

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

肝动脉化疗或栓塞治疗胰腺神经内分泌肿瘤
肝转移的疗效分析

李晓光, 金征宇, 潘 杰, 张晓波, 石海峰, 孙 昊, 王志伟, 周 慷

【摘要】目的 评价经肝动脉灌注化疗或栓塞治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的临床效果。方法 对 21 例胰腺神经内分泌肿瘤肝转移患者,共进行 77 例次经动脉介入治疗,其中单纯经动脉灌注化疗 54 例次,肝动脉化疗栓塞 23 例次。分析临床疗效、影像学评价、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和并发症。结果 所有患者均顺利完成介入治疗,无严重并发症发生。临床反应为显效 10 例、有效 6 例、无效 5 例,总有效率 76.2%(16/21);影像学疗效评价有效 11 例、稳定 4 例、疾病进展 6 例;PFS(15.0 ± 10.9)个月, OS(31.2 ± 17.4)个月。结论 经肝动脉灌注化疗或栓塞治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移安全有效,可作为不能手术切除患者的一线治疗方法。

【关键词】 胰腺;神经内分泌肿瘤;肝转移;肝动脉灌注化疗;肝动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-06-0442-05

Hepatic transarterial chemoperfusion and chemoembolization for the treatment of liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors: a therapeutic analysis LI Xiao-guang, JIN Zheng-yu, PAN Jie, ZHANG Xiao-bo, SHI Hai-feng, SUN Hao, WANG Zhi-wei, ZHOU Kang. Department of Radiology, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: JIN Zheng-yu

【Abstract】Objective To evaluate hepatic transarterial chemoperfusion (TACP) and chemoembolization (TACE) in treating liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors. Methods Twenty-one patients with liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors were enrolled in this study. A total of 77 sessions of hepatic arterial interventions were performed, which included 54 sessions of TACP and 23 sessions of TACE. The clinical response, imaging evaluation, progression-free survival time, overall survival time and the occurrence of procedure-related complications were observed and analyzed. Results Interventional therapy was successfully completed in all patients and no severe complications occurred. Excellent effectiveness was obtained in 10, partial effectiveness in 6 and no improvement in five patients, with a total effective rate of 76.2% (16/21). Imaging evaluation showed that the treatment was effective in 11 cases, the tumor remained stable in 4 cases and the lesion became worse in 6 cases. The progression-free survival time was (15.0 ± 10.9) months and the overall survival time was (31.2 ± 17.4) months. Conclusion Both TACP and TACE are safe and effective treatments for liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors. This technique should be considered as a first line management for patients with unresectable hepatic metastases. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 442-446)

【Key words】 pancreas; neuroendocrine tumor; liver metastasis; hepatic arterial chemoperfusion; hepatic arterial chemoembolization

胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)非常罕见,年发病率不足百万分之一。根据是否有激素过量分泌导致的临床症状,分为功能性和非功能性两类。外科手

术切除是唯一的根治手段,但明确诊断时,大多数已经发生了转移,使其根治切除率很低。但与胰腺癌不同,PNET的预后较好,其转移常局限于肝脏,针对肝转移进行姑息治疗仍然能够明显改善预后。PNET肝转移常为多发,能够进行肝切除的仅为

10%, 全身放化疗效果较差, 而奥曲肽、干扰素等药物治疗虽能改善激素过量分泌导致的临床症状, 但长期使用会产生耐药, 且对肿瘤本身治疗作用甚微。PNET 的肝转移灶血供丰富且主要由肝动脉供血, 因此是经肝动脉化疗或栓塞治疗的良好适应证^[1-5]。本研究回顾性分析了经肝动脉化疗或栓塞治疗 PNET 肝转移的临床效果。

1 材料与方法

1.1 病例资料

对 1995 年 1 月至 2009 年 12 月间在我院诊断为 PNET 肝转移, 并主要接受经肝动脉化疗或栓塞治疗的病例进行回顾性分析。共检出 21 例, 男 7 例, 女 14 例; 年龄 27 ~ 72 岁, 平均 47 岁。原发灶位于胰头 9 例, 胰体尾 10 例, 全胰 2 例。通过手术病理和免疫组化, 结合临床表现和激素水平测定, 明确诊断为非功能性胰岛细胞瘤 6 例, 功能性神经内分泌肿瘤 15 例, 包括胰岛素瘤 7 例、胃泌素瘤 5 例、血管活性肠肽瘤 2 例、胰高血糖素瘤 1 例。

21 例中, 明确诊断时即同期合并肝转移者 11 例, 对其中 5 例仅行剖腹探查活检, 6 例行胰腺原发灶切除(3 例同时行主要肝转移灶切除), 其余 10 例于胰腺原发肿瘤切除后 4 ~ 142 个月(平均 54 个月)出现肝转移, 4 例行穿刺活检证实, 6 例根据病史、临床症状和典型影像表现确诊。

1.2 方法

1.2.1 介入治疗 术前进行血、尿常规, 肝肾功能及凝血功能检查, 签署介入治疗知情同意书。常规取右股动脉入路, 使用 5 F Cobra 或肝管、Simmons 导管首先行选择性肠系膜上动脉和腹腔动脉造影, 明确有无副肝动脉或迷走肝右动脉以及门静脉是否通畅, 继而行肝动脉造影, 明确肝转移病灶的大小、位置和血供。一般采用 FAM + IL-2 方案, 即 5-Fu 750 ~ 1 000 mg、表阿霉素(EPI)30 ~ 60 mg、丝裂霉素 C(MMC)10 ~ 20 mg 和 IL-2 50 万 ~ 100 万 u 进行动脉灌注化疗, 5 例患者采用了 5-Fu 联合吉西他滨的化疗方案。根据 DSA 结果并结合其他影像检查资料分配各动脉的药物灌注剂量, 如果胰腺和肝脏同时存在多发病变, 则于肠系膜上动脉、腹腔动脉和肝动脉各灌注药物总量的 1/3; 如果病变全部位于肝脏, 则仅于肝动脉灌注药物。是否行肝动脉化疗栓塞由介入医师根据患者的肝功能和病灶血供丰富程度决定, 对于数目较少、体积较大的肝转移灶, 常规使用微导管进行超选择栓塞; 如果肝转移灶

数目众多或无明显增粗的供血动脉, 则将导管插到肝固有动脉水平, 行低速流控法栓塞。栓塞剂常规采用超液态碘油 10 ~ 20 ml 与表阿霉素 20 ~ 40 mg 的混合乳剂, 栓塞程度控制在动脉血流速度明显减慢、肿瘤染色基本消失。术后常规给予保肝、止吐等治疗, 监测血常规和肝功能的变化。根据患者的临床反应、肝功能和血常规以及影像复查等情况决定下一疗程的时间。2 次治疗一般间隔 1 ~ 4 个月。

1.2.2 疗效和安全性评价 对于神经内分泌肿瘤, 疗效评价应通过临床反应、影像学改变、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)等方面综合进行。

临床反应主要根据治疗后患者的主观感受、临床症状和生化检查(如血糖和激素水平测定)进行判定: 临床症状基本消失, 与肿瘤相关的生化水平变化恢复正常为显效; 临床症状明显减轻、辅助用药减少为有效; 临床症状变化不明显或恶化为无效。

所有患者介入治疗前后均行腹部超声和增强 CT 检查, 通过 CT 显像测量介入治疗前后肝转移灶的体积变化以评价影像学疗效, 对于胰腺原发病变和腹腔淋巴结转移、骨转移等不列入评价范围。对于弥漫性肝转移, 选取其中体积较大的 5 个病灶作为代表进行评价。肝转移灶完全消失为完全反应(CR); 体积缩小 $\geq 50\%$ 为部分反应(PR); 体积缩小 50% ~ 25% 为轻微反应(MR); 体积缩小或增大均不足 25% 为稳定(SD); 体积增大 $\geq 25\%$ 为疾病进展(PD)。

PFS 指自首次肝动脉化疗或栓塞至肝内病变无进展的时间。OS 指自首次肝动脉化疗或栓塞至患者死亡的时间, 如最后随访时, 患者仍生存, 则至最后一次随访时的时间(2009 年 12 月)。

对介入治疗的安全性根据术后 30 d 内并发症发生率和操作相关病死率进行评价。

1.3 统计分析

使用 SPSS8.0 软件对 PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 方法进行分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入治疗情况

21 例患者共行 77 次经肝动脉灌注化疗或栓塞(每例 1 ~ 10 次, 平均 3.7 次), 其中单纯灌注化疗 54 次, 化疗栓塞 23 次。自发现肝转移至第 1 次经肝动脉介入治疗时间为 0 ~ 30 个月, 平均 6.7 个月。首次介入治疗时 12 例为单纯肝转移, 另 9 例合并

存在肝外病变(胰腺原发灶或复发、淋巴结转移、骨转移、肺转移)。针对肝转移灶,在采用经肝动脉介入治疗前,3 例行部分肝切除、2 例行 4~6 程全身静脉化疗、1 例行经皮穿刺无水乙醇注射,其余 15 例无特殊治疗措施。

2.2 临床疗效评价

15 例功能性 PNET 患者存在激素过量分泌的典型临床表现,如胰岛素瘤患者表现为发作性心慌、乏力和意识障碍,空腹血糖低于 2.8 mmol/L,进食或给予葡萄糖后症状缓解;胃泌素瘤表现为胃十二指肠多发溃疡甚至穿孔、腹泻腹痛,血浆胃泌素水平明显升高;血管活性肠肽瘤表现为大量水样腹泻和低血钾等。部分病例尽管进行了胰腺原发肿瘤的切除,由于肝转移的出现而症状复发,对这些患者行肝动脉介入治疗的目的主要是减轻激素过量分泌导致的临床症状。对另外 6 例非功能性 PNET 患者,介入治疗的目的是减少肿瘤负荷及由此导致的腹痛、消瘦、乏力等症状。

本组治疗后临床评价为显效 10 例、有效 6 例、无效 5 例,总有效率 76.2%(16/21)。9 例在第 1 次肝动脉介入治疗后即产生效果,另有 5 例和 2 例分别第 2 次和第 3 次治疗后产生效果。维持有效时间 4~32 个月,平均 16.3 个月。

2.3 影像学疗效评价

通过介入治疗前后 CT 上肝转移灶的体积变化,结合 DSA 表现,结果介入治疗有效 11 例,包括 CR 2 例、PR 5 例、MR 4 例,SD 4 例,PD 6 例(图 1)。

2.4 生存期分析

肝转移患者的平均 PFS 为 (15.0 ± 10.9) 个月,中位 PFS 为 10 个月;平均 OS 为 (31.2 ± 17.4) 个月,中位 OS 为 28 个月(图 2)。

2.5 不良反应和并发症

所有患者于肝动脉介入治疗后均出现不同程度的反应,其中单纯灌注化疗者表现为乏力、恶心呕吐、食欲不振和白细胞下降,行 TACE 者出现疼痛、发热、转氨酶升高等栓塞综合征表现,均经对症处理后好转。发生轻微并发症 3 例,包括 2 例腹股沟区血肿和 1 例急性胆囊炎,均经保守治疗痊愈。无严重并发症发生,介入治疗后 30 d 内无死亡病例。

3 讨论

PNET 非常罕见,分为功能性和非功能性两大类,根据激素过量分泌的种类和相应症状,前者可细分为胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤和血管活性肠肽瘤等,如无激素过量分泌的临床表现,则称为非功能胰岛细胞瘤^[1-3]。

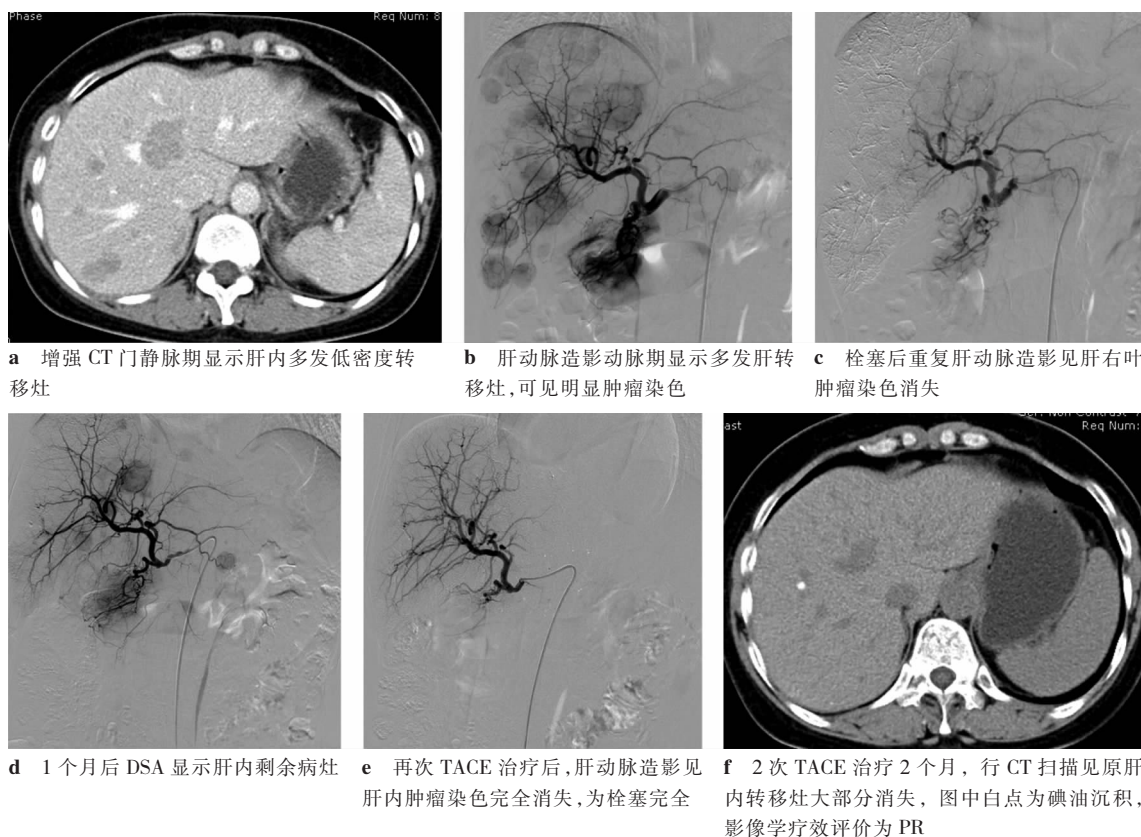


图 1 胰头血管活性肠肽瘤术后 5 年出现弥漫肝转移,2 次 TACE 治疗后,肝内病灶明显缩小,临床症状消失

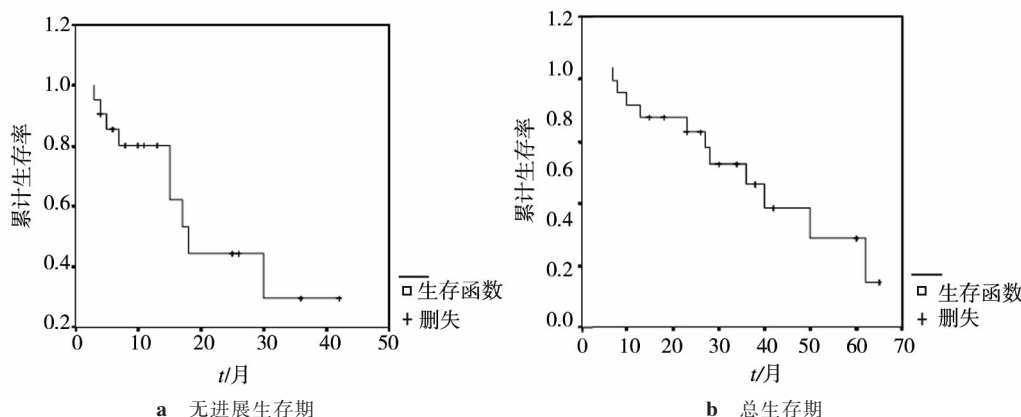


图 2 Kaplan-Meier 分析得到肝转移无进展生存期和总生存期

PNET 一般生长缓慢、恶性度相对较低、手术切除后预后较好,但易发生肝转移,在明确诊断时大多数已出现肝转移。肝转移的存在不仅使手术切除困难,显著缩短 PNET 患者的生存期,而且功能性 PNET 的肝转移灶也能过量分泌激素,从而引起一系列临床症状,严重影响患者的生活质量,因此针对肝转移进行治疗十分必要。

对于 PNET 肝转移,应首选外科手术切除,但由于肝转移灶常为弥漫多发,因此适合手术切除者仅 10% 左右^[5]。全身化疗对 PNET 肝转移效果较差,以链脲霉素为主的化疗药物不良反应颇大,而且作用短暂,很快耐药,更重要的是,全身化疗不能显著延长患者生存期。生长抑素类似物如奥曲肽和干扰素能够减轻激素过量分泌的临床症状,但对 PNET 治疗效果较差,易产生耐药,需要不断加大药物剂量,最终导致无效,对缩小肿瘤和延长生存期作用有限^[1-3]。

绝大多数 PNET 肝转移灶的血供比较丰富,且主要来源于肝动脉,而正常肝脏组织的供血主要来源于门静脉,这成为经肝动脉化疗或栓塞治疗 PNET 肝转移的理论基础^[6-9]。TACE 的主要禁忌证包括门静脉主干完全闭塞、肝功能衰竭、肝脓肿和有胆肠吻合手术史。而胰腺原发肿瘤和肝外转移的存在,以及肝内肿瘤负荷 > 75% 均不构成 TACE 治疗的禁忌证。Kamat 等^[8]研究了 TACE 对肝内肿瘤负荷 > 75% 的肝转移癌的治疗效果,结果表明对于 PNET 肝转移,影像学有效率为 82%,临床有效率 65%,PFS 和 OS 分别达 9.2 和 17.9 个月,均显著高于黑色素瘤或胃肠道间质瘤肝转移。当然,对于肝内广泛转移的患者,应行分次栓塞,以避免发生急性肝功能衰竭和严重并发症。

对于 PNET 肝转移,经肝动脉介入治疗有

TACE、单纯肝动脉栓塞(TAE)和单纯化疗药物灌注(TAI 或 TACP)3 种方式,何种方式效果更好目前尚无明确结论。有研究比较了 TACE 和 TAE 对 PNET 肝转移的治疗效果^[9-10],结论是两者无显著差异,TACE 既不增加治疗效果,也不导致额外风险,但这些研究未对 PNET 和类癌进行区分。由于化疗对 PNET 有效,而对类癌基本无效。肝动脉栓塞后会导致肿瘤细胞缺血缺氧,对化疗药物的敏感性增加,因此一些作者认为对 PNET 肝转移,TACE 在理论上优于 TAE。Gupta 等^[11]研究了 123 例 PNET 肝转移患者,包括 69 例类癌和 54 例胰岛细胞瘤,结果对类癌肝转移,TAE 的治疗效果优于 TACE,而对于胰岛细胞瘤,TACE 的有效率和患者生存期均优于 TAE。文献报道的栓塞剂种类繁多,包括 300 ~ 500 μm PVA 微粒或 Embosphere 栓塞微球、明胶海绵颗粒、甚至 NBCA、ONYX 胶等,一般栓塞 2 ~ 3 疗程达到最佳治疗效果,目前尚无不同栓塞剂治疗效果的比较研究。单纯动脉灌注化疗(TACP)治疗 PNET 肝转移的文献很少,Vogl 等^[12]比较了单用丝裂霉素 C 与丝裂霉素 C 联合吉西他滨两种方案动脉灌注治疗 PNET 肝转移的效果,平均疗程 10 次,认为两者均能缓解临床症状和提高生存期,联合方案的效果更好。

对于富血供的原发性肝癌,在使用碘油化疗药物乳剂行 TACE 后,常使用微粒或明胶海绵栓塞肿瘤供血动脉主干,以减少碘油的廓清、加强 TACE 的疗效。对于血供丰富的 PNET 肝转移,采用类似方法理论上也能提高 TACE 的治疗效果。但我们观察到大多数 PNET 肝转移以实质期肿瘤染色为主,无明显增粗的肿瘤供血动脉,加强栓塞的作用有限。且本组患者弥漫肝转移者多、一般状况较差,出于保护肝功能、减少并发症和治疗胰腺原发病灶的目的

的,我们对很多病例仅进行了动脉灌注化疗,TACE 病例不多,栓塞剂以碘油化疗乳剂为主,未使用微粒加强栓塞,也无单纯 TAE 病例,因此本研究中病例的疗程普遍较长、灌注化疗次数较多,平均 3.7 次,最多 10 次。我们认为 TACP 虽然效果可能不如 TACE 或 TAE 显著和持久,但同样有效;虽然疗程较长,但动脉灌注化疗技术简单、适应证更广、不良反应轻微,对于同时存在胰腺原发肿瘤或一般状况较差的患者,不失为一种较合适的治疗选择。

近年来,使用含有 ^{90}Y 的放射性微球(如 TheraSphere 和 SIR-Sphere)进行放疗栓塞治疗肝转移癌取得了较好的效果。King 等^[13]使用 SIR-Sphere 配合肝动脉灌注 5-Fu 治疗 34 例不可切除的 PNET 肝转移患者,3 个月时临床有效率为 55%,6 个月时为 50%,影像改善率为 50%,OS 达 (29.4 ± 3.4) 个月。但放射性微球价格昂贵、不易获得,目前应用十分有限。

其他肿瘤消融技术,如经皮射频消融、冷冻消融、无水乙醇注射等对 PNET 肝转移的治疗也有少量病例报道^[1-4,13-14],但这些技术只适用于较大的肝转移灶、一次治疗病变数目有限,因此主要用于 TACP 或 TACE 技术的补充。

本研究的主要不足之一是回顾性病例分析,患者的临床分期和介入治疗方法不完全一致,由于病例数较少,难以再进行分组研究。又因 PNET 十分罕见,进行前瞻性随机对照研究难度很大,今后应联合国内有条件的单位,开展多中心研究;另一不足之处是部分患者的依从性较差,有的由于经济原因未能完成肝动脉介入治疗疗程,有的在介入治疗后又采取了放射性核素、奥曲肽等治疗,因此可能未真实反映 TACP 或 TACE 的治疗效果。

[参考文献]

- [1] Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, et al. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7: 765 - 772.
- [2] Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, et al. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1235 - 1249.
- [3] Knigge U, Hansen CP, Stadil F. Interventional treatment of neuroendocrine liver metastases [J]. Surgeon, 2008, 6: 232 - 239.
- [4] Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation [J]. Eur J Radiol, 2009, 72: 517 - 528.
- [5] Hung JS, Chang MC, Lee PH, et al. Is surgery indicated for patients with symptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor and unresectable hepatic metastases? [J]. World J Surg, 2007, 31: 2392 - 2397.
- [6] 郑家平, 邵国良, 俞炎平, 等. 介入化疗治疗晚期恶性胰岛细胞瘤: 附 4 例报道 [J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 408 - 410.
- [7] Gonsalves CF, Brown DB. Chemoembolization of hepatic malignancy [J]. Abdom Imaging, 2009, 34: 557 - 565.
- [8] Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31: 299 - 307.
- [9] Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo-or bland embolization? [J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12: 1951 - 1960.
- [10] Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors [J]. AJR, 2007, 188: 1201 - 1207.
- [11] Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival [J]. Cancer, 2005, 104: 1590 - 1602.
- [12] Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN, et al. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols [J]. AJR, 2009, 193: 941 - 947.
- [13] King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases [J]. Cancer, 2008, 113: 921 - 929.
- [14] Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, et al. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy [J]. Radiographics, 2008, 28: 1131 - 1145.

(收稿日期:2010-03-29)