

原发性肝神经内分泌瘤 11 例诊断及治疗

罗 炯, 苏纪烽, 王 琳

(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科二病区, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的** 总结原发性肝脏神经内分泌肿瘤(primary neuroendocrine tumours of the liver, PHNET)患者的病例资料, 并分析其临床特征、影像学表现、病理特点、诊疗情况, 以提高临床诊断和治疗水平。 **方法** 回顾性分析昆明医科大学第二附属医院自 2016 年 1 月 1 日至 2023 年 5 月 9 日诊治的 11 例 PHNET 患者临床表现、实验室检查、影像学特点、病理学检查结果、诊疗过程及预后情况。 **结果** 11 例 PHNET 患者中女性 7 例, 男性 4 例; 年龄 24 ~ 68 岁, 中位年龄 65 岁; 患者以腹痛为主要症状, 其中 5 例腹痛、1 例腹胀、其余 5 例无明显临床症状。患者 AFP、CEA、HBsAg 均阴性, 仅 2 例患者 CA-199 升高。7 例超声造影图像均呈现“快进快出”模式; 6 例 256CT 增强扫描均显示动脉期明显强化, 静脉期和平衡期的强化减退; 5 例磁共振(MRI)扫描表现出簇状分布或大灶周围伴子灶, T1WI 序列低信号 4 例、混杂高低信号 1 例, T2WI 序列均呈高信号, 弥散加权成像(DWI)均显示病灶边缘间隔强化。组织病理学检查患者均为 NET, 其中 G1 期 2 例、G2 期 9 例, CgA 阳性率 72.73% (8/11), Ki-67 阳性率 100.00% (11/11), CD-56 阳性率 81.82% (9/11), Syn 阳性率 100.00% (11/11)。9 例患者进行肝切除根治术治疗, 2 例行穿刺活检后未有后续治疗; 随访 6.0 ~ 37.0 个月, 期间 6 例生存、2 例死亡、3 例失访; 术后复发 5 例, 其中 4 例肝动脉化疗栓塞术(TACE)处理, 1 例 TACE+口服靶向药物索尼替尼处理, 共 4 例存活。 **结论** PHNET 缺乏特征性临床表现、影像学特征, 有赖于组织病理学检查并排除其他病变后确诊, 早期发现和联合治疗是改善患者预后的重要策略。

[关键词] 原发性肝神经内分泌瘤; 肝肿瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 – 610X(2024)05 – 0001 – 07

Diagnosis and Treatment of 11 Cases of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors

LUO Jiong, SU Jifeng, WANG Lin

(Ward 2, Dept. of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the case data of patients with primary liver neuroendocrine tumors (PHNET) and analyze their clinical characteristics, imaging manifestations, pathological characteristics, and diagnosis and treatment status so as to improve the clinical diagnosis and treatment. **Methods** 11 PHNET patients (7 females and 4 males with the age ranged from 24 to 68 and the median age being 65) treated in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 1, 2016 to May 9 were selected and the clinical manifestations, laboratory examinations, imaging features, pathological findings, diagnosis and treatment process, and prognosis were retrospectively analyzed. **Results** Abdominal pain was the main symptom of the patients, including 5 cases of abdominal pain, 1 case of abdominal distension and the remaining 5 cases without obvious clinical symptoms. AFP, CEA and HBsAg were all negative, and CA-199 was elevated in only 2 patients. Contrast-enhanced ultrasound images of 7 cases showed “fast in and fast out” model. 256-slice CT enhanced scan of 6

[收稿日期] 2023 – 12 – 22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82372810)

[作者简介] 罗炯(1997 ~), 男, 四川泸州人, 在读硕士研究生, 主要从事肝癌诊断以及肿瘤基础研究工作。

[通信作者] 王琳, E-mail: wanglinfey@126.com

cases revealed the obvious enhancement in arterial phase and enhancement decline in venous phase and equilibrium phase. Five cases of magnetic resonance imaging (MRI) showed the cluster distribution or large focal area with subfocal area and T1WI sequence showed the low signal in 4 cases and mixed high and low signal in 1 case. T2WI sequence showed the high signal, and diffusion weighted imaging (DWI) displayed marginal interval enhancement of lesion. All patients were NET by histopathological examination, including 2 cases of G1 phase and 9 cases of G2 phase. The positive rates of CgA, Ki-67, CD-56 and Syn were 72.73% (8/11), 100.00% (11/11), 81.82% (9/11) and 100.00% (11/11) respectively. 9 patients underwent the radical hepatectomy, and 2 patients underwent the puncture biopsy without follow-up treatment. During the follow-up period of 6.0–37.0 months, 6 patients survived, 2 patients died, and 3 patients were lost to follow-up. There were 5 cases of postoperative recurrence, including 4 cases treated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and 1 case treated with TACE+oral targeted drug sulfatinib, and finally 4 cases survived. **Conclusion** PHNET lacks the characteristic clinical manifestations and imaging characteristics and the diagnosis depends on the histopathological examination and the exclusion of other lesions. Early detection and combined treatment are important strategies to improve the prognosis of patients.

[**Key words**] Primary hepatic neuroendocrine tumors; Hepatic tumor; Diagnosis; Treatment

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumour, NET)源于胚胎神经内分泌细胞,其生长缓慢,能储存和分泌多种弥漫性神经内分泌激素,如前列腺素、氨基酸类和多肽类激素等,临床上常见于肺、支气管、消化道和胰腺^[1]。因肝脏为双重血供系统,该部位的NET主要从胃肠道或胰腺转移而来,原发性肝脏神经内分泌肿瘤(primary neuroendocrine tumours of the liver, PHNET)则较为罕见,仅占NET的0.3%^[2]。关于PHNET的病理生理起源有2种普遍观点,1种是产生于胆管上皮的散在神经内分泌细胞,另1种是胆道系统慢性炎症可能通过发动肠道化生而导致神经内分泌肿瘤的发生,但目前尚没有确切的证据表明肝原发性神经内分泌瘤的病理生理起源^[3]。由于PHNET无特异性的临床表现、实验室检查、影像学结果,其诊断分型及治疗尚无统一标准,相关报道较少。基于此,本文结合以往文献分析本中心近5 a PHNET病例的临床资料、病理特征、诊疗过程及预后等,旨在为PHNET提供诊疗新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析昆明医科大学第二附属医院2016年1月1日至2023年5月9日诊治的11例PHNET患者的病例资料。纳入标准:经病理活检确诊为PHNET;病例资料完整;患者及家属知情同意。排除标准:转移性肝脏NET;伴其他恶性肿瘤者;影像学资料质量不佳。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 从医院信息系统收集患者临床资料,包括年龄、性别、既往病史、主诉症状、病理分级^[6]、肿瘤最大直径、肿瘤位置、肿瘤个数、淋巴结转移情况、实验室检查结果、免疫组化结果、影像学检查结果、治疗方案等。实验室指标包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原-199(CA-199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、白蛋白,免疫组化指标包括嗜铬素A(chromogranin A, CgA)、增殖抗原(Ki-67)、神经细胞黏附分子(CD-56)、突触素(synaptophysin, Syn)。**1.2.2 随访** 通过住院、门诊、电话等形式进行预后随访,随访时间截止至2023年11月31日或患者失访、死亡。

2 结果

2.1 基线资料

11例PHNET患者男性4例,女性7例;年龄24~68岁,中位年龄65岁;均无家族史及肝炎背景史,其中合并糖尿病1例、子宫肌瘤剔除史1例、高血压1例;患者以腹痛为主要症状,其中5例腹痛、1例腹胀、其余5例无明显临床症状,见表1。

表 1 11 例 PHNET 患者基线资料
Tab. 1 Baseline data of 11 patients with PHNET

患者编号	性别	年龄(岁)	既往病史	家族史	主诉症状
1	女	44	无	无	腹痛
2	女	24	无	无	体检发现
3	女	24	无	无	腹痛
4	女	54	无	无	体检发现
5	女	46	无	无	腹痛
6	女	65	糖尿病	无	腹胀
7	男	65	无	无	体检发现
8	女	68	子宫肌瘤剔除史	无	腹痛
9	男	59	高血压	无	体检发现
10	男	40	无	无	体检发现
11	男	48	无	无	腹痛

2.2 实验室检查结果

11 例 PHNET 患者 AFP、CEA、HBsAg 均阴性, 仅 2 例患者 CA-199 升高; 仅 1 例 ALT、AST、TBIL 升高, 其余均在正常范围, 见表 2。

2.3 影像学检查

11 例 PHNET 患者均进行常规超声检查, 其中病灶呈现低回声信号 6 例、混合回声信号 3 例、稍高回声信号 1 例; 7 例接受超声造影检查, 图像均呈现“快进快出”模式, 其中 5 例动脉期为高增强, 2 例为等增强, 见图 1。6 例 PHNET 患者接受 256 排 CT 检查, CT 平扫均显示肝脏存在低密度肿块, 增强扫描结果均显示动脉期明显强化, 而静脉期和平衡期的强化减退, 见图 2。5 例

表 2 11 例 PHNET 患者实验室检查结果
Tab. 2 Laboratory findings in 11 patients with PHNET

患者编号	肿瘤标志物			肝功能指标						
	AFP (g/L)	CA-199 (kU/L)	CEA (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	HBsAg (S/CO)	白蛋白 (g/L)
1	N	40.62	N	15	26	11.7	3.9	7.7	N	42.3
2	N	N	N	67	35	8.2	3.2	5	N	45
3	N	N	N	13	42	12.9	4.5	8.4	N	77
4	N	N	N	32	31	15	0.2	10.8	N	35.7
5	N	42.1	N	26	22	5	1.4	3.6	N	44.6
6	N	N	N	13	17	17.5	5.2	12.3	N	40.8
7	N	N	N	15	18	15.9	33	12.6	N	49
8	N	N	N	138	228	19.8	4.2	15.6	N	42
9	N	N	N	15	21	14.7	4.5	10.1	N	41.6
10	N	N	N	27	23	17.6	6	11.6	N	50.6
11	N	42.61	N	47	43	14.2	5.6	8.6	N	49.4

阴性以“N”表示。

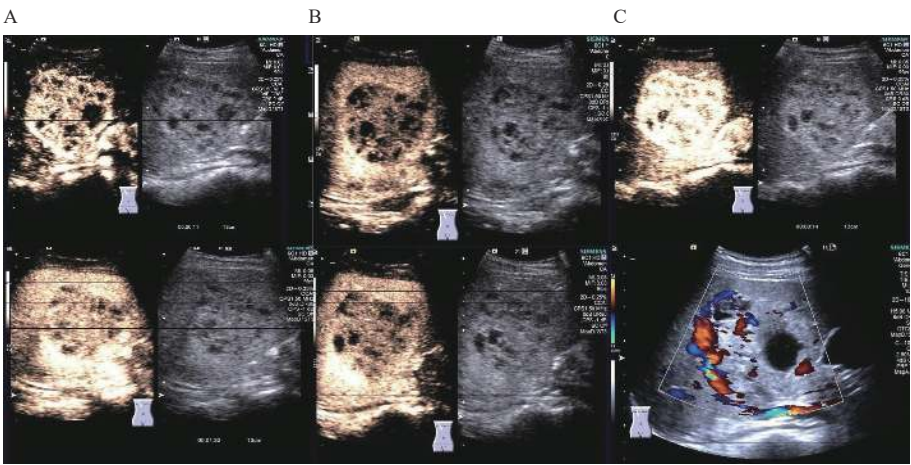


图 1 PHNET 患者术前超声造影成像

Fig. 1 Preoperative ultrasonographic imaging of PHNET patients

A: 患者病灶区域肝动脉期呈快速强化; B: 门静脉期呈等强化; C: 延迟期强化明显消退。

患者接受磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)扫描, 其中有 3 例多发肿瘤病例表现出簇状分布或大灶周围伴子灶, T1WI 序列病灶区呈低信号

4 例、混杂高低信号 1 例, T2WI 序列病灶区均呈高信号, 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)显示病灶边缘间隔强化、周围廓清, 见图 3。



图 2 PHNET 患者术前 256 排 CT 检查成像

Fig. 2 Preoperative 256 CT imaging of a patient with PHNET

A: 平扫示存在混杂低密度肿块; B: 增强扫描示肝动脉期间隔明显强化; C: 图示门脉后期强化明显减退。

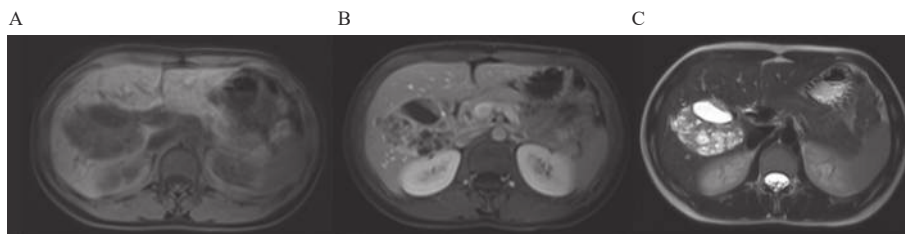


图 3 PHNET 患者术前 MRI 成像

Fig. 3 Preoperative MRI imaging of PHNET patient

A: T1WI 序列呈结节状稍高信号; B: T2WI 序列呈长信号; C: DWI 示病灶边缘间隔强化。

2.4 病理学特征

11 例患者均经病理诊断为 NET, G1 期 2 例, G2 期 9 例; 肿瘤最大直径 2 ~ 15.5 cm, 平均直径 (7.09 ± 1.84) cm; 肿瘤位于左叶 7 例, 右叶 3 例, 右前叶及后叶 1 例; 肿瘤单发 4 例, 多发 7 例; 3 例出现淋巴结转移, 其中肝门转移 2 例、腹腔转移 1 例。9 例进行肝切除根治术治疗, 2 例行超声引导下肝穿刺活检, 病理标本切面呈灰红色或灰褐色, HE 染色可见切片组织呈实性巢状 6 例、缎带状 3 例、腺管样 2 例。免疫组化检查显示 8 例 CgA 阳性, 阳性率 72.73% (95%CI: 0.4344 ~ 0.9025); 11 例 Ki-67 均阳性, 阳性率 100.00% (95%CI: 0.7412 ~ 1.000); 9 例 CD-56 阳性, 阳性率 81.82% (95%CI: 0.5230 ~ 0.9486); 11 例 Syn 均阳性, 阳性率 100.00% (95%CI: 0.7412 ~ 1.0000)。

2.5 诊疗及预后情况

11 例患者 9 例患者进行肝切除根治术治疗, 2 例行穿刺活检后未有后续治疗。术后复发 5 例, 复发率 45.45% (95%CI: 0.2127 ~ 0.7199), 复发患者中 4 例进行肝动脉化疗栓塞术(hepatic artery chemoembolisation, TACE)处理, 1 例 TACE+口服靶向药物索尼替尼处理。随访 6.0 ~ 37.0 个月,

期间 6 例存活、2 例死亡、3 例失访, 见表 4。

3 讨论

继淋巴结后, 肝脏是 NET 常见转移部位, 而原发性的 PHNET 属于 NET 中的罕见类型, 好发于中老年女性^[4]。本研究中 PHNET 患者男性 4 例, 女性 7 例; 年龄 24 ~ 68 岁, 中位年龄 65 岁, 与流行病学趋势相符。PHNET 患者由于肿瘤产生的内分泌激素不足以引起相应临床症状, 因此较少出现皮肤潮红、神经性低血糖、腹泻、Zollinger-Ellison 综合征等“类癌综合征”, 常见症状包括右上腹痛、腹胀、乏力和腹部肿块, 临床表现缺乏特异性, 与转移性肝神经内分泌瘤(metastatic hepatic neuroendocrine tumour, MHNET)形成明显对比^[5-6]。本研究患者以腹痛为主要症状, 其中 5 例腹痛、1 例腹胀, 其余 5 例无明显临床症状, 均为体检时发现, 说明该病早期诊断困难。

目前临床主要通过排除继发性的可能及结合病理学检查确诊 PHNET, 尚无特异性实验室指标^[7], 对于 PHNET 患者, 由于 PHNET 肿瘤不易侵犯胆管, 所以较少造成胆红素升高或者肝损害,

表 3 11 例 PHNET 患者病理学检查结果
Tab. 3 Pathological findings in 11 patients with PHNET

患者编号	诊断及病理分级	肿瘤最大直径(cm)	肿瘤位置	肿瘤个数	淋巴结转移情况	CgA	Ki-67	CD-56	Syn
1	NET(G2)	13	右叶	单发	无	N	Y, 3%	Y	Y
2	NET(G2)	10	左叶	单发	无	Y	Y, 3%	Y	Y
3	NET(G2)	6	右前叶及后叶	单发	无	N	Y, 10%	Y	Y
4	NET(G2)	7	肝右叶	多发	肝门淋巴结	N	Y, 3%	Y	Y
5	NET(G2)	5	肝左叶	多发	无	Y	Y, 10%	N	Y
6	NET(G1)	5.3	左外叶	多发	肝门淋巴结	Y	Y, 1%	Y	Y
7	NET(G2)	2	左外叶	多发	无	Y	Y, 20%	Y	Y
8	NET(G2)	15.1	肝右叶	单发	无	Y	Y, 5%	N	Y
9	NET(G2)	15.5	左内叶	多发	无	Y	Y, 20%	Y	Y
10	NET(G2)	5	左外叶	多发	无	Y	Y, 20%	Y	Y
11	NET(G1)	11.8	左外叶	多发	腹腔淋巴结	Y	Y, 3%	Y	Y

阳性以“Y”表示, 阴性以“N”表示。

表 4 11 例 PHNET 患者诊疗及预后情况
Tab. 4 Diagnosis and prognosis of 11 PHNET patients

患者编号	首诊手术/活检	术后复发	复发时间	复发处理	口服靶向药物	随访(月)	预后
1	右三肝切除术	Y	术后3月	TACE	索尼替尼	10	生存
2	左半肝切除	N	—	—	—	23	生存
3	肝V、VI、VII段切除	N	—	—	—	31	生存
4	右半肝切除	Y	术后16月	TACE	—	27	死亡
5	左半肝切除	Y	术后8月	TACE	—	8	生存
6	穿刺活检	—	—	—	—	失访	—
7	穿刺活检	—	—	—	—	失访	—
8	肝中叶切除	Y	术后3月	—	—	6	死亡
9	左半肝切除	N	—	—	—	37	生存
10	左半肝切除	N	—	—	—	失访	—
11	左半肝切除	Y	术后1月	TACE	—	26	生存

复发以“Y”表示, 未复发以“N”表示。

常见肝酶、胆红素及肿瘤标记物(AFP、CA-199、CEA)等通常在正常范围内^[8]。本文 11 例原发性肝脏神经内分泌瘤患者 AFP、CEA 均阴性, 仅 2 例患者 CA-199 升高, 仅 1 例发生 ALT、AST、TB 升高, 其余均在正常范围。有研究报道, 肿瘤标记物的阴性结果有助于将 PHNET 同其他肝脏肿瘤进行鉴别诊断, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者存在 AFP 水平异常升高, 肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocellular carcinoma, ICC)伴有 CA19-9 异常升高^[9]。因此, 血清生物学检查指标虽不能作为 PHNET 的诊断依据, 但指标结果可用于排除肝脏内的其他恶性肿瘤。

PHNET 患者肿瘤病灶较大, 病灶多因供血不足而坏死, 因此常规超声可检查出囊实性包块, 以低回声信号或者混合回声信号为主, 超声造影

成像与 HCC 相似, 呈现肝动脉期呈快速强化、延迟期强化明显消退的“快进快出”模式, 本研究结果与以往报道一致^[10]。肝脏肿瘤由肝动脉供血, PHNET 在 CT 上的表现通常呈现出类似于 HCC 的动脉增强以及 ICC 的延迟相增强^[11]。PHNET 在动脉期和门静脉期明显增强, 通常可以看到主要病变周围有几个卫星结节, 随着病灶的扩大, 常会出现病灶出血、坏死和门静脉血栓形成的现象^[12]。MRI 在肝脏组织对比和空间分辨率方面具有良好的表现, PHNET 患者的 MRI 通常表现为 T1WI 低信号和 T2WI 高信号, 病灶直径<2 cm 的 PHNET 病灶呈均匀增强, 而直径>2 cm 的病灶在动脉期呈周围强化^[13]。史东立等^[14]研究显示, PHNET 患者存在单发或多发病灶, 多发病灶占比更多, 且病理分期以 G2 期为主, 多发肿瘤病例在 MRI

成像呈现簇状分布或大灶周围伴子灶的特点,本研究与之类似,而转移性 NET 病灶 MRI 成像多以弥漫分布为主,这可能是 PHNET 与转移性 NET 的鉴别依据。DWI 成像的定量参数平均弥散系数(average diffusion coefficient, ADC)能够提供关于细胞密度和细胞外基质特性的信息,与周围肝实质相比,所有 NET 在 DWI 上表现出明显高密度和较低 ADC 值,而与转移性 NET 相比,PHNET 呈现出更低的 ADC 值,因此临床上通常推荐使用 DWI 序列诊断 PHNET 及微小病灶^[15]。随着影像学技术的进步及 PET-CT 扫描能力的提高,临床对 NET 识别准确度进一步提升,其对 NET 的敏感性可达到 97%,相比之下,增强 CT 仅为 61%^[16]。

对于术前影像学和实验室检查无法确定原发性神经内分泌瘤的患者,是否进行进一步的穿刺检查存在争议。有文献报道,术前穿刺检查对确诊的价值有限,且存在出血和肿瘤针道种植转移的风险,对于有出血倾向和肝肾功能障碍的患者,不建议进行肝脏穿刺活检^[17]。PHNET 的病理组织通常呈现为质软肿块,其中混有固体和囊性的出血坏死。经过苏木精和 HE 染色显示实性巢状、缎带状、小梁状或腺状细胞排列的特征性病理特征,本研究与之相符^[18]。目前, Ki-67、CgA、Syn、CD-56 是临床公认的诊断 NET 的特异性免疫组化标志物^[19]。Ki-67 指数与肿瘤细胞的增殖有关,因此可用于评估疾病的预后^[20]。有文献报道血清 CgA 及 Syn 对于 PHNET 的诊断敏感度和特异度均较高,其常用于监测肿瘤复发及评估预后^[21]。也有研究指出对 Ki-67、CgA、Syn 进行免疫染色,有助于确定肿瘤是否来源于神经内分泌细胞,将 PHNET 和 HCC 相区别^[22]。CD-56 表达于神经细胞膜表面,有研究显示, PHNET 患者 CD-56 阳性率高于 CgA 和 Syn^[23]。本组 PHNET 病例中, 8 例 CgA 阳性, 阳性率 72.73%; 11 例 Ki-67 均阳性, 阳性率 100.00%; 9 例 CD-56 阳性, 阳性率 81.82%; 11 例 Syn 均阳性, 阳性率 100.00%。因此将 Ki-67、CgA、Syn、CD-56 联合检测有助于提高 PHNET 诊断率。

目前,关于 PHNET 的治疗,在国内外尚无统一共识,对于没有转移的患者,手术切除是首选治疗方式,分为根治性切除、姑息性切除和肝移植,术后 5 a 生存率有 70% 以上,复发率约 18%^[24]。本研究 11 例 PHNET 患者中 9 例患者进行肝切除根治术治疗,2 例行穿刺活检后未有后

续治疗,术后复发 5 例,复发率 45.45%,截止随访时间有 6 例存活、2 例死亡、3 例失访,最长 37 个月最短 6 个月。有研究报道, PHNET 患者平均生存期约有 60.78 个月^[25],本研究患者存活时间较短,考虑与随访时间不长有关。由于肝脏肿瘤大部分由肝动脉提供血液供应,而正常肝细胞由门静脉提供血液供应,因此对于不可切除或术后复发的 PHNET 患者可采取 TACE 使肿瘤缩小^[26]。本组中术后复发 5 例,复发率 45.45%,复发患者中 4 例进行 TACE 处理后有 3 例存活。也有研究指出,由于 NET 高度血管化,因此抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGFR)的信号成为一种选择,索尼替尼是 1 种多肽酪氨酸激酶抑制剂,能作用于 VEGFRs-1、VEGFRs-2、VEGFRs-3、血小板源性生长因子及受体、原癌基因 KIT 等^[27]。本研究有 1 例患者进行根治术+TACE+口服靶向药物索尼替尼处理,1 a 后复查未见复发征象。目前,虽然索尼替尼主要用于胰腺神经内分泌瘤的治疗,但它仍有望成为未来治疗 PHNET 的 1 种方式。

总之, PHNET 的临床表现缺乏特异性,影像学检查与肝脏其他肿瘤相似,缺乏特异的肿瘤标志物,罕见性导致诊断困难。只有结合术前检查、病理免疫组化结果和长期随访等排除转移性 NET,才能诊断为 PHNET。目前,多学科诊疗模式(multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT)已成为临床疑难病例的常用诊断和制定诊疗计划方式,因此对于术前诊断困难的 PHNET 可以采用 MDT 讨论的方式早期诊断和治疗。治疗上首选根治性手术切除,失去手术机会的患者可以选择 TACE、肝移植或靶向治疗等方式改善预后。

[参考文献]

- [1] 张奔龙,鲁意迅,李力,等.基于单中心 490 例胃神经内分泌肿瘤建立的列线图具有良好的预后预测性能[J].南方医科大学学报,2023,43(2):183-190.
- [2] Elayan A, Batah H, Badawi M, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review[J]. Cureus, 2022, 14(2): e22370.
- [3] Yu WM, Li R, Sun BL, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumour with multiple liver metastases: A case report with literature review[J]. International Journal of Surgery Case Reports, 2021, 89(1): 106590.

- [4] Bouzayan L, Madani A, Malki S, et al. Primary hepatic origin of a neuroendocrine tumor: A rare case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 84(1): 104937.
- [5] Kaneko R, Kimura Y, Sakata H, et al. A case of primary hepatic mixed neuroendocrine–non–neuroendocrine tumor (MiNEN) associated with gallbladder carcinosarcoma[J]. *Clin J Gastroenterol*[J], 2020, 13(6): 1280–1288.
- [6] Wong PC, She WH, Khoo US, et al. A case of primary hepatic neuroendocrine tumor and literature review[J]. *Case reports in oncology*, 2021, 14(1): 90–97.
- [7] 张力夫, 姚小晓, 王禹, 等. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤的诊断与治疗 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(7): 698–700.
- [8] Shi C, Jug R, Bean SM, et al. Primary hepatic neoplasms arising in cirrhotic livers can have a variable spectrum of neuroendocrine differentiation[J]. *Hum Pathol*, 2021, 116(1): 63–72.
- [9] 冯伟, 周梦豪, 张坦, 等. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤 21 例临床特征和预后影响因素分析 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(1): 19–21.
- [10] 王文清. 肝脏原发性和转移性神经内分泌肿瘤的超声造影表现对比 [J]. *肝脏*, 2020, 25(5): 498–500.
- [11] 周元龙, 李思柔, 郭岩松, 等. 1 例原发性肝脏神经内分泌肿瘤的诊断 [J]. *山东医药*, 2023, 63(3): 81–83.
- [12] 袁丹丹, 刘静, 曹笑婉, 等. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤三期增强扫描 CT 特征 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(12): 2462–2465.
- [13] Han Y, Li L, Sun H. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary neuroendocrine tumors of the liver[J]. *World Neurosurg*, 2020, 138(1): 723–731.
- [14] 史东立, 马良, 李宏军. 原发肝脏神经内分泌肿瘤的临床及影像特征 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(8): 655–658.
- [15] 何莎莎, 王青乐, 周旭峰. 肝原发性神经内分泌肿瘤 MRI 分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(5): 818–821.
- [16] Bai X, Zhang X, Wang X. Primary hepatic neuroendocrine tumor: pretherapy and posttherapy FDG PET/CT finding[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(1): 88–90.
- [17] Zhang Z, Li H. Surgical treatment of primary hepatic neuroendocrine tumor diagnosed by ¹⁸F-NOTA-Octreotide PET/CT: A case report[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10(1): 1256176.
- [18] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182–8.
- [19] Seki Y, Sakata H, Uekusa T, et al. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma diagnosed by needle biopsy: A case report[J]. *Surg Case Rep*, 2021, 7(1): 236.
- [20] Furukawa T, Ozaka M, Takamatsu M, et al. Ki-67 labeling index variability between surgically resected primary and metastatic hepatic lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Int J Surg Pathol*, 2021, 29(5): 475–481.
- [21] 唐灿, 李向阳, 秦浩然, 等. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤单中心 12 例诊治与疗效分析 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(6): 674–680.
- [22] Wang HH, Liu ZC, et al. Clinical characteristics and outcome of primary hepatic neuroendocrine tumors after comprehensive therapy[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(9): 1031–1043.
- [23] Zhang Z, Zhao X, Li Z, et al. Development of a nomogram model to predict survival outcomes in patients with primary hepatic neuroendocrine tumors based on SEER database[J]. *BMC cancer*, 2021, 21(1): 567.
- [24] Qu C, Qu LL, Zhu CZ, et al. Treatment of primary hepatic neuroendocrine tumors with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): A case report and literature review[J]. *Medicine*, 2018, 97(37): e12408.
- [25] Shah D, Mandot A, Cerejo C, et al. The outcome of primary hepatic neuroendocrine tumors: A single-center experience[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(6): 710–715.
- [26] Li S, Niu M, Deng W, et al. Efficacy of chemotherapy versus transcatheter arterial chemoembolization in patients with advanced primary hepatic neuroendocrine carcinoma and an analysis of the prognostic factors: A retrospective study[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(1): 9085–9093.
- [27] Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1489–1499.