

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 肝脏神经内分泌肿瘤血管造影表现与生存分析

刘秋松, 张恭良, 李彦豪, 梅雀林

【摘要】目的 探讨肝脏神经内分泌肿瘤(NEN)的血管造影特点并行生存分析。方法 回顾性分析 60 例肝脏 NEN 资料。17 例行 TACE 为主治疗, 22 例未行 TACE 治疗, 21 例未行相关治疗。分析肝脏 NEN 血管造影表现特点, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, Cox 多因素分析生存预后因素。结果 血管造影示神经内分泌瘤(NET)多表现为乏血供染色, 而神经内分泌癌(NEC)多表现为富血供染色。60 例患者的中位生存期为 13.8 个月; 6 个月、1 年、2 年和 3 年累计生存率分别为 85.0%、52.0%、40.0%及 33.8%。Cox 回归分析显示肿瘤病理分级( $P=0.001$ )与治疗模式( $P<0.001$ )为独立预后影响因素。结论 肝脏 NEN 血供丰富与否有助于评判肿瘤级别。病理高级别(G3)的患者预后不良, TACE 是治疗肝脏 NEN 有效方法。

【关键词】 肝脏; 神经内分泌肿瘤; 血管造影; 生存

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-04-0318-05

**Hepatic neuroendocrine tumors: its angiographic manifestations and the analysis of patient survival**

LIU Qiusong, ZHANG Gongliang, LI Yanhao, MEI Quelin. Department of Tumor & Vascular Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian Province 361004, China

Corresponding author: MEI Quelin, E-mail: meique\_lin@163.com

【Abstract】Objective To discuss the angiographic features of hepatic neuroendocrine neoplasm (NEN), and to analyze the survival time of patients. Methods The clinical data of 60 patients with hepatic NEN were retrospectively reviewed. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE), used as main therapy, was employed in 17 patients, 22 patients received palliative treatment with no use of TACE, and 21 didn't receive any related treatment. The angiographic features of hepatic NEN were analyzed. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate, and the survival prognostic factors were evaluated by Cox multivariate analysis method. Results Angiography showed that most neuroendocrine tumors (NETs) were characterized by hypovascular lesion, while neuroendocrine carcinomas (NECs) were manifested as hypervascular mass. The median overall survival time of 60 patients was 13.8 months. The 6-month, one-, 2- and 3-year cumulative survival rates were 85.0%, 52.0%, 40.0% and 33.8%, respectively. Cox regression analysis indicated that pathological grade of tumor ( $P=0.001$ ) and treatment mode ( $P<0.001$ ) were the independent prognostic factors. Conclusion The rich or poor vascularity of hepatic NEN is helpful for the judgment of tumor grading. Patients whose hepatic NENs belong to high pathological grade (grade III) usually have a poor prognosis. TACE is an effective therapy for hepatic NEN. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 318-322)

【Key words】 liver; neuroendocrine neoplasm; angiography; survival

肝脏神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)绝大部分为胃肠道、胰腺、肺等原发部位转移所致, 原发于肝脏罕见<sup>[1-2]</sup>。由于原发部位、临床表现、病理学特征、恶性程度及预后差异较大, 临床上对

肝脏 NEN 的认识尚不充分, 易出现误诊、漏诊<sup>[3-5]</sup>。对该类疾病的有效鉴别诊断, 有利于临床诊治、改善生存预后。本研究收集 2008 年 1 月至 2015 年 7 月间广州南方医院收治 60 例肝脏 NEN 患者, 分析其血管造影表现特点并行生存分析。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.04.008

作者单位: 361004 福建 厦门大学附属中山医院肿瘤与血管介入科(刘秋松); 南方医科大学南方医院介入科(李彦豪、梅雀林)、放射科(张恭良)

通信作者: 梅雀林 E-mail: meique\_lin@163.com

**1 材料与方法****1.1 临床资料**

回顾性分析 2008 年 1 月至 2015 年 7 月间广

州南方医院收治 60 例肝脏 NEN 资料,包括临床表现、病理诊断、血管造影检查及治疗方法等,其中 6 例为原发性,54 例为转移性。依据肿瘤病理分级划分为 A 组(G1 及 G2,11 例)与 B 组(G3,49 例),两组患者的基线情况比较详见表 1。剔除标准:原发灶或转移灶未经病理学确诊。

表 1 60 例肝脏 ENE 患者基线及治疗模式情况

参数	A 组(11 例)	B 组(49 例)	P 值
性别/例			
男	7	32	0.917
女	4	17	
年龄/岁			
<50	5	24	0.834
≥50	6	25	
类癌综合征/例			
无	7	47	0.001
有	4	2	
肝脏肿瘤负荷/%			
<50	11	41	0.153
>50	0	8	
最大肿瘤直径/cm			
<5	10	28	0.037
≥5	1	21	
病理分级/例			
G1	8	0	<0.001
G2	3	0	
G3	0	49	
CgA/例			
阴性	4	15	0.713
阳性	7	34	
Syn/例			
阴性	0	5	0.213
阳性	11	44	
治疗模式/例			
TACE 为主治疗	5	12	0.496
非 TACE 姑息治疗	2	20	
未治疗	4	17	

注: CgA:嗜铬粒素 A;Syn:突触素

## 1.2 方法

1.2.1 检查方法 病理分级:依据病理分级标准,神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor,NET)属于高分化肿瘤(G1、G2),为低度或中度恶性;而 G3 属于低分化、高度恶性肿瘤,定义为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma,NEC)<sup>[3]</sup>。

DSA 血管造影检查:行 TACE 前常规行肝总动脉和/或肠系膜上动脉造影(对比剂注射流率为 4 ml/s,剂量为 16 ml),评估肿瘤大小、数目、分布及肿瘤血供等情况。

1.2.2 治疗方法 ①介入治疗采用常规插管至肝总动脉和/或肠系膜上动脉造影,评估病灶数目、分布、血供丰富程度等情况,如病灶数目较少、体积较

大,常规使用微导管进行超选择 TACE;如肝脏病灶散在多发,则行单叶病灶分次栓塞。碘油化疗药乳剂制备:吡柔比星 10~20 mg、奥沙利铂 50~100 mg、丝裂霉素 10 mg、碘油 10~20 ml 及适量对比剂混合制成。酌情使用聚乙烯醇微粒或明胶海绵颗粒巩固栓塞肿瘤供血动脉。②非 TACE 的姑息治疗方法主要有姑息性放化疗、姑息切除、舒尼替尼靶向治疗、醋酸奥曲肽微球生物治疗等。

1.2.3 疗效评价及随访 生存期(overall survival,OS)指自患者确诊为肝脏 NEN 至患者死亡或末次随访。随访方法为门诊定期随访及电话随访,研究终止时间为 2016 年 4 月。

## 1.3 统计方法

患者的计数资料组间比较采用 Mann-Whitney 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,log-rank 检验行差异显著性检验。采用 Cox 多因素回归分析,单因素分析中  $P<0.1$  为列入标准,自变量筛选采用基于偏最大似然估计的前进法(Forward:LR)进行多因素分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 临床特征及病理诊断

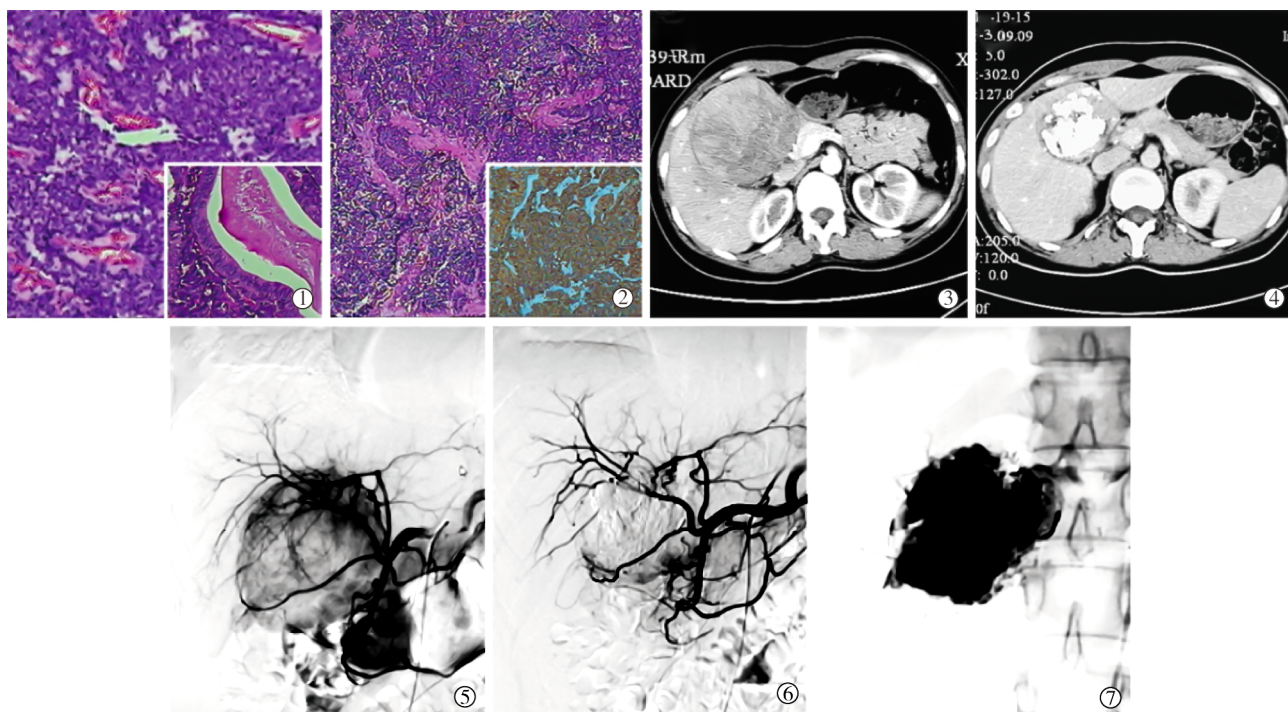
60 例患者中,男 39 例,女 21 例;发病年龄 21~77 岁,中位年龄 50 岁。肝脏原发性 NEN 6 例(NET G2 1 例,NEC 5 例),转移性 NEN 54 例(NET G1 8 例,NET G2 2 例,NEC 44 例),常见原发灶主要来源于胃部(21.7%)、胰腺(16.7%)及肺部(16.7%)。嗜铬粒素 A(CgA)阳性率为 65.5%,突触素(Syn)阳性率为 91.4%。

### 2.2 血管造影表现

DSA 检查 NEC 病灶多呈富血供表现,供血动脉增粗、迂曲,末梢分支纤细;实质期病灶肿瘤染色明显,无明显血窦(图 1)。肝脏 NET 病灶多为乏血供表现,部分可表现为“牛眼征”。

### 2.3 治疗模式

17 例行 TACE 为主治疗,共行 45 例次 TACE 治疗,1~7 次/例,中位栓塞次数 2 次;其中 2 例联合射频消融,2 例联合姑息化疗,3 例联合姑息放疗,3 例联合舒尼替尼治疗,3 例联合醋酸奥曲肽微球治疗。22 例未行 TACE 的姑息治疗,其中行射频消融 1 例,姑息性化疗 8 例,姑息性手术切除 6 例,醋酸奥曲肽微球治疗 3 例,舒尼替尼治疗 4 例。21 例患者拒绝行肿瘤相关治疗。



①宫颈组织镜下(HE 染色)可见大量异型细胞弥漫浸润生长,细胞异型、体积小,圆形或短梭形,核大、胞质少,核分裂易见;②免疫组化:CK(+),CK7(部分+),Syn(+),CgA(+);③宫颈癌根治术后 15 个月复查 CT 示肝内巨大转移瘤;④~⑦经 TACE 及经皮瘤内注药治疗后病灶明显缩小

图 1 病理诊断为宫颈小细胞神经内分泌癌(病理图片为中倍放大)

## 2.4 生存疗效及预后因素分析

60 例患者中位 OS 为 13.8 个月,6 个月、1 年、2 年及 3 年累计生存率分别为 85.0%、52.0%、40.0% 及 33.8%。A、B 组的中位 OS 分别为 79.3 个月、12.0 个月;6 个月、1 年生存率分别为 100%、90.0%、77.6%、43.8%;两组患者的生存期差异有统计学意义( $\chi^2=7.690$ ,  $P=0.006$ )。治疗模式亚组分析显示 TACE 为主、非 TACE 姑息治疗与未治疗患者的中位 OS 分别为 49.4 个月、15.3 个月、6.3 个月(图 2),6 个月、1 年累计生存率分别为 93.8%、73.4%、86.4%、63.6%、61.9%、22.2%。

单因素分析结果显示:性别、原发灶来源、异时性肝转移、治疗模式、类癌综合征及肿瘤病理分级均与预后相关(均  $P<0.05$ )。Cox 回归分析结果显示:病理高级别(G3)为独立危险因素( $HR=10.964$ ,  $P=0.001$ );治疗模式为独立预后影响因素( $P<0.001$ ),其中 TACE 治疗、未行 TACE 治疗与未治疗患者间的生存期差异均有统计学意义( $HR=13.382$ ,  $P<0.001$ ;  $HR=5.216$ ,  $P=0.012$ )。

## 3 讨论

### 3.1 血管造影表现特征

本研究 17 例患者 DSA 检查显示肝脏病灶多为

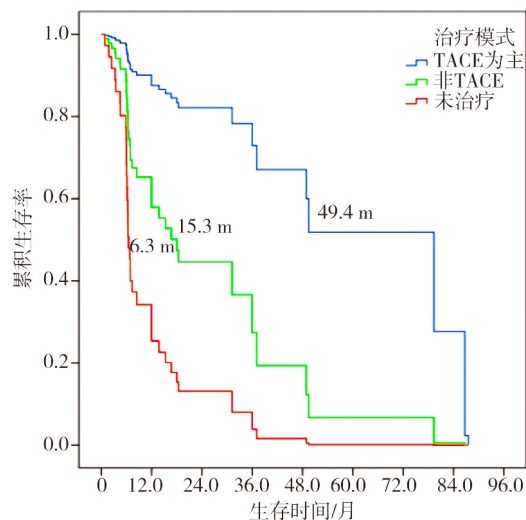


图 2 不同治疗模式患者的中位生存时间

富血供,供血动脉增粗、迂曲,末梢分支纤细,实质期病灶肿瘤染色较明显,不同于结直肠癌肝转移瘤的典型“牛眼征”乏血供表现<sup>[6]</sup>,亦无原发性肝癌中常见的典型血窦显影,较少侵犯血管。而部分 NET 肝脏病灶为乏血供表现,与结直肠癌肝转移瘤的 DSA 表现类似。该类病确诊主要依靠病理学诊断,在临床遇到 AFP、CEA、CA19-9 等常见肿瘤标记物无明显升高,影像学不符合典型肝细胞癌表现的病例时,建议行肝穿刺活检。在病理确诊为 NEN 后,



应根据肿块大小、发生部位、肿块单发或多发以及全身系统检查和长期随访,综合考虑判定该病灶为原发性或转移性。

### 3.2 治疗模式与生存分析

肝脏 NEN 的常见治疗手段有手术切除、介入治疗、化疗、肽受体放射性核素治疗、生物治疗和分子靶向药物治疗等<sup>[6-7]</sup>。手术切除为首选疗法,但临床上仅有 10%~20% 病例有行手术切除机会,R0 或 R1 切除病例可获得具有较好的生存期及生存质量。90% 以上的肿瘤减瘤术可降低肿瘤负荷,减轻与激素分泌相关的临床症状或解除肠梗阻等并发症<sup>[8-9]</sup>,但不推荐 NEC 患者行姑息切除<sup>[9]</sup>。

肝脏 NEN 介入治疗方法有 TACE、药物洗脱微球栓塞、放射性微粒栓塞以及局部射频消融、微波消融等<sup>[6-7,10]</sup>。房星宇等<sup>[5]</sup>报道 TACE 及射频消融治疗 28 例胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的中位 OS 为 19 个月,其中 9 例肝内外均有转移的患者 OS 为 (15.8±6.0) 个月,仅肝内转移的患者 OS 为 (28.7±8.4) 个月,两者差异有统计学意义 ( $P=0.041$ )。Hur 等<sup>[11]</sup>报道 TACE 治疗 46 例肝脏转移性 NET 的中位 OS 为 38.6 个月。Sofocleous 等<sup>[12]</sup>报道 TACE 治疗 137 例肝脏转移性 NET,其中 NET G1(60 例)患者的中位 OS 为 54.5 个月,NET G2(12 例)与 NEC(5 例)患者的中位 OS 为 24 个月,而 5 例 NEC 患者的中位 OS 仅为 3.33 个月。仅肝脏转移的 NEN 患者预后较好,肝脏肿瘤负荷 > 50% 患者预后较差<sup>[11-13]</sup>。本研究 TACE 治疗亚组患者(NET G1 为 3 例,NET G2 为 2 例,NEC 为 12 例)的中位 OS 为 49.4 个月。本研究 TACE 治疗亚组的疗效较差考虑与 NEC 患者比例较高(70.6%)相关,其肝脏病灶多发、肿瘤负荷较大,且多伴为肝外转移。而既往文献报道介入治疗的肝脏 NET 病理分化程度多为高、中分化,预后较好<sup>[6,14]</sup>。

肿瘤 TNM 分期是指导临床选择最佳治疗方法和预后判断的标准<sup>[3,15]</sup>,但 NEN 相关治疗指南建议多以 NET 为主,NEC 治疗病例多为个案报道<sup>[6-7,16]</sup>。肝脏 NEN 的肿瘤生物学行为差异性较大,治疗应综合评估患者临床症状、肝脏肿瘤负荷、肝功能储备、病理分化等情况,制定个体化治疗方案以提高疗效。

本研究不足之处,虽所有病例经病理证实,但部分病例仅有原发病灶病理检查,而肝脏转移灶未再行病理活检进一步确认,因此原发灶与肝转移灶的潜在肿瘤组织分化及肿瘤生物学行为差异可能

影响后续临床诊治<sup>[17-18]</sup>。

综上所述,肝脏 NEN 为一组异质性较强肿瘤,肿瘤病灶血供丰富与否有助于评判肿瘤分化程度。TACE 是治疗肝脏 NEN 的有效方法,宜采取综合治疗以提高临床疗效。

### [参考文献]

- [1] 赵婧,杨博,徐晨,等. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤临床病理分类及预后分析[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41: 102-106.
- [2] Camargo ES, Viveiros-Mde M, Correa-Neto IJ, et al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and literature review [J]. Einstein(Sao Paulo), 2014, 12: 505-508.
- [3] 2013 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013 版)[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42: 691-694.
- [4] 王钰虹,林原,薛玲,等. 血清嗜铬素 A 在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用[J]. 中华消化杂志, 2013, 33: 532-537.
- [5] 房星宇,于森,杨倚天,等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 377-380.
- [6] de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. GEP-NETS update interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172: R151-R166.
- [7] Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases[J]. Cancer, 2015, 121: 1172-1186.
- [8] Saxena A, Chua TC, Perera M, et al. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review[J]. Surg Oncol, 2012, 21: E131-E141.
- [9] Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33: 43.
- [10] Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5: 374-387.
- [11] Hur S, Chung JW, Kim HC, et al. Survival outcomes and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic neuroendocrine metastases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 947-956.
- [12] Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. Factors affecting periprocedural morbidity and mortality and long-term patient survival after arterial embolization of hepatic neuroendocrine metastases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 22-30.
- [13] Arrese D, McNally ME, Chokshi R, et al. Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20: 1114-1120.
- [14] Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG, et al. Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution[J]. Pancreas, 2014,

- 43: 219-225.
- [15] Kasajima A, Yazdani S, Sasano H. Pathology diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22: 586-593.
- [16] 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.
- [17] Lindholm EB, Lyons J 3rd, Anthony CT, et al. Do primary

neuroendocrine tumors and metastasis have the same characteristics?[J]. J Surg Res, 2012, 174: 200-206.

- [18] Singh S, Hallet J, Rowsell C, et al. Variability of Ki67 labeling index in multiple neuroendocrine tumors specimens over the course of the disease[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40: 1517-1522.

(收稿日期:2016-08-14)

(本文编辑:俞瑞纲)

## •病例报告 Case report•

# 破裂的脉络膜前动脉分支假性动脉瘤的血管内治疗 1 例

蔡栋阳, 薛绛宇, 赵同源, 李天晓

【关键词】 动脉瘤; 介入治疗; 脉络膜前动脉

中图分类号: R743.4 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2017)-04-0322-02

**Successful endovascular treatment for ruptured pseudoaneurysm of anterior choroidal artery branch: report of one case** CAI Dongyang, XUE Jiangyu, ZHAO Tongyuan, LI Tianxiao. Department of Interventional Therapy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan Province 450003, China

Corresponding author: LI Tianxiao, E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com (J Intervent Radiol, 2017, 26: 322-323)

【Key words】 aneurysm; interventional therapy; anterior choroidal artery

### 临床资料

患者女, 67 岁, 因“突发头痛、恶心、呕吐 10 h”于 2016 年 6 月 15 日转入我院, 入院查体: 嗜睡, 唤醒后可正确回答简单问题, 颈稍强, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射稍迟钝, 四肢肌力、肌张力正常, 病理征阴性。头颅 CT 平扫提示: 鞍上池、环池、外侧裂少量出血, 脑组织肿胀; 头颅 CTA 及 DSA 提示: 左侧大脑中主干闭塞并周围烟雾血管形成、脉络膜前动脉分支动脉瘤、脉络膜前动脉通过分支与大脑中动脉吻合。入院 6 d 行全麻下脉络膜前动脉瘤栓塞术, 术中微导管超选入脉络膜前动脉后造影提示: 动脉瘤位于脉络膜前动脉近端一支较大的分支, 载瘤动脉远端与大脑中动脉侧支吻合, 考虑假性动脉瘤, 遂将 marathon 微导管引入该分支靠近动脉瘤处, 以 onyx18 进行栓塞, 栓塞过程中发现少量 Onyx 胶“飘入”大脑中远端分支, 满意后造影显示瘤腔不显影, 远端部分分支显影稍慢, 术后患者出现部分运动性失语, 给予脱水降颅内压、预防血管痉挛、维持电解质平衡等治疗后, 患者未遗留

明显后遗症, 痊愈出院。术后 3 个月复查 DSA, 动脉瘤不显影。

### 讨论

脉络膜前动脉瘤临床上相对少见, 占颅内动脉瘤的 2%~5%<sup>[1-2]</sup>, 多数发生在脉络膜前动脉与颈内动脉交界处, 少数发生于脉络膜前动脉末端或分支末端的动脉瘤多合并烟雾病样血管病变<sup>[3-4]</sup>, 因脉络膜前动脉发出许多穿支供应脑室三角的脉络丛、颞叶前内侧部分、外侧膝状体、钩回及视束前内侧部分<sup>[5]</sup>, 同时这些分支与临近大脑中动脉、大脑后动脉存在吻合支, 因此当大脑中动脉慢性闭塞时可能出现脉络膜前动脉代偿性增生、血流量增大, 这种血流量的增大可能增加动脉瘤形成的风险<sup>[6]</sup>, 脉络膜前动脉远端动脉瘤可为真性动脉瘤或假性动脉瘤, 真性动脉瘤与血流动力学相关, 可以伴或不伴有出血, 假性动脉瘤多由于出血后形成, 没有正常的血管壁结果; 对于烟雾病相关的脉络膜前动脉瘤既往有些学者认为可优先处理烟雾病<sup>[5]</sup>, 他们认为血流改善后动脉瘤可自行消失。随着手术技术的提高目前多认为对于合并出血的应尽早手术治疗动脉瘤, 因为保守治疗再出血风险较高。

对于发生于颈内动脉的脉络膜前动脉瘤可选择开颅夹闭或介入栓塞, 而对于发生于脉络膜前动脉段或脑池段分支的

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.04.009

作者单位: 450003 郑州 河南省人民医院介入科

通信作者: 李天晓 E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com