

INCIDENCE, CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH FUNCTIONAL NEUROENDOCRINE LUNG TUMORS

UČESTALOST, KLINIČKE ODLIKE I PREŽIVLJAVANJE PACIJENATA SA FUNKCIONALNIM NEUROENDOKRINIM TUMORIMA PLUĆA

Ana Vasić¹, Bojana Popović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija

Correspondence: anchiepo@gmail.com

Abstract

Introduction: Functional neuroendocrine tumors (NETs) are a special group of NETs in which features of hormonal hypersecretory syndrome additionally complicate clinical picture and treatment of tumoral disease. Functional NETs mostly originate from pancreas and lungs, but data is very limited when it comes to lung NETs.

Aim: The aim of this study was to analyze the incidence, clinical characteristics and survival of patients with functional lung NETs.

Material and methods: We analyzed a total of 230 patients. Tumor grade was assessed according to the current WHO classification, and tumor stage according to AJCC/TNM criteria/classification. The patients were analyzed in terms of presence of the following hypersecretory syndromes: 1) carcinoid syndrome, 2) ectopic Cushing's syndrome, 3) SIADH, 4) ectopic acromegaly, 5) ectopic calcitonin secretion. The diagnoses were made by hormonal values and appropriate functional tests. Statistical analysis was performed by SPSS software package (version 25.0).

Results: Functional tumor was diagnosed in 55 (23.9%) patients, mostly presenting with carcinoid syndrome (9.1%) and ectopic Cushing's syndrome (6.5%). Functional tumors were predominantly (66.7%) well-differentiated typical (TC) and atypical carcinoids (AC). The majority was metastatic (76.4%), which was significantly more frequent than in the non-functional group ($p = 0.003$). Two groups were similar in primary tumor size ($p = 0.705$) and tumor grade ($p = 0.161$). The overall survival of functional lung NETs was 36.0 ± 16.3 months. This was significantly shorter compared to non-functional tumors ($p = 0.002$), but the difference was maintained only in the well-differentiated tumor groups ($p = 0.024$ for TC, $p = 0.009$ for AC, $p = 0.781$ for LCNEC, and $p = 0.632$ for SCLC).

Conclusion: Functional lung NETs make up almost a quarter of all lung NETs, affecting clinical picture and treatment choices. Our data suggests that the functionality itself might have an impact on survival of patients with well-differentiated tumors, but more studies are needed to confirm this thesis.

Keywords:

neuroendocrine tumors,
functional neoplasms,
lung neuroendocrine
tumors,
hormonal syndromes

Sažetak

Uvod: Funkcionalni neuroendokrini tumori (NET) posebna su grupa NET kod kojih kliničke odlike samog hipersekretornog sindroma dodatno komplikuju kliničku sliku i lečenje tumorske bolesti. Iako su funkcionalni NET najčešće primarnog porekla iz pankreasa i pluća, podaci iz literature su veoma ograničeni za plućne NET.

Cilj: Cilj ovog rada bio je analiza učestalosti, kliničkih odlika i preživljavanja pacijenata sa funkcionalnim NET pluća.

Materijal i metode: Analizirali smo 230 pacijenata. Gradus tumora je procenjivan u skladu sa važećom klasifikacijom SZO, a stadijum tumorske bolesti na osnovu AJCC/TNM kriterijuma/klasifikacije. Analizirali smo pacijente u smislu postojanja sledećih hipersekretornih sindroma: 1) karcinoidnog sindroma, 2) ektopičnog Kušingovog sindroma, 3) sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, 4) ektopične akromegalije, 5) ektopične sekrecije kalcitonina. Dijagnoza je postavljana određivanjem nivoa hormona i odgovarajućim funkcionalnim testovima. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem SPSS softverskog paketa (verzija 25.0).

Rezultati: Funkcionalni tumor je dijagnostikovao kod 55 (23,9%) pacijenata sa plućnim NET, uglavnom prezentovan karcinoidnim sindromom (9,1%) i ektopičnim Kušingovim sindromom. Funkcionalni tumori su dominantno (66,7%) bili dobro diferentovani tipični (TC) i atipični karcinoid (AC). Većina je imala metastatsku formu bolesti (76,4%), što je bilo značajno češće nego u grupi nefunkcionalnih tumora ($p = 0,003$). Dve grupe su bile slične kada je u pitanju veličina primarnog tumora ($p = 0,705$) i tumorski gradus ($p = 0,161$). Ukupno preživljavanje funkcionalnih plućnih NET iznosilo je $36,0 \pm 16,3$ meseci. Ovo je bilo statistički značajno kraće u odnosu na nefunkcionalne tumore ($p = 0,002$), ali se značajnost razlike održavala samo u grupama dobro diferentovanih tumora ($p = 0,024$ za TC, $p = 0,009$ za AC, $p = 0,781$ za LCNEC, i $p = 0,632$ za SCLC).

Zaključak: Funkcionalni NET pluća čine skoro četvrtinu svih plućnih NET, što značajno utiče na kliničku sliku i lečenje. Naši podaci ukazuju da funkcionalnost sama po sebi može imati uticaj na preživljavanje pacijenata sa dobro diferentovanim tumorima, ali su neophodne dodatne studije kako bi se potvrdila ova teza.

Ključne reči:

neuroendokrini tumori,
funkcionalne neoplazme,
plućni neuroendokrini
tumori,
hormonski sindrom

Uvod

Neuroendokrini tumori (NET) su retki tumori porekla neuroendokrinih ćelija, koji mogu biti lokalizovani u gotovo svim organima i tkivima u ljudskom organizmu. Na osnovu rezultata velikih epidemioloških studija, danas znamo da su NET najčešće lokalizovani u gastrointestinalnom traktu (naročito u tankom crevu, rektumu i pankreasu), zatim u plućima i, znatno ređe, u drugim organima i organskim sistemima (1,2). Ovi tumori, prema literaturi, imaju incidenciju 0,2 - 2/100.000 stanovnika, kako u SAD, tako i u Evropi, a smatra se da je to posledica poboljšanih dijagnostičkih metoda, kao i povećane svesti kliničara o postojanju ove vrste maligniteta (2). Kao i tumori drugih vrsta, NET mogu imati benigno ili maligno ponašanje. Biološko ponašanje dobrim delom zavisi od diferentovanosti, na osnovu koje se NET mogu podeliti u dve familije. Jednu čine dobro diferentovani tumori, koje nazivamo neuroendokrinim tumorima ili karcinoidima (NET), a drugu slabo diferentovani tumori, koje nazivamo neuroendokrinim karcinomima (NEC) (3). Najveća specifičnost NET je potencijal za sintezu i sekreciju različitih biološki aktivnih supstanci, od biogenih amina i peptida, pa do pravih hormona (4). Na osnovu ove odlike NET se dele na funkcionalne i nefunkcionalne. Postojanje funkcionalnog NET može da dovede do prepoznatljivog kliničkog sindroma, kao što su karcinoidni sindrom,

Zolinger-Elisonov (engl. *Zollinger-Ellison*) sindrom, Kušingov sindrom, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* - SIADH), akromegalija itd. (5). Postojanje ovih sindroma značajno komplikuje kliničku sliku i otežava lečenje (5). Zahvaljujući sve većem napretku dijagnostike i lečenja, stopa preživljavanja pacijenata obolelih od funkcionalnih neuroendokrinih tumora značajno je porasla. U dostupnoj medicinskoj literaturi najveći broj studija se bavio funkcionalnim tumorima pankreasa. Cilj naše studije je bila analiza učestalosti, kliničkih odlika i preživljavanja pacijenata sa funkcionalnim NET pluća.

Materijal i metode

Pacijenti i podela tumora

Retrospektivno smo analizirali 230 pacijenata sa plućnim neuroendokrinim tumorima, lečenih u periodu od 2005. do 2023. godine na Odeljenju za endokrine tumore i nasledne kancerske sindrome u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Gradus tumora je procenjivan na osnovu patohistoloških odlika uzoraka tkiva dobijenih biopsijom ili operacijom. U skladu sa važećom klasifikacijom Svetske zdravstvene organizacije

(SZO) tumori su podeljeni na: 1) tipične karcinoide (TC), 2) atipične karcinoide (AC), 3) krupnoćelijske neuroendokrine karcinome (engl. *large cell neuroendocrine carcinoma* - LCNEC), 4) sitnoćelijske karcinome pluća (engl. *small cell lung cancer* - SCLC) (6). Gradus tumora nije mogao biti određen kod 4 pacijenta, s obzirom na to da nije dobijen njihov uzorak tumora za patohistološku analizu. Na osnovu veličine primarnog tumora i prisustva lokoregionalne i/ili udaljene diseminacije procenjujane vizualizacionim metodama, definisani su stadijumi tumorske bolesti shodno kriterijumima 8. verzije Američkog zajedničkog komiteta za kancer (AJCC)/TNM klasifikacije (7).

Hormonske analize

Pacijenti su analizirani na osnovu postojanja sledećih hormonskih hipersekretornih sindroma: 1) karcinoidnog sindroma, 2) ektopičnog Kušingovog sindroma, 3) SIADH, 4) ektopične akromegalije, 5) ektopične sekrecije kalcitonina. Dijagnoze su postavljane: 1) određivanjem baznih vrednosti hormona (urinarna 5-HIAA, serumski i urinarni serotonin, GH/IGF-1, kalcitonin), 2) odgovarajućim funkcionalnim ispitivanjem (dijagnoza ACTH zavisnog Kušingovog sindroma prema protokolu i uz isključenje drugih uzroka, OGTT sa određivanjem hormona rasta i potvrdu normalnog nalaza na pregledu hipofize magnetnom rezonancom za potvrdu ektopične akromegalije, potvrda euvolemijske hipoosmolalne hiponatremije za potvrdu SIADH).

Statistička analiza

S obzirom na to da analizirane kontinuirane varijable nisu pratile normalnu raspodelu, rezultati su prikazani kao medijana $\pm$ interkvartalni raspon (medijana $\pm$ IQR). Frekvencije i procenti su korišćeni za prikaz učestalosti kategoričkih varijabli. Razlike u učestalostima poređene su χ^2 testom, a za ispitivanje razlike među kontinuiranim varijablama korišćen je Man Vitnijev (*Mann-Whitney*) test. Ukupno preživljavanje je procenjuvano korišćenjem Kaplan Majerove (*Kaplan-Meier*) krive, a razlike u preživljavanju između grupa korišćenjem Koksove (*Cox*) regresije. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Svi podaci analizirani su SPSS 25.0 softverskim paketom (*SPSS Inc, Chicago, IL*).

Rezultati

U studiju je uključeno 230 pacijenata obolelih od neuroendokrinih tumora pluća, među kojima je bilo 116 osoba ženskog (50,4%), a 114 osoba muškog (49,6%) pola, prosečne starosti $55,3 \pm 13,6$ godina (17 - 80).

Od ukupnog broja pacijenata obuhvaćenih studijom, kod 55 (23,9%) je potvrđeno postojanje kliničkog hormonskog sindroma, dok je 175 (76,1%) imalo nefunkcionalne tumore (**tabela 1**).

Prikazi rezultata raspodele funkcionalnih tumora na osnovu gradusa i stadijuma bolesti nalaze se u **tabeli 2**, odnosno u **tabeli 3**.

Tabela 1. Prikaz učestalosti pacijenata sa različitim funkcionalnim tumorima prema registrovanom sindromu (sekretornom produktu).

	Broj pacijenata	%
Ektopični Kušingov sindrom (ACTH/CRH)	15	6,5
Karcinoidni sindrom (serotonin/histamin)	21	9,1
Ektopična akromegalija (GH/GHRH)	2	0,9
Hiperkalcitoninemija (kalcitonin)	11	4,8
SIADH (ADH)	6	2,6

ACTH - adrenokortikotropni hormon; CRH - kortikotropin oslobađajući hormon; GH - hormon rasta; GHRH - oslobađajući hormon hormona rasta; ADH - antidiuretski hormon.

Tabela 2. Prikaz raspodele tumora na osnovu gradusa.

	Broj pacijenata	%
TC	10	19,6
AC	24	47,1
LCNEC	12	23,5
SCLC	5	9,8

TC - tipični karcinoid; AC - atipični karcinoid; LCNEC - krupnoćelijski karcinom; SCLC - sitnoćelijski karcinom.

Tabela 3. Prikaz raspodele tumora na osnovu stadijuma bolesti.

	Broj pacijenata	%
S I	4	7,3
S IIa	6	10,9
S IIb	3	5,5
S IV	42	76,4

S I - prvi stadijum; S II - drugi stadijum; S IV - četvrti stadijum.

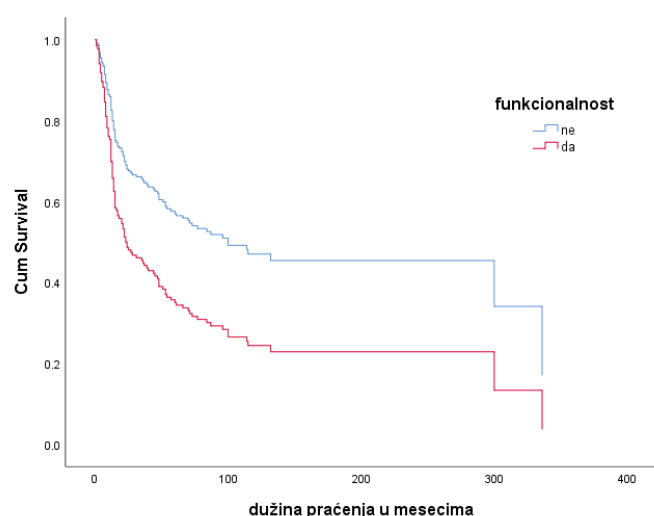
Većina funkcionalnih plućnih tumora bila je dobro diferentovana (TC ili AC), dok je 33,3% tumora bilo visoko proliferativno, iz grupe LCNEC ili SCLC. Većina funkcionalnih tumora (76,4%) prezentovala se u metastatskoj formi, tj. u IV stadijumu bolesti.

Funkcionalni tumori se od nefunkcionalnih nisu razlikovali po veličini primarnog tumora ($p = 0,705$) i tumorskom gradusu ($p = 0,161$). Samo 4 pacijenta sa funkcionalnim tumorima istovremeno su imala i sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN1 sindrom), što je učestalost slična kao i u grupi nefunkcionalnih tumora ($p = 0,789$). Dve grupe plućnih tumora značajno su se razlikovale u stadijumima bolesti, s obzirom na to da je metastatska bolest bila značajno češća kod funkcionalnih tumora ($p = 0,003$).

Ukupno preživljavanje u celokupnoj grupi pacijenata sa NET pluća iznosilo je $79,0 \pm 10,5$ meseci (95% CI 58,5 - 99,5), sa petogodišnjim preživljavanjem kod 54,3%, odnosno desetogodišnjim kod 41,7% pacijenata. Kada su

analizirani samo funkcionalni tumori, ukupno preživljavanje iznosilo je $36,0 \pm 16,3$ meseci (95% CI 4,1 - 67,9), sa petogodišnjim preživljavanjem kod 36,2% i desetogodišnjim kod 17,7%.

Pacijenti sa funkcionalnim tumorima pluća imali su značajno kraće preživljavanje u odnosu na one sa nefunkcionalnim ($p = 0,002$) (**grafikon 1**). Kada je razlika u preživljavanju analizirana unutar grupa različitih gradusa, zaključeno je da su pacijenti sa funkcionalnim tumorima značajno kraće preživljavali u odnosu na one sa nefunkcionalnim samo u grupama TC ($p = 0,024$) i AC ($p = 0,009$), dok se preživljavanje između dve podgrupe plućnih tumora nije razlikovalo u grupama visokoproliferativnih tumora ($p = 0,781$ za LCNEC i $p = 0,632$ za SCLC).



Grafikon 1. Grafički prikazano preživljavanje pacijenata sa funkcionalnim (crvena linija) i nefunkcionalnim (plava linija) tumorom pluća.

Diskusija

Prikazali smo analizu 230 pacijenata sa NET pluća, od kojih je skoro četvrtina bila funkcionalna, tj. ispoljavala jedan od prepoznatljivih kliničkih sindroma. Funkcionalnost je često postojala kao dodatak prezentaciji ispoljavanju maligne bolesti i time je komplikovala kliničku sliku i uticala na preživljavanje.

Potencijal za sintezu i sekreciju biogenih amina, peptida i hormona je interesantna je specifičnost neuroendokrinih tumora, naročito onih porekla digestivnog trakta i pluća (8). Povremeno se hipersekretuje prirodni sekretorni produkt date ćelije (npr. insulin iz ćelija pankreasnih ostrvaca, serotonin iz enteroendokrinih ćelija tankog creva), a povremeno je u pitanju ektoپیčna sekrecija hormona (npr. ACTH/CRH iz neuroendokrinih ćelija pluća) (5). Ovo takođe znači da je povremeno samo na osnovu određenog hipersekretornog sindroma moguće pretpostaviti potencijalno mesto/mesta porekla primarnog tumora (npr. insulinoma pankreasa). Ovo je posebno značajno kada vizualizacije metode za otkrivanje

okultnog tumora treba usmeriti ka određenom organu.

Većina podataka u literaturi vezanih za funkcionalne neuroendokrine tumore odnosi se na gastrointestinalne (najviše pankreas) (9). Incidencija pankreasnih NET je svega 1:100.000 stanovnika (9,10). Funkcionalni su znatno ređi u odnosu na nefunkcionalne, a međusobno se razlikuju prema svom kapacitetu da sekretuju različite hormone, uključujući gastrin, insulin, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), somatostatin, serotoninin i glukagon (11). I pored moguće sekrecije serotonina, karcinoidni sindrom kod pacijenata sa pankreasnim NET je izuzetno redak (12).

Kada govorimo o kapacitetu za sekreciju funkcionalnih NET pluća, prema literaturi, najčešća je sekrecija sledećih supstanci: ADH (odgovornog za nastanak sindroma neadekvatne sekrecije ADH, SIADH), ACTH/CRH (odgovornih za nastanak ektoپیčnog Kušingovog sindroma), zatim serotonina/histamina (odgovornih za nastanak karcinoidnog sindroma), kalcitonina, kao i GH/GHRH (odgovornih za nastanak ektoپیčne akromegalije) (5). Sindrom sa najvećom ušestalošću jeste SIADH, a u 70% slučajeva je porekla sitnoćelijskog karcinoma pluća (5). Najređi hipersekretorni sindrom iz pluća je ektoپیčna akromegalija, sa veoma malim brojem slučajeva objavljenih u literaturi.

U našoj studiji je najveći procenat pacijenata sa dobro diferentovanim funkcionalnim tumorima pluća, atipičnim i tipičnim karcinoidom, a najmanje pacijenata sa slabo diferentovanim, posebno sitnoćelijskim karcinomom pluća. To je verovatno posledica selekcije, s obzirom na to da se pacijenti sa SCLC/LCNEC predominantno leče na odeljenjima onkologije i pulmologije, a dve grupe dobro diferentovanih tumora na odeljenjima endokrinologije.

Dokazano je da se sekrecija supstanci iz karcinoida pluća javlja u malom broju slučajeva (8). Na primer, karcinoidni sindrom porekla karcinoida pluća javlja se kod manje od 2% pacijenata, za razliku od gastropankreatičnih NET, gde je ovaj procenat viši, čak 10% (13). S druge strane, ektoپیčna sekrecija porekla sitnoćelijskog karcinoma pluća u najvećem broju slučajeva izaziva paraneoplastične sindrome kod obolelih, uključujući sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) i ektoپیčni Kušingov sindrom (5). Međutim, u našoj grupi pacijenata je potvrđena najveća učestalost karcinoidnog sindroma, čak 9,1%, dok je učestalost ostalih sindroma manja u odnosu na podatke dobijene iz literature.

Postoji značajna razlika udruženosti MEN1 sindroma sa NET pankreasa i pluća. Svega 5% plućnih NET je deo MEN1 sindroma, što je u skladu i sa našim rezultatima. Oko 50 - 70% NET u sklopu MEN1 čine pankreasni tumori (3,14).

Čak 76,4% pacijenata sa funkcionalnim tumorima iz ove studije imalo je metastatsku formu bolesti. Najčešće lokalizacije metastaza su u intratorakalnim limfnim nodusima, zatim u jetri, kostima, centralnom nervnom sistemu i koži (15). Sudeći prema podacima iz literature, metastaze se javljaju u različitom stepenu kod različitih gradusa tumora. Naime, dokazano je da tipični karcinoid ima 10% šanse da metastazira, atipični karcinoid 20%,

krupnoćelijski karcinom 50% i sitnoćelijski karcinom čak 70% (16). Prognoza kod pacijenata sa metastatskom formom bolesti je značajno je lošija nego kod pacijenata sa lokoregionalnim tumorima.

Prema pravilu, metastaze SCLC su prisutne već u vreme dijagnostike, a sličan slučaj je i sa LCNEC (8,17). Nalaz metastatske bolesti kod većine naših pacijenata sa funkcionalnim NET je neočekivan, s obzirom na to da funkcionalni tumori nisu nemi i očekivalo bi se da se dijagnoza postavi pre nego što tumor metastazira. Objašnjenje za naše rezultate je činjenica da deo registrovanih hipersekretornih sindroma ima neupadljivu ili nespecifičnu simptomatologiju, koja samim tim dugo ostaje neprepoznata (npr. hipersekrecija kalcitonina, SIADH), a pojedini sindromi, kao što je karcinoidni, zahtevaju postojanje metastatske bolesti da bi sindrom bio ispoljen u prepoznatljivoj formi.

Preživljavanje pacijenata usko je povezano sa diferentovanosti tumora i postojanjem metastaza. U literaturi postoje podaci koji pokazuju da je sveukupno petogodišnje preživljavanje pacijenata sa plućnim NET, odnosno TC je > 87%, a sa AC nešto manje, oko 60%. Dugoročno preživljavanje pacijenata sa SCLC je neuobičajeno i iznosi < 5%, dok pacijenti sa LCNEC pokazuju preživljavanje od oko 34% (13). Prema našim saznanjima, u do sada objavljenoj literaturi nema podataka o preživljavanju funkcionalnih plućnih tumora. Naši rezultati ukazuju da bi postojanje funkcionalnosti moglo biti negativan prediktor preživljavanja u grupama dobro diferentovanih plućnih NET.

Zaključak

Funkcionalni NET pluća imaju nezanemarljivu učestalost, što je važan podatak kada se ima u vidu doprinos kliničkoj slici. Neočekivano visoka učestalost četvrtog stadijuma bolesti, čak i u slučaju dobro diferentovanih tumora, budi pozornost i oslikava nužnost bolje edukacije kako bi se ovi tumori efikasno prepoznavali u što ranijim stadijumima. Imajući u vidu da je postojanje hipersekretornog sindroma direktno uticalo na preživljavanje u grupi dobro diferentovanih NET pluća, potrebne su studije koje bi detaljnije ispitivale biologiju ovih tumora, kao i dodatne terapijske modalitete.

Literatura

1. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(3):425-36.
2. Savu C, Melinte A, Diaconu C, Stiru O, Gherghiceanu F, Tudorica ȘDO, et al. Lung neuroendocrine tumors: A systematic literature review (Review). *Exp Ther Med*. 2022; 23(2):176.
3. Kasajima A, Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of lung, pancreas and gut: a morphology-based comparison. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(11):R417-32.
4. Kaltsas G, Androulakis II, de Herder WW, Grossman AB. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17(3):R173-93.
5. Guilmette J, Nosé V. Paraneoplastic syndromes and other systemic disorders associated with neuroendocrine neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2019; 36(4):229-39.
6. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9):1240-2.
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1):39-51.
8. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017; 19(12):991-1002.
9. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135(5):1469-92.
10. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(5):753-81.
11. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(19):2305-22.
12. Daskalakis K, Chatzeli E, Tsoli M, Papadopoulou-Marketou N, Dimitriadis GK, Tsolakis AV, et al. Endocrine paraneoplastic syndromes in patients with neuroendocrine neoplasms. *Endocrine*. 2019; 64(2):384-92.
13. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(11):1628-38.
14. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, et al.; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010; 39(6):784-98.
15. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008; 113(1):5-21.
16. Melosky B. Low Grade Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Front Oncol*. 2017; 7:119.
17. Chen K, Dai P, Ni J, Xiang Y, Gu L. The prognosis analysis of organ metastatic patterns in lung large cell neuroendocrine carcinoma: A population-based study. *Front Oncol*. 2022; 12:1050800.