

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

## 肝动脉化疗栓塞及射频消融治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的疗效和生存分析

房星宇, 于 森, 杨倚天, 宋海洋

**【摘要】 目的** 评价经肝动脉化疗栓塞(TACE)和射频消融(RFA)治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移患者的疗效并进行生存分析。**方法** 回顾 28 例接受 TACE 或(和)RFA 治疗的胰腺神经内分泌肿瘤伴肝转移患者,统计治疗后影像学改变、总生存期和疾病无进展生存期,对比分析可能影响患者预后的潜在影响因素。**结果** 24 例患者进行了 70 例次 TACE,6 例进行了 11 例次 RFA 治疗。影像学评价有效率 46.4%,总生存期为 $(24.6 \pm 6.6)$ 个月,疾病无进展生存期为 $(17.5 \pm 6.0)$ 个月。影响因素中,患者有和无在除肝脏以外的远处转移灶生存期分别为 $(15.8 \pm 6.0)$ 个月和 $(28.7 \pm 8.4)$ 个月( $P = 0.041$ )。**结论** TACE 和 RFA 是胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的有效疗法。肝脏外的远处转移灶的存在可能为影响该类患者预后的因素。

**【关键词】** 神经内分泌肿瘤;胰腺;肝转移;经肝动脉化疗栓塞;射频消融

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-05-0377-04

**Transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of clinical effect and survival** FANG Xing-yu, YU Miao, YANG Yi-tian, SONG Hai-yang. Department of Interventional Radiology, General Hospital of PLA, Medical College of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: YU Miao, E-mail: yum301fsk@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic effect of transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA) for the treatment of hepatic metastases from pancreatic neuroendocrine tumors and to analyze the survival time. **Methods** Twenty-eight patients with hepatic metastases from pancreatic neuroendocrine tumors were treated with TACE and/or RFA. The clinical data, including imaging findings, total survival time and progression-free survival time, were evaluated and determined, and the potential factors possibly affecting the prognosis were discussed. **Results** Seventy sessions of TACE were performed in 24 patients, while 11 sessions of RFA were carried out in 6 patients. The effective rate determined by imaging evaluation was 46.4%. The overall survival time and progression-free survival time were  $(24.6 \pm 6.6)$  months and  $(17.5 \pm 6.0)$  months respectively. The overall survival time in patients with and without coexisting extra-hepatic metastases was  $(15.8 \pm 6.0)$  months and  $(28.7 \pm 8.4)$  months respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ( $P = 0.041$ ). **Conclusion** Both transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation are effective treatments for hepatic metastases from pancreatic neuroendocrine tumors. The presence of extra-hepatic metastases may be one of the factors that affect the patient's prognosis. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 377-380)

**【Key words】** neuroendocrine tumor; pancreas; hepatic metastasis; transarterial chemoembolization; radiofrequency ablation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.05.007

作者单位: 100853 北京 解放军医学院 (房星宇、杨倚天、宋海洋);解放军总医院介入放射科(于 森)

通信作者: 于 森 E-mail: yum301fsk@163.com

胰腺神经内分泌肿瘤临床罕见,其临床发展过程往往较为缓慢,被形象描述为“慢动作肿瘤”<sup>[1]</sup>。其具有向肝脏转移的倾向,患者一旦出现肝转移,预后较差。肝脏转移大多数为多发病灶,其中临床可

行肝转移灶手术切除的患者少于 10%<sup>[2-3]</sup>。对于不能手术切除的肝转移患者,其他治疗措施包括全身系统化疗,干扰素、生长抑素类药物,经皮肝动脉化疗栓塞(TACE),经皮氩氦刀冷冻消融及射频消融(RFA)治疗。

伴有肝脏转移的胰腺神经内分泌肿瘤的全身治疗效果差,所以直接针对肝脏病灶的治疗手段成为临床研究的重点。该类肿瘤的肝脏转移灶大多血供丰富且为肝动脉供血,因而 TACE 是理想选择。对于血供相对贫乏及转移病灶  $\leq 3$  个的患者,经皮消融治疗常可达到完全毁损转移病灶的目的而成为该类患者的最佳选择。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

我院自 1998 年 12 月至 2011 年 12 月收治胰腺神经内分泌肿瘤并伴肝脏转移患者 28 例,接受 TACE 或(和)RFA 治疗,其中男 17 例,女 11 例;年龄为 19 ~ 71 岁,中位年龄 49 岁。所有患者均通过手术切除或者肝脏转移灶穿刺活检取得肿瘤组织标本,并经病理科行组织学及免疫组化检测确诊。肝脏转移灶则通过增强 CT 或者 MRI 检查明确。

### 1.2 方法

1.2.1 TACE 24 例患者共进行 70 例次 TACE,所有患者均行腹腔干和肠系膜上动脉造影,确定肝内病灶供血动脉后行动脉灌注化疗及栓塞治疗,化疗方案:氟尿嘧啶 500 ~ 750 mg,表柔比星 30 ~ 40 mg,奥沙利铂 100 ~ 150 mg。化疗药物于腹腔干缓慢灌注,对于肠系膜上动脉存在替代或者副肝动脉则选择肠系膜上动脉肝脏供血分支联合腹腔干化疗灌注。栓塞药物有表柔比星 20 ~ 30 mg 或者丝裂霉素 C 10 mg 与超液态碘化油 10 ~ 20 ml 混悬液。使用微导管超选择至肿瘤载瘤动脉进行上述混悬液的团注栓塞,对于肝脏转移灶数目较多,均匀分布于全肝的病例则选择超选择至肝固有动脉水平进行栓塞。

1.2.2 RFA 6 例患者共进行 11 例次 RFA。手术采用德国 CelonLab Power 射频系统(CelonLab Power, with firmwareversion 1v12;Celon,Berlin,Germany),射频针为暴露尖端为 30 cm(T 30)或者 40 cm(T 40)的双极水冷电极,电极针中央含水冷循环系统,通过蠕动泵驱动生理盐水以 30 ml/min 的速度通过电极。在超声或者 CT 引导下将电极针插入病灶内部进行消融,根据电极针规格的不同给予 60 ~ 80 kJ

的总能量。

1.2.3 TACE 联合 RFA 2 例患者进行了 TACE 联合 RFA 的治疗,均为 RFA 后肝内出现了新生病灶而行进一步的 TACE。

1.2.4 疗效评估 我们采用肝转移病灶的影像学改变及患者的总生存期(OS)和疾病无进展生存期(PFS)作为疗效的评价指标。

所有患者术前均行增强 CT 或 MR 检查,第 1 次介入治疗后 1 ~ 1.5 个月随访上述检查,在此后根据治疗效果 1 ~ 6 个月复查上述检查。疗效评价采用 RICIST1.1 标准:所有病灶完全消失为完全缓解(CR);基线病灶长径缩小 30% 为部分缓解(PR);基线病灶长径增加 20%,或出现新病灶为病情进展(PD);基线病灶长径有缩小未达到 PR,或增加未达到 PD 为病情稳定(SD)。多发病灶选取最大的 2 个病灶进行测量,CR 和 PR 视为有效。

OS 为患者第 1 次接受介入治疗到死亡或者最后 1 次随访(2012 年 6 月)的时间。PFS 为患者第 1 次接受介入治疗到肝内病灶进展的时间。

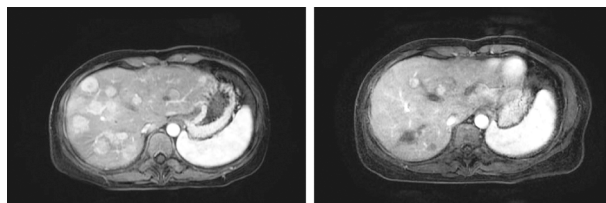
### 1.3 统计分析

采用 Kaplan-Meier 法进行 OS 和 PFS 分析。我们将患者按照不同介入方式(TACE 或者 RFA),是否有肝外转移病灶,是否进行手术进行分组,并在组内运用 log-rank 方法检验有无区别。统计软件使用 SPSS19.0。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影像学评价

28 例患者经过前后影像学资料分析,其中 PR 13 例(46.4%),SD 10 例(35.7%),PD 5 例(17.9%),无 CR 病例。总有效率 46.4%(图 1、2)。

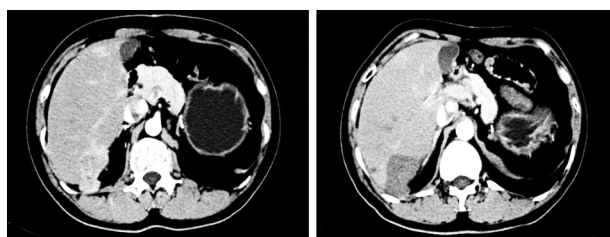


1a 增强 MR 示肝动脉期肝内多 1b 行 2 次 TACE 治疗后见转移灶明显减少,评价为 PR

图 1 胰体尾部血管活性肠肽瘤伴多发肝内转移 TACE 前后

### 2.2 生存分析

28 例患者的 OS 和中位生存期分别为  $(24.6 \pm 6.6)$  个月和 19.0 个月(图 3),PFS 和中位生存期分别为  $(17.5 \pm 6.0)$  个月和 12.0 个月(图 4)。按不同介入



2a 增强 CT 示动脉期肝右下叶转移灶 2b 行 1 次 CT 引导下 RFA 见转移灶毁损完全

图 2 胰尾部胃泌素瘤切除术后肝内转移灶 RFA 治疗前后

方式分组,其中单纯行 TACE 治疗 22 例,OS 为  $(22.2 \pm 6.6)$  个月;单纯行 RFA 治疗 4 例,总生存期为  $(30.8 \pm 20.7)$  个月。按是否有肝外转移病灶分组,其中发现明确除肝脏以外转移病灶,包括肺、脑、肾上腺、骨、腹腔转移灶等 1 处或多处转移患者共 9 例,OS 为  $(15.8 \pm 6.0)$  个月;无明确发现除肝脏以外转移病灶患者 19 例,OS 为  $(28.7 \pm 8.4)$  个月,两者差异有统计学意义( $P = 0.041$ )。按是否进行外科手术切除原发病灶进行分组,其中进行手术切除 9 例,OS 为  $(23.0 \pm 10.7)$  个月;未进行手术切除 17 例,OS 为  $(22.8 \pm 7.8)$  个月。

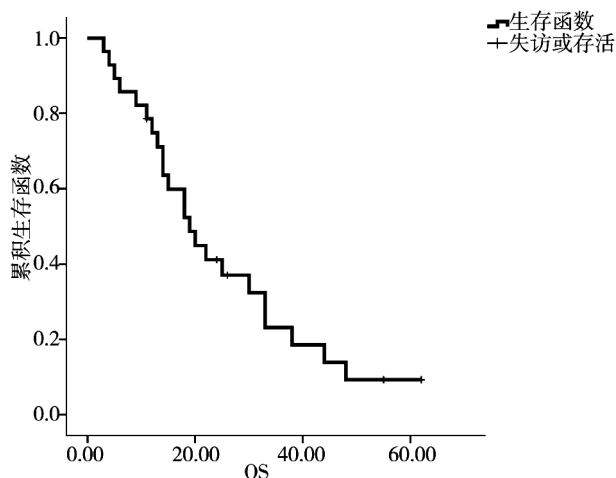


图 3 OS 生存函数

### 3 讨论

胰腺神经内分泌肿瘤临床罕见,美国 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 医学数据库统计美国该病正常人群中中年发病率为 0.1 ~ 0.2/10 万,具有一定的家族遗传性<sup>[4]</sup>。

与一般肿瘤具有良恶性之分不同,2010 年世界卫生组织摒弃了将神经内分泌肿瘤分为良恶性肿瘤的方法,而将其均视为潜在恶性肿瘤,其恶性程度分级主要根据组织病理学表现和肿瘤转移等行为划分。具有远处转移行为的胰腺神经内分泌肿瘤恶性程度高,预后差,5 年生存率仅为 13.7% ~

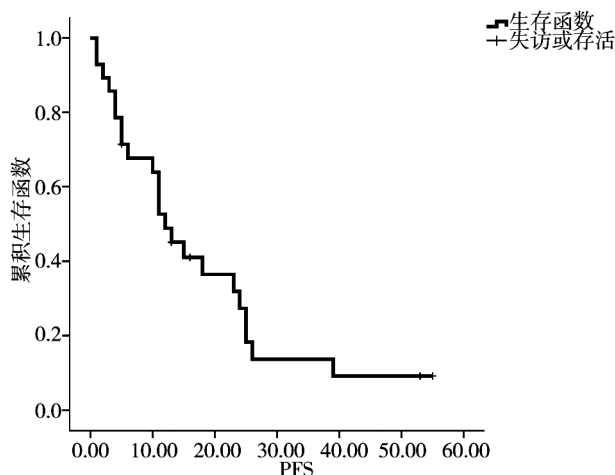


图 4 PFS 生存函数

35%<sup>[5-6]</sup>。

胰腺神经内分泌肿瘤具有向肝脏转移的倾向,而且肝转移灶经常先于原发病灶被发现<sup>[7]</sup>。肝转移灶多为富血供的多发病灶并且通常对化疗药物较为敏感,这些特点使之成为 TACE 的良好适应证。化疗药物的选择上,我们以氟尿嘧啶、表柔比星、铂类为主,因为多项研究发现这些药物在全身化疗中应用可以改善预后<sup>[8-9]</sup>。多项国外研究表明其能减轻患者症状,减少肝脏肿瘤负荷<sup>[10-11]</sup>。李晓光等<sup>[12]</sup>回顾了 21 例伴肝转移胰腺神经内分泌肿瘤,亦证明了 TACE 适用于该类患者。像原发性肝癌一样,胰腺神经内分泌肿瘤肝转移病灶多为富动脉血供,经动脉给与栓塞剂可以导致细胞水平的缺氧坏死,而且碘化油等栓塞剂为化疗药物的良好载体,可以使化疗药物长时间发挥疗效。其次,随着超选择技术的发展,对于肝脏受累大于 75% 的病例,我们可以用肝左动脉和肝右动脉分次栓塞的方法,使之在达到疗效的同时尽可能的保护肝脏功能,减少严重并发症的发生。因此,在我们的治疗中均采用了 TACE 的方法。

RFA 治疗是近年来发展迅速的介入方法。Mazzaglia 等<sup>[13]</sup>研究腹腔镜下 RFA 治疗神经内分泌肿瘤肝转移,发现局部复发率仅为 6% 左右,5 年生存率达到 57%。目前尚无单独研究 RFA 治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝脏转移的报道<sup>[14]</sup>。本研究显示,部分患者肝脏转移病灶血供欠丰富,且可见转移灶小于 3 个,对于这种类型的患者,我们采用了 CT 或者超声引导下 RFA 治疗,6 例患者均无原位复发,可见其较 TACE 相比,毁损病灶更为彻底,但其缺点为对于影像学检查尚不可见的可能潜在的病灶缺乏预防性控制作用。在下一步的治疗中,我们考

虑将其与 TACE 联合应用以克服此缺点。

在统计分析中,我们按照不同的影响因素(介入方式、是否肝外转移和是否手术切除原发灶)分组,分析其对预后的影响。结果显示肝外转移组 OS 为( $15.8 \pm 6.0$ )个月,小于无肝外转移组总生存期的( $28.7 \pm 8.4$ )个月,差异有统计学意义( $P = 0.041$ ),与 Ho 等<sup>[6]</sup>的研究相符。

本研究的局限性为作为回顾性研究,且病例数尚少,因此分析结果的说服力受到了很大的限制。但胰腺神经内分泌肿瘤作为一种低发病率疾病,单中心很难完成有说服力的前瞻性研究。因此下一步的研究方向应该为多中心合作的,以介入治疗是否能改善患者预后以及不同介入治疗方式的疗效差别为内容的前瞻性研究。特别是当前随着射频、微波、冷冻、粒子植入等多种介入治疗方式的快速发展,如何选择最有效的治疗方法,以体现“以人为本”的个体化治疗理念,更好的为患者造福。

#### [参考文献]

- [1] Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors[J]. J Clin Oncol, 1987, 5: 1502 - 1522.
- [2] Hung JP, 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.
- [3] McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, et al. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors [J]. Surgery, 1990, 108: 1091 - 1096.
- [4] Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)[J]. Gut, 2012, 61: 6 - 32.
- [5] 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.

- [6] Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors[J]. Am J Roentgenol, 2007, 188: 1201 - 1207.
- [7] Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience [J]. Cancer J, 2003, 9: 261 - 267.
- [8] Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours[J]. Br J Cancer, 2010, 102: 1106 - 1112.
- [9] Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 4897 - 4904.
- [10] Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH, et al. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma[J]. Cancer Invest, 1999, 17: 474 - 478.
- [11] Ruzsniowski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of Neuroendocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients[J]. Cancer, 1993, 71: 2624 - 2630.
- [12] 李晓光, 金征宇, 等. 肝动脉化疗或栓塞治疗胰腺神经内分泌肿瘤[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 442 - 446.
- [13] Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival [J]. Surgery, 2007, 142: 10 - 19.
- [14] Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Shama D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, CD007060.

(收稿日期:2012-11-08)

(本文编辑:俞瑞纲)