

Levertransplantation vid metastaserande neuroendokrina tumörer

Symtomfrihet och bot visad



HÅKAN AHLMAN, professor, överläkare, sektionen för endokrin kirurgi

hakan.ahlman@surgery.gu.se

MICHAEL OLAUSSON, professor, överläkare, Transplantationscentrum

STYRBJÖRN FRIMAN, docent, överläkare, Transplantationscentrum

GUSTAF HERLENIUS, specialistläkare, Transplantationscentrum

CHRISTIAN CAHLIN, specialistläkare, Transplantationscentrum

OLA NILSSON, professor, överläkare, Patologi och cytologi

SVANTE JANSSON, docent, överläkare, sektionen för endokrin kirurgi

BO WÄNGBERG, docent, överläkare, sektionen för endokrin kirurgi; samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Metastaser från neuroendokrina tumörer som karcinoider och endokrina pankreastumörer (EPT) har ofta långsam tillväxt och kan vara begränsade till levern under relativt lång tid. Detta faktum kan öppna ett terapeutiskt fönster för levertransplantation för utvalda patienter med metastaser som inte kan behandlas med leverkirurgi eller för patienter som inte svarar på medicinsk behandling eller andra interventioner, t ex leverartärembolisering eller lokal ablation. Med dagens erfarenhet bör primärtumör och regionala metastaser avlägsnas vid en första operation för att undvika lokala komplikationer och för fastställande av tumörens grad och stadium.

I litteraturen finns rapporter om patienter med väldifferentierade endokrina karcinom (WDEC) med låg proliferationshastighet och stabil tumörsjukdom, vilka botats med levertransplantation; av drygt 130 patienter med metastaserande neuroendokrina tumörer som transplanterats i världen har emellertid endast åtta varit tumörfria vid fem års uppföljning (Tabell I). Det har varit speciellt svårt att bedöma långtidsprognosen hos de transplanterade som inte svarat på tidigare terapi och hos dem som transplanterats på grund av livshotande hormonproduktion (t ex insulin- eller histaminproducerande tumörer). Man har föreslagit en övre åldersgräns vid 55 år för transplantation, och vissa centra har inte accepterat en tumörbörda i levern överstigande 50 procent av leverns volym. Lågt differentierade endokrina karcinom (PDEC) har mycket dålig prognos och utgör kontraindikation för transplantation [1].

Resultaten förbättras

1994 gjorde Bechstein och Neuhaus [2] en litteratursamman-

ställning av resultaten efter ortotop levertransplantation (OLT) som behandling av neuroendokrina tumörer; sammanlagt 30 patienter hade då behandlats (15 med karcinoider och 15 med EPT). Ettårsöverlevnaden var endast 52 procent, med transplantationsrelaterad mortalitet hos hälften inom åtta månader. Fyra år senare rapporterades betydligt gynnsammare resultat från ett tyskt centrum [3] och i en fransk multicenterstudie [4]; femårsöverlevnaden från Hannover var 80 procent – endast en patient hade dött av tumörrecidiv. Liknande siffror förelåg i den franska studien avseende patienter med karcinoid, medan femårsöverlevnaden var mycket låg (8 procent) för patienter med EPT, vilket antyder en biologisk skillnad mellan tumörtyperna. I en studie från London hade däremot karcinoidpatienterna oftare recidiv och kortare överlevnad, möjligen beroende på långt intervall mellan diagnos och transplantation [5].

1998 redovisade Lehnert [6] de första 103 fallen i Europa där man behandlat levermetastaserande neuroendokrina tumörer med OLT. Den totala och tumörfria femårsöverlevnaden var då 47 respektive 24 procent. Vid multivariat analys utgjorde lägre ålder (<50 år), avsaknad av metastaser i leverhilus och mindre extensiv primärkirurgi positiva prognosmarkörer. Den univariata analysen talade för att vissa primärlokaler (tunntarm och lunga) och tidigare behandling med somatostatinaloger kunde vara prognostiskt gynnsamma faktorer.

Internationellt har man föreslagit behandlingsprotokoll med komplett resektion av primärtumör och regionala lymfkörtelmetastaser som första steg. Därigenom blir levern den enda kvarvarande metastaslokalen före OLT. Man har dock accepterat förekomst av körtelmetastaser i leverhilus som kan avlägsnas vid hepatektomi. Man har vidare krävt tumörsjukdom med begränsad proliferativ förmåga (Ki67 <5 procent). Erfarenheten av multivisceral transplantation (MVTx) är ännu begränsad i världen. I den första serien från Pittsburgh hade endokrina tumörer betydligt gynnsammare långtidsprognos än andra tumörtyper, som sarkom, hepatocellulär cancer och kolangiokarcinom [7].

Erfarenheter från Göteborg

I en konsekutiv serie mellan åren 1997 och 2005 har vi utfört OLT (n=10) eller MVTx (n=5) som behandling för levermetastaserande karcinoider och EPT. Samtliga ingrepp var kurativt syftande och tumörerna var av WDEC-typ med begränsad proliferation.

Den preoperativa utredningen innefattade somatostatininreceptorskintigrafi med SPECT och spiral-DT/MRT för att sä-

SAMMANFATTAT

Levertransplantation kan vara ett terapeutiskt alternativ för enskilda patienter med neuroendokrina tumörer med metastaser begränsade till levern.

I denna serie av 15 patienter (fem multiviscerala och tio levertransplantationer) med väldifferentierade karcinoider eller endokrina pankreastumörer förelåg begränsad tumörproliferation men stor tumörbörda i levern.

Levertransplantation gav god symptomlättnad, långa sjuk-

domsfria intervall och möjlig bot för vissa patienter.

Överlevnaden var väl jämförbar med den efter transplantation för cirros (90 procent efter fem år).

Ett strikt kontrollprogram och aktiv terapi vid recidiv bidrog till de goda resultaten.

Erfarenheten av multivisceral transplantation vid tumör i pankreashuvudet är ännu begränsad till ett fåtal patienter i världen.

TABELL I. Femårsöverlevnad efter ortotop levertransplantation (OLT) som behandling vid neuroendokrina tumörer med levermetastaser.

	Antal patienter	Median uppföljning, månader	Femårsöverlevnad, procent	Tumörfria patienter
Makowka et al (1989)	5	32	–	0
Arnold et al (1989)	4	30	–	0
Routley et al (1995)	11	–	57	–
Anthuber et al (1996)	4	11	0	0
Dousset et al (1996)	9	29	33	0
Pascher et al (2000)	4	42	50	1
Ringe et al (2001)	5	22	–	0
Coppa et al (2001)	9	39	70	–
Rosenau et al (2002)	19	38	80	3
Florman et al (2003)	11	30	36	1
Frilling et al (2006)	14 ¹	61	67	1
Olausson et al (2007)	10	67	90	2

¹ Fyra levande donatorer.

kerställa att metastaserna var begränsade till levern. Mellanårsbiopsier från levermetastaser bedömdes av samme patolog vara WDEC-tumörer, enligt WHO 2000, med begränsad proliferation (Ki67 <10 procent studerat med MIB 1-antikropp). Två patienter (Tabell II) hade dock enstaka »hot spots« med upp till 15 procent MIB 1-positiva celler.

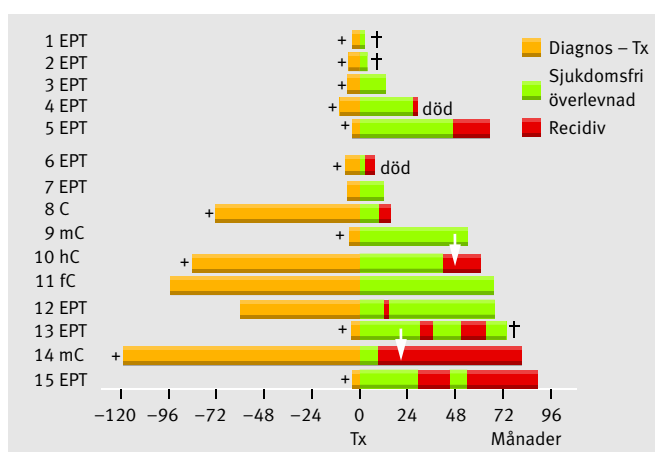
Ortotop levertransplantation (OLT). Nio patienter – fyra med EPT och tumör i corpus-cauda, två med ileum-(midgut) karcinoider, en med bronk-(foregut)karcinoid, en med rektal (hindgut) karcinoid och en med okänd primärtumör (sannolikt karcinoid) – genomgick primärkirurgi tre månader till tio år före OLT. En patient genomgick OLT med den sannolika diagnosen hepatocellulär cancer, som dock vid histologisk granskning visade sig vara EPT utan symtomgivande hormonproduktion (patient nr 15 med PP som markörhormon). Denna patient genomgick resektion av primärtumör kort tid efter transplantationen.

Fyra av EPT-patienterna hade levermetastaser vid sin kliniska presentation, medan en (nr 12) utvecklade levermetastaser fem år efter den kurativt syftande primärkirurgin (Figur 1). Två av karcinoidpatienterna (nr 10 och 11) utvecklade levermetastaser 7–8 år efter primärkirurgin. Sju av de tio OLT-patienterna hade en tumörbörda som översteg 50 procent av levervolymen (Tabell II). Tre av EPT-patienterna hade svåra (insulinom, nr 6) eller måttliga hormonsymtom (glukagonom, nr 7, och gastrinom, nr 13) före transplantationen.

De tre patienterna med foregut- eller midgutkarcinoid (nr 9, 11 och 14) hade svåra hormonsymtom, medan patienterna med rektal karcinoid (nr 10) och okänd primärtumör (nr 8) var symptomfria. De symptomatiska karcinoidpatienterna behandlades alla med somatostatinanalog (oktreotid); två dessutom med interferon- α .

Patient nr 11 hade ett svårt histaminsyndrom, som behandlades med en kombination av oktreotid, antihistamin (H1- och H2-blockad) och prednison. Patient nr 14 hade under tio år efter primärkirurgin behandlats för levermetastaser med upprepade leverartäremboliseringar. Trots den långa observationsperioden var tumörsjukdomen fortfarande begränsad till levern. Patient nr 8 hade behandlats med kemoterapi före transplantationen, och patient nr 13 hade genomgått tumörreduktion i form av vänstersidig hemihepatektomi.

Multivisceral transplantation (MVTx). De fem patienter som diagnostiserades med levermetastaserande EPT lokaliserad till caputregionen genomgick excision av primärtumör,



Figur 1. Sjukdomsförlopp hos fem patienter med endokrin pankreastumör (EPT) som genomgått multivisceral transplantation (nr 1–5) och hos tio patienter som genomgått ortotop levertransplantation (nr 6–15) på grund av karcinoid av foregut- (fC), midgut- (mC) eller hindguttyp (hC) eller EPT; död = död i tumörsjukdom; † = död av annan orsak; + = tumörbörda i levern överstigande 50 procent; Tx = transplantation. Nedåtriktad vit pil = radioterapi.

lymfkörtlar och lever i anslutning till transplantationen. Samtliga patienter saknade hormonsymtom men hade en tumörutbredning som översteg 50 procent av levervolymen (Tabell II).

Levertransplantation utfördes med standardteknik, och det multiviscerala ingreppet innefattade avlägsnande av magsäck, lever, duodenum och pankreas. Tunntarmen sparades på de två första patienterna, medan tunntarmen avlägsnades på de tre senare. Immunsuppressionen ändrades inte rutinmässigt till rapamycin vid tumörrecidiv; detta medel kan ha antiproliferativa effekter.

Kontrollprogram och behandling av tumörrecidiv

Efter transplantationerna följdes kvartalsvis generella neuroendokrina tumörmarkörer, som kromogranin A och B i plasma och markörer erhållna för varje enskild patient efter hormonscreening i plasma och urin (Tabell II). Med sex månaders intervall utfördes oktreotidskintigrafi och spiral-DT, och vid avvikande fynd kompletterades med MR-undersökning.

De tåta och noggranna kontrollerna efter transplantation syftade till att tidigt upptäcka recidiv för att kunna åtgärda dessa i kurativt syfte. Om sådan behandling inte gick att genomföra erhölet patienten palliativ behandling med somatostatinana-

TABELL II. Kliniska och biokemiska data för patienter med neuroendokrina tumörer som behandlats med transplantation. Ålder angiven vid tiden för transplantation (Tx). Siffrorna angivna som medelvärden \pm SEM. Förkortningar och normalvärden för hormonmarkörer, se nottext.

Tx-typ	Patient, nr	Ålder, år	Kön	Tumör-typ	Ki67 procent	Tumör-volym (>50 %)	Hormon-markör	CgA, före Tx	CgA, efter Tx	Tid efter Tx		Tumör-status
										Första recidiv, månader	Total uppföljning, månader	
MVTx	1	38	M	EPT	10 ¹	+	Gastrin	2 300	20	–	2	DOC
	2	57	M	EPT	10	+	Gastrin	3 200	94	–	4	DOC
	3	43	M	EPT	10	+	PP	90	33	–	12	NED
	4	57	F	EPT	5	+	Gastrin	270	28	25	27	DOD
	5	43	M	EPT	10	+	Gastrin	110	36	48	66	AWD
										9 \pm 1	22 \pm 12	
OLT	6	60	M	EPT	10 ¹	+	Insulin	720	84	3	7	DOD
	7	64	M	EPT	5	+	Glukagon	170	28	–	12	AWD
	8	51	F	Primär-tumör okänd	5	+	5-HIAA	1 055	50	9	17	AWD
	9	39	F	mC	1	+	5-HIAA	3 000	38	–	57	NED
	10	60	M	hC	2	+	–	78	12	43	70	AWD
	11	55	M	fC	1	+	MelmAA	540	40	–	65	NED
	12	49	F	EPT	1	+	Kalcitonin	–	–	13	65	NED
	13	40	M	EPT	1	+	Gastrin	61	49	32	74	DOC
	14	41	M	mC	1	+	5-HIAA	380	170	10	78	AWD
	15	52	M	EPT	10	+	PP	–	50	31	88	AWD
										3,7 \pm 1,2	54 \pm 10	

¹ »Hot spots« med fokalt Ki67 procent upp till 15 procent.

Förkortningar: EPT = endokrin pankreastumör; C = carcinoid (f = foregut, m = midgut, h = hindgut); PP = pankreaspolypeptid; 5-HIAA = 5-hydroxiindolättiksyra; MelmAA = metylmidazolättiksyra; DOC = död av annan orsak (dead of other causes); NED = inget tecken på sjukdom (no evidence of disease); DOD = död av sjukdom (dead of disease); AWD = lever med sjukdom (alive with disease).

Normalvärden: gastrin <75 pmol/l, PP <40 pmol/l, insulin <20 mU/l, glukagon, <60 pmol/l, 5-HIAA <50 μ mol/24 h, MelmAA <2,1 μ mol/24 h. Proliferation (Ki67 procent) anges som medelvärde av MIB 1-inmärta tumörceller per 10 HPF (high power field, förstoring \times 400).

log och kemoterapi. Två patienter (nr 10 och 14), en med hindgutkarcinoid, bäckenrecidiv och centrala levermetastaser och en med midgutkarcinoid och spridda lymfkörtelmetastaser men intakt levergraft, erhölet somatostatinreceptormedierad radioterapi med ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3-oktreotat (Figur 2).

Behandlingsresultat

Ortop levertransplantation (OLT). Medelobservationstiden för patienter som genomgått OLT var 54 \pm 10 månader. En patient med insulinom (nr 6) avled av tumörrecidiv efter sju månader. En patient med gastrinom (nr 13) dog av pneumoni 74 månader efter OLT, men hade vid obduktion inget påvisbart tumörrecidiv. Han hade opererats fem gånger efter OLT med revision av gallgångstriktur, ensidig adrenaletomi och senare exploration av njurhilus på grund av metastaser samt två halsexplorationer på misstanke om lymfkörtelmetastaser. Den ena halsexplorationen var negativ. Diskret lymfoproliferativ sjukdom var sannolikt förklaringen till det svagt positiva upptaget vid oktreotidskintigrafi.

Patient nr 15 med EPT utvecklade 31 månader efter OLT en marginell förhöjning av sitt markörhormon PP och hade då recidiv i levern vid skintigrafi och DT, vilket ledde till tumörresektion i levergraftet. Fem år efter OLT utvecklades bilaterala levermetastaser, som sedermera behandlats med selektiv leverartärembolisering och radiofrekvensablation. Patient nr 12 med icke-funktionell EPT utvecklade ett skintigrafiskt upptag invid det kvarvarande pankreashuvudet. En isolerad lymfkörtelmetastastogs bort, och patienten är tumörfri efter 65 månaders observation.

Ingen patient med EPT har varit helt recidivfri. Två av karcinoidpatienterna (nr 9 och 11) har förblivit recidivfria under 57 respektive 65 månaders observation. Två karcinoidpatienter

med mycket långt tidsintervall mellan primärkirurgi och OLT utvecklade lymfkörtelrecidiv efter tio månader (nr 14), respektive recidiv i levergraftet och i lilla bäckenet efter 43 månader (nr 10). De har båda framgångsrikt erhållit radioterapi med ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3-oktreotat i samarbete med professor Erich Krenning i Rotterdam, då denna behandling inte varit tillgänglig i Göteborg förrän 2006. Den första patienten erhölet god tumör- och symtomregress men utvecklade metastaser i levergraftet drygt fyra år senare. Den andra patienten genomgick resektion av bäckentumören före radioterapin för att erhålla bättre distribution av radionuklid till levertumörerna. Denna patient är fortfarande i komplett remission två år efter radioterapin (Figur 2).

Multivisceral transplantation (MVTx). För patienterna som genomgick MVTx var medelobservationstiden 22 \pm 12 månader. Två (nr 1 och 2) avled inom fyra månader av transplantationsrelaterade orsaker (lymfoproliferativ sjukdom respektive arteritblödning). En patient (nr 4) avled av tumörrecidiv efter 27 månader och en (nr 3) är tumörfri efter ett år. Patient nr 5 uppvissade efter tre år ett svagt skintigrafiupptag i mesenteralroten betingat av ett infekterat aneurysm, som resekerades. Fyra år efter MVTx fick emellertid patienten ett tumörrecidiv, men han lever tre år senare. Nedsatt njurfunktion omöjliggör ytterligare kemoterapi eller somatostatinreceptorbaserad radioterapi.

Diagnostik av tumörrecidiv

Enligt vår erfarenhet var skintigrafi mest tillförlitligt för att diagnostisera recidiv. I ett fall förelåg parallell stegring av tumörmarkörer. I två fall förekom dock falskt positiva upptag; båda upptagen var svaga men ledde till exploration och visade

sig bero på infekterat aneurysm respektive lymfoproliferativ sjukdom.

Risikfaktorer

I detta begränsade patientmaterial kunde vi inte påvisa förhöjd risk för tumörrecidiv relaterad till ålder, kön, Ki67-index, tid mellan diagnos och transplantation eller stor tumörbörda. Sannolikheten att undgå tumörrelaterad död efter OLT var 0,9 efter sex år: 1,0 för karcinoid och 0,8 för EPT [8]. Denna serie skiljer sig från tidigare publicerade serier genom att vi accepterat ålder upp till 64 år, dubbelt så hög proliferation som tidigare (Ki67 <10 procent) och stor tumörbörda i levern hos majoriteten av patienterna.

Strategin har varit att patienter med karcinoid eller corpus-caudalokaliserade EPT först genomgått radikal kirurgi av primärtumör och regionala metastaser följt av noggrann kartläggning för att utesluta extrahepatiska metastaser före OLT. Eftersom extensiv övre bukkirurgi, t ex Whipple-operation, utgör en betydande riskfaktor inför OLT [6] har vi valt att behandla patienter med caput-EPT med MVTx. Sannolikt utgör MVTx-patienterna ett prognostiskt negativt urval, då deras Ki67-index var betydligt högre än hos de patienter som behandlats med OLT. Vidare hade samtliga dessa patienter stor tumörbörda i levern.

Ki67-index är den prognosfaktor som har studerats mest hittills. Värdet högre än 5 procent har indicerat sämre överlevnad för EPT-patienter vid konventionell behandling [9]. I en retrospektiv analys av Hannoverserien (19 OLT-patienter med lång observationstid) undersöktes, förutom proliferationsmarkören Ki67 (<5 procent), tumörsuppressorn p53 och adhesionsmolekylen E-cadherin (ECAD) som markör för metastaseringsbenägenhet. Genom att kombinera index för såväl Ki67 som ECAD erhöll man ett bättre prognosinstrument än vardera faktorn för sig [10].

I en nyligen publicerad serie från Mayokliniken innefattande 18 OLT-patienter hade man mycket lågt Ki67-index: 0,06–2,35 procent. Uppföljningen av denna serie är ännu mycket kort, men varken recidiv eller överlevnad tycks relatera till Ki67-index inom detta låga intervall [11].

Tumörreducerande kirurgi

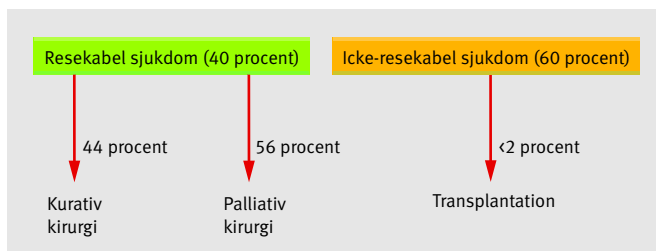
Resultaten av levertransplantation skall jämföras med den trend av aktiv leverkirurgi som idag rekommenderas från ledande centra som handlägger WDEC-tumörer [1]. Till Sahlgrenska Universitetssjukhuset remitteras årligen ca 25–30 patienter med metastaserande karcinoid eller EPT. Av dessa kan ungefär en fjärdedel genomgå kurativt syftande leverresektion. Om man inkluderar tumörreducerande leverkirurgi i palliativt syfte kan andelen leveroperationer höjas betydligt. I vårt land har emellertid denna behandlingsstrategi inte använts i samma utsträckning som i USA [12].

Indikationen för tumörreducerande leverkirurgi vid neuroendokrina tumörer brukar anges vara att man med låg mortalitet (<5 procent) och morbiditet (<30 procent) kan reducera tumörvolymen avsevärt (90 procent). Vid Mayokliniken och Memorial Sloan-Kettering Cancer Center uppgår andelen leverresekerade patienter till drygt 40 procent av de inremitterade, varav närmare två tredjedelar av ingreppen är palliativa (Figur 3). Dessa siffror från högspecialiserade centra kan inte översättas direkt till svenska förhållanden.

Fortfarande behandlas majoriteten av patienter med neuroendokrina levermetastaser i Sverige med andra typer av intervention, som leverartärembolisering och ablation samt med medicinsk terapi. Från denna kategori icke-resekabla levertumörer kan man selektera patienter lämpliga för transplanta-



Figur 2. DT-undersökningar av en patient (nr 11) med utbredd levermetastaser initialt (överst; 1999). Knappt fyra år (2004) efter OLT-recidiv med spridda tumörer i levern (mitten). Två år efter radioterapi med ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3-oktreotat (2006) är patienten i komplett remission (nederst).



Figur 3. Vid Mayokliniken genomgår ca 40 procent av alla inremitterade patienter med neuroendokrina tumörer och levermetastaser leverkirurgi. Ingreppen är kurativt syftande i drygt en tredjedel av fallen och tumörreducerande i två tredjedelar. Radikal kirurgi utfördes med mycket låg mortalitet, men 84 procent uppvisade recidiv efter 5 år. Palliativ kirurgi gav symptomkontroll i över 90 procent av fallen under 4–5 år. Den totala femårsöverlevnaden var 61 procent. Fortfarande dominerar gruppen icke-resekabla levertumörer som behandlas på annat sätt. Ur denna grupp selekteras de patienter som kan genomgå transplantation.

tion – de utgör med stor sannolikhet endast några få procent. Vår transplantationsserie dominerades av EPT, som har en sämre prognos än karcinoider. Detta faktum kan återspeglas av att karcinoidpatienterna i serien hade lägre proliferation och längre sjukdomsduration (Tabell II).

Fortsatt strategi vid transplantation

Den bästa ettårsöverlevnaden med tumörfrihet (77 procent) efter OLT har nyligen rapporterats av Mayokliniken – att jämföras med 45–60 procent i tidigare serier [1, 11]. Motsvarande siffra i vår serie är 70 procent efter såväl OLT som MVTx [8]. Denna korttidssiffra är sannolikt mindre betydelsefull, då den huvudsakligen reflekterar långsam tumörtillväxt. Den mycket höga femårsöverlevnaden (90 procent) i vår serie beror sannolikt på det strikta uppföljningsprotokollet och den fortsatta aktiva behandlingsstrategin vid recidiv. I vår serie var ca 20 procent av patienterna tumörfria efter fem år. Liknande resultat har rapporterats i andra serier, men man måste beakta att vi inkluderat patienter med större risk, som högre ålder, stor tumörbörda och högre proliferation, än tidigare [8].

Dessa resultat bekräftar att OLT kan vara en värdefull behandlingsmetod för selekterade patienter med levermetastaser av neuroendokrina tumörer, där kurativ resektion inte är möjlig. Erfarenheten med MVTx är ännu alltför begränsad för adekvat utvärdering. De kritiska prognosfaktorerna för långsiktigt lyckad behandling med OLT återstår ännu att definiera. Användning av somatostatinreceptorbaserad radioterapi kan bli ett viktigt komplement för behandling av patienter med icke-resekabla tumörrecidiv efter transplantation.

halv stående annons

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Pascher A, Klupp J, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumors. *Best Pract Res Clinl Gastroenterol.* 2005;19:637-48.
2. Bechstein WO, Neuhaus P. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:507-14.
3. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Schermann GF, Flemming P, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 1997;225:347-54.
4. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg.* 1997;225:355-64.
5. Sutcliffe R, Maquire D, Ramage J, Rela M, Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg.* 2004;187:39-46.
6. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation.* 1998;66:1307-12.
7. Alessiani M, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Fong JJ, Starzl TF. Assessment of 5-year experience with abdominal cluster transplantation. *J Am Coll Surg.* 1995;180:1-9.
8. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl.* 2007;13:327-33.
9. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy. *Hum Pathol.* 1996;27:1124-34.
10. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashau B, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation.* 2002;73:386-94.
11. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl.* 2006;12:448-56.
12. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:231-42.