胞[3] [10]。

临床中以 MHNEN 较为多见, 有研究发现[11]大约 56%~93%的 NET 患者在初次诊断时就已经发现肝脏转移, 根据美国 SEER 数据库[12]分析发现大约有 60%的 MHNEN 患者来源于胃肠道和胰腺, 约 25% 的患者来源于支气管肺组织。

3. 病理学分级

世界卫生组织(WHO) 2010 消化系统肿瘤病理分类[1], 将该类肿瘤统一称为 NENs, 基于核分裂像及 Ki-67 的标记指数进行组织学分类, 可分为三大类: NEN G1 级或类癌: 核分裂像 $< 2/10$ HPF, Ki-67 $< 3\%$ 分化良好; NEN G2 级: 核分裂像(2-20)/10 HPF, Ki-67 (3%~20%), 和 G3 级: 核分裂像 $> 20/10$ HPF, Ki-67 $> 20\%$, 分化差, 也称为神经内分泌癌(NEC, neuroendocrine carcinoma)。

4. 临床特征

NENs 依据其有无分泌功能可分为两类:一种是功能性 NENs,另一类是无功能性 NENs。功能性 NENs 根据分泌的物质不同,从而引起相应症状,可分以下两类:1) 类癌综合征: NENs 易发生转移,最常见的就是 MHNENs,这类转移灶也能释放激素而引起类癌综合征。该综合征包括:低血糖或高血糖、发作性腹泻、皮肤潮红、及心内膜纤维化等,原因在于神经内分泌细胞所分泌大量生物肽释放会导致持续性的皮肤潮红,伴或不伴支气管痉挛、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 [13] [14]。2) 一些特殊激素分泌所引发的症状:血小板减少(胰高血糖素瘤)、坏死性游走性红斑伴有贫血, Zollinger-Ellison 综合征(胃泌素瘤)及神经性低血糖症(胰岛素瘤)等。

无功能的神经内分泌肿瘤:与 MHNENs 不同的是,多数 PHNENs 病人没有典型的类癌综合征,有一种观点认为 PHNENs 释放的衍生产物直接进入门脉循环,被肝酶降解而失去活性 [15] [16]。多是 PHNENs 因为肿瘤生长过大而出现腹痛、压迫胆管而出现梗阻性黄疸、发生转移而出现对应的症状来就诊。这似乎是一个可与 MHNENs 鉴别诊断的临床特征。

PHNENs 另外一个重要的临床特征:多为孤立性病变。Quarley [3] 的报告中指出, PHNENs 中 76.3% 的患者病灶是孤立的,其中 48.4% 的发生在肝右叶。因此,孤立病灶可能作为 PHNENs 与 MHNENs 之间鉴别的另一临床特点。

5. 检查

1) 影像学

所有被诊断为 NENs 并担心可能的继发肝转移的患者都应该接受全面的病史、物理、生化和放射学评估。

CT: 患有 NENs 的患者应该接受胸部、腹部和骨盆的三期(平扫、动脉期和门静脉期成像)计算机断层扫描(CT)。MHNENs 动脉期:典型高强化,门静脉期:持续性强化。

MRI: MRI 可以较好的确定肝脏病变的特征。相关研究 [17] [18] 总结了一些支持 PHNENs 的征象: PHNENs 在 T1 加权成像上表现为异质性和低信号肿块,在 T2 加权成像上为明显高信号, DWI 上明显弥散。

生长抑素受体显像(somatostatin receptors scintigraphy, SRS): 约 90% 的 NENs 表达生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTRs), 根据这一原理,可以将 SSTRs 的表达用于 NENs 的功能性显像 [19]。我们利用放射性生长抑素的类似物从而使肿瘤成像。

准确的术前影像,对于评估可切除性的肝脏 NENs 和指导肝脏导向治疗是十分重要的。最近的一项综述发现,超声、CT、MRI 和 SRS 检测 MHNENs 的联合敏感率分别为 22%、21.2%、32.6% 和 12.4%, 而准确率分别为 38.4%、37.6%、48.8% 和 23.9% [20]。实际上,CT、MRI 和 srs-PET 在评估有转移网络的患者中都是有用的,特别是那些正在考虑肝切除的患者,并得到了最近的共识指南的支持。

2) 病理与生物标志物

PHNENs 肉眼观察表现:质软/中等硬度的肿块,切面多为黄褐色,肿块内部可见出血,囊性改变。镜下的肿瘤组织:可见小梁状,带状,腺泡状,管状等;细胞胞质少,细胞核呈圆形,核质比高,深核分裂象多,病灶内可见神经内分泌颗粒。

免疫组化 NENs 的诊断有重要价值:其中 CgA、Syn 和 CD56 是常用于诊断 NET 高度敏感的免疫组化标记物 [21]。其中嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA) 被做为诊断 NENs 首推生物标志物和术后随访观察指标,其与肝脏神经内分泌肿瘤的肿瘤负荷,病人预后等都有一定相关性 [22]。有研究提示, CgA 降低百分之八十及以上,是类癌综合征症状缓解和疾病是否稳定的预测指标 [23]。

6. 治疗

6.1. 手术治疗

在 NENs 病人中肝转移发生率为 50%~75%，只有 7%~15% 的病人可以通过手术完全切除肿瘤[13]。尽管复发率较高，手术依然被认为是治疗可切除的肝脏神经内分泌肿瘤的最佳方法。NENs 外科治疗包括：根治性切除术和减瘤术，达到控制症状和提高存活率的目的。手术切除 NETLM 的概念可以追溯到 1977 年，当时 Foster 和 Berman 报告了 44 例切除以控制症状的结果。他们指出，在大多数肿瘤消失率至少为 95% 且增长速度不快的患者中，症状得到了很好的控制[24] [25]。

根治性手术能完整的切除肿瘤，保证切缘阴性 + 彻底的区域淋巴清扫，能说是控制病情最有效的方法；对于那些无法被根治性切除的病人，姑息减瘤的手术也可使其获益[26] [27]。

6.2. 消融术

消融方法包括但不限于以下几种例如：微波消融(microwave ablation MWA)、射频消融(radiofrequency ablation RFA)、冷冻治疗(cryotherapy)和不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)。冷冻治疗是这些消融技术中最早提倡用于肝转移的，后来被射频消融所取代。射频消融(RFA)优点是可以治疗较大的病变，但缺点是神经内分泌肿瘤肝转移较大血管边缘的部分肿瘤可能无法达到足够高的温度来杀死肿瘤细胞，而且需要更长的时间来消融病变。该领域的许多人已经改用微波消融 MWA，它更快，因此可以治疗更多的病变，甚至可以有效地消融血管上的肿瘤；然而，如果太靠近门静脉结构，这可能会导致胆道狭窄。5 厘米以下的肿瘤是可以治疗的，但这些较大的肿瘤的复发率通常较高。不可逆电穿孔 IRE 的优点是它不会通过加热杀死肿瘤，而是通过使用电脉冲在细胞膜上制造小孔，从而导致细胞死亡。这一特点使得消融可以沿着重要的结构进行，永久性损伤的风险较小，但其用途仅限于较小的损伤和机器的成本[28]。

6.3. 肝动脉内导向治疗

鉴于肝神经内分泌肿瘤是有血管的，并且优先由肝动脉而不是门静脉血液供应，阻断这些肿瘤的动脉供应可能会导致缺血和坏死。选择性动脉闭塞可以单独进行(普通栓塞)，也可以与化疗药物联合进行(化疗栓塞)，这些方法都是对有症状的患者和不能切除和播散性继发肝神经内分泌肿瘤的局部区域控制的选择。

一项分析评估了有和没有类癌症状的高容量肝负荷(>25% 肝脏受累)患者的配对亚组，并比较了手术切除和动脉内治疗。用来说明接受手术切除的患者和接受动脉内治疗的患者之间的临床病理差异。研究发现，与无症状的患者相比，有症状的患者从手术切除中获得的益处比动脉内治疗更大[29]。这表明，对于小体积病变或为了控制症状，应考虑手术切除，而对于大体积病变且无症状的患者，应考虑包括动脉内治疗在内的其他治疗方案。

6.4. 生物治疗

NENs 中约有 90% 可表达生长抑素受体，根据这一特点可利用生长抑素类似物(somatostatin analogye, SSA)结合 NENs 表面 SSTRs 从而达到发肿瘤的作用，这种方法在 NET 的治疗中占有重要的地位。现在主要的 SSA：兰瑞肽，帕瑞肽，长效奥曲肽等。Shen 等[30]的研究发现，长效奥曲肽治疗组把中位生存时间从非治疗组的 19.15 个月提高到 35.22 个月，表明长效奥曲肽能显著提高患者的生存时间。

6.5. 化疗

潜在的化疗药物例如：氟尿嘧啶、链脲霉素，阿霉素，替莫唑胺，依托泊苷，丝裂霉素，铂类等，卡培他滨与替莫唑胺的联合是目前较多见的方案[31] [32]。

对于高增殖活性的肿瘤, 最佳的选择当然为细胞毒性药物, 推荐该种化疗药物在 PHNENs 中的组合应用, 如 5-氟尿嘧啶(5-Fu)联合依托泊苷、顺铂[33]。

6.6. 靶向治疗

靶向治疗主要针对, G1 和 G2 的 NENs, 目前常用的例如: 酪氨酸激酶抑制剂(例: 安罗替尼, 帕唑帕尼, 舒尼替尼, 索凡替尼)和雷帕霉素受体蛋白(mTOR)抑制剂(例: 依维莫司)。上述药物可单独使用或与 SSA 联合使用, 用来治疗中低级别 NENs [34] [35] [36]。

6.7. 免疫治疗

免疫治疗的原理为: 有些 NENs 细胞可高表达 PD-L1 (The Expression and Biological Significance 程序性死亡配体), 因此利用其抑制剂可达到延长这部分高表达 PD-L1 的病人的生存时间, 在 KEYNOTE-028 试验中所有患者每两周接受 PD-L1 抑制剂治疗, 结果 ORR 为 6%, 12 个月的无进展生存率和总生存率分别为 27% 和 87% [37], 抗 PD-1 以及抗 PD-L1 的制剂可能成为分化不良的神经内分泌癌(NEC, neuroendocrine carcinoma)即 G3 级 NENs 病人的又一选择[38]。

7. 总结

虽然有多种治疗方案可供神经内分泌患者选择, 但这些治疗的最佳顺序尚不清楚, 需要进一步研究。治疗还取决于患者的喜好、临床病程和当地可获得的治疗方式。随着识别分子标志物的持续研究和更多比较有前途的新疗法的临床试验, 神经内分泌肿瘤的治疗可能会继续变得更加精确和个性化。肝脏神经内分泌肿瘤的患者, 特别是那些患有广泛转移疾病的 NETLM 患者, 应该在专业中心进行管理, 以实现多学科的治疗方法。

参考文献

- [1] Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., *et al.* (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Edition, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, 196-250.
- [2] Elmugtaba, I.M., Kerolos, A., Zhai, Q.J., *et al.* (2017) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor with Unusual Thyroid Follicular-Like Morphologic Characteristics. *Case Reports in Pathology*, **2017**, Article ID: 7931975. <https://doi.org/10.1155/2017/7931975>
- [3] Quartey, B. (2011) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What Do We Know Now? *World Journal of Oncology*, **2**, 209-216. <https://doi.org/10.4021/wjon341w>
- [4] 杨秋霞, 吴静, 张嵘. 神经内分泌肿瘤的诊断研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2011, 34(5): 418-421.
- [5] Trofimiuk-Müldner, M., Lewkowicz, E., Wysocka, K., *et al.* (2017) Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Krakow and Krakow District in 2007-2011. *Endokrynologia Polska*, **68**, 42-46. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0006>
- [6] 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>
- [7] De Luzio, M., Barbieri, A., 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>
- [8] Andreola, S., Lombardi, L., Audisio, R.A., *et al.* (1990) A Clinicopathologic Study of Primary Hepatic Carcinoid Tumors. *Cancer*, **65**, 1211-1218. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900301\)65:5%3C1211::AID-CNCR2820650530%3E3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900301)65:5%3C1211::AID-CNCR2820650530%3E3.0.CO;2-M)
- [9] Sioutos, N., Virta, S. and Kessimian, N. (1991) Primary Hepatic Carcinoid Tumor. Anelectron Microscopic and Immunohistochemical Study. *American Journal of Clinical Pathology*, **95**, 172-175. <https://doi.org/10.1093/ajcp/95.2.172>
- [10] Gravante, G., De Liguori, C.Ni., Overton, J., *et al.* (2008) Primary Carcinoids of the Liver: A Review of Symptoms, Diagnosis and Treatments. *Digestive Surgery*, **25**, 364-368. <https://doi.org/10.1159/000167021>

- [11] Gupta, S. (2013) Intra-Arterial Liver-Directed Therapies for Neuroendocrine Hepatic Metastases. *Seminars in Interventional Radiology*, **30**, 28-38. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333651>
- [12] Yao, J.C., Hassan, M., Phan, A., *et al.* (2008) One Hundred Years after “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3063-3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
- [13] Modlin Irvin, M., Oberg, K., Chung, D.C., *et al.* (2008) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *Lancet Oncology*, **9**, 61-72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70410-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70410-2)
- [14] Beaumont, J.L., Cella, D., Phan, A.T., *et al.* (2012) Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients with Neuroendocrine Tumors with Quality of Life in the General US Population. *Pancreas*, **41**, 461-466. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182328045>
- [15] Shetty, P.K., Baliga, S.V., Balaiah, K., *et al.* (2010) Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: An Unusual Cystic Presentation. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **53**, 760-762. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.72078>
- [16] Tohyama, T., Matsui, K. and Kitagawa, K. (2005) Primary Hepatic Carcinoid Tumor with Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease: A Case Report of a Patient on Long-Term Follow-up. *Internal Medicine*, **44**, 958-962. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.958>
- [17] Chen, Q., Zhao, H., Zhao, J., Bi, X., Li, Z., Huang, Z., Zhang, Y., Zhou, J. and Cai, J. (2018) Clinical Features and Prognostic Factors of Cryptogenic Hepatocellular Carcinoma. *Translational Cancer Research*, **7**, 729-737. <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.06.06>
- [18] Chen, Z., Xiao, H.-E., Ramchandra, P., *et al.* (2014) Imaging and Pathological Features of Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinoma: An Analysis of Nine Cases and Review of the Literature. *Oncology Letters*, **7**, 956-962. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1844>
- [19] Hope, T.A., Bergsland, E.K., Bozkurt, M.F., *et al.* (2018) Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **59**, 66-74. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202275>
- [20] Ronot, M., Clift, A.K., Baum, R.P., *et al.* (2018) Morphological and Functional Imaging for Detecting and Assessing the Resectability of Neuroendocrine Liver Metastases. *Neuroendocrinology*, **106**, 74-88. <https://doi.org/10.1159/000479293>
- [21] Miki, M., Ito, T., Hijioka, M., *et al.* (2017) Utility of Chromogranin B Compared with Chromogranin A as a Biomarker in Japanese Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 520-528. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyx032>
- [22] Arnold, R., Wilke, A., Rinke, A., *et al.* (2008) Plasma Chromogranin A as Marker for Survival in Patients with Metastatic Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 820-827. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.052>
- [23] Jensen, E.H., Kvols, L., McLoughlin, J.M., *et al.* (2007) Biomarkers Predict Outcomes Following Cytoreductive Surgery for Hepatic Metastases from Functional Carcinoid Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 780-785. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9148-z>
- [24] Foster, J.H. and Berman, M.M. (1977) Solid Liver Tumors. *Major Problems in Clinical Surgery*, **22**, 1-342.
- [25] Foster, J.H. and Lundy, J. (1981) Liver Metastases. *Current Problems in Surgery*, **18**, 157-202. [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(81\)80009-3](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(81)80009-3)
- [26] Pavel, M., O’Toole, D., Costa, F., *et al.* (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*, **103**, 172-185. <https://doi.org/10.1159/000443167>
- [27] Farley Heather, A. and Pommier Rodney, F. (2016) Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **25**, 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.08.010>
- [28] Cannon, R., Ellis, S., Hayes, D., *et al.* (2013) Safety and Early Efficacy of Irreversible Electroporation for Hepatic Tumors in Proximity to Vital Structures. *Journal of Surgical Oncology*, **107**, 544-549. <https://doi.org/10.1002/jso.23280>
- [29] Mayo, S.C., de Jong, M.C., Bloomston, M., Pulitano, C., Clary, B.M., Reddy, S.K., *et al.* (2011) Surgery Versus Intra-Arterial Therapy for Neuroendocrine Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 3657-3665. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1832-y>
- [30] Shen, C., Shih, Y.-C.T., Xu, Y., *et al.* (2015) Octreotide Long-Acting Repeatable among Elderly Patients with Neuroendocrine Tumors: A Survival Analysis of SEER-Medicare Data. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **24**, 1656-1665. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0336>
- [31] Clift, A.K. and Frilling, A. (2014) Management of Patients with Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumors.

-
- Annals of Saudi Medicine*, **34**, 279-290. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2014.279>
- [32] Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J.-L., *et al.* (2011) Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*, **364**, 501-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>
- [33] Maroon, J., Kocha, W., Kvolts, L., *et al.* (2006) Guidelines for the Diagnosis and Management of Carcinoid Tumours. Part 1: The Gastrointestinal Tract. A Statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Current Oncology*, **13**, 67-76. <https://doi.org/10.3390/curroncol13020006>
- [34] Öberg, K., Knigge, U., Kwekkeboom, D., *et al.* (2012) Neuroendocrine Gastro-Entero-Pancreatic Tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **23**, vii124-vii130. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds295>
- [35] Fazio, N., Granberg, D., Grossman, A., *et al.* (2013) Everolimus plus Octreotide Long-Acting Repeatable in Patients with Advanced Lung Neuroendocrine Tumors: Analysis of the Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled RADIANT-2 study. *Chest*, **143**, 955-962. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1108>
- [36] Pavel, M.E., Becerra, C., Grosch, K., *et al.* (2017) Effect of Everolimus on the Pharmacokinetics of Octreotide long-Acting Repeatable in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of the Randomized Phase III RADIANT-2 Trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **101**, 462-468. <https://doi.org/10.1002/cpt.559>
- [37] Ott Patrick, A., Bang, Y.-J., Piha-Paul, S.A., *et al.* (2019) T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated with Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 318-327. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2276>
- [38] Fan, Y., Ma, K., Wang, C., *et al.* (2016) Prognostic Value of PD-L1 and PD-1 Expression in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 6075-6082. <https://doi.org/10.2147/OTT.S115054>