

• 临床研究 Clinical research •

TACE 治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的疗效分析

马建兵, 杨朝爱, 江旭, 刘航, 罗荣, 吴林霖, 杨继金, 孙军辉

【摘要】 目的 评估肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)肝转移的疗效。**方法** 回顾性收集经手术或穿刺病理证实的 25 例 PNET 肝转移行 TACE 治疗的患者资料,共进行了 87 次 TACE 术。经 MRI 评价其有效率,并分析无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和并发症。**结果** 所有 25 例患者均顺利完成介入治疗。MRI 疗效评估结果为 CR 0 例,PR 15 例,SD 4 例,PD 6 例,有效率 60.0%;中位 PFS 13 个月,中位 OS 18 个月;1 例术中出现假性动脉瘤,所有病例术后均无严重并发症。**结论** 对于不能手术切除的 PNET 肝转移患者,行 TACE 治疗既安全又能获得较好的临床疗效。

【关键词】 胰腺;神经内分泌肿瘤;肝转移;肝动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-05-0468-04

TACE for the treatment of hepatic metastases from pancreatic neuroendocrine tumors: evaluation of its curative effect MA Jianbing, YANG Chaoai, JIANG Xu, LIU Hang, LUO Rong, WU Linlin, YANG Jijin, SUN Junhui. Hepatobiliary and Pancreatic Intervention Center, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang Province 310003, China

Corresponding author: SUN Junhui, E-mail: 1307005@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the curative efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of hepatic metastases from pancreatic neuroendocrine tumors (PNET). **Methods** The clinical data of 25 patients with surgically or pathologically proved hepatic metastases from PNET, who received TACE, were retrospectively analyzed. A total of 87 TACE procedures were performed. The effective rate was evaluated by MRI, and the progression-free survival time (PFS), overall survival time (OS) and complications were analyzed. **Results** The interventional therapy was successfully accomplished in all the 25 patients. The MRI evaluation of the curative effect showed that complete remission (CR) was obtained in 0 patient, partial remission (PR) in 15 patients, stable disease (SD) in 4 patients, and progression disease (PD) in 6 patients. The total effective rate was 60%. The median PFS was 13 months and the median OS was 18 months. No serious complications occurred in all patients except for one patient who developed pseudoaneurysm during operation. **Conclusion** For the treatment of patients with inoperable hepatic metastases from PNET, TACE is safe and effective. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 468-471)

【key words】 pancreas; neuroendocrine tumor; hepatic metastasis; transcatheter arterial chemoembolization

胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)发生率极低,仅占有消化道肿瘤的 1%^[1],其中 30%~80%会同步或非同步发生肝转移,是 PNET 主要的不良预后因素之一^[2-5],其发生肝转移患者的 5 年生存率仅为 13%~54%。虽然手术切除是最有效的治疗手段,

但大多数患者在发现 PNET 时已经发生肝转移,丧失了切除机会。由于 PNET 对全身化疗的反应较差,因此经肝动脉灌注化疗(TAI)及化疗栓塞(TACE)等介入治疗已经逐渐成为治疗 PNET 肝转移的重要方案之一。本研究通过回顾性分析 25 例 PNET 肝转移行 TACE 治疗的患者资料,分析 TACE 的疗效。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.014

作者单位:310003 杭州 浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰介入治疗中心(马建兵、孙军辉);海军军医大学附属长海医院放射介入科(杨朝爱、江旭、刘航、罗荣、吴林霖、杨继金);嘉兴市第一医院放射科(马建兵)

通信作者:孙军辉 E-mail: 1307005@zju.edu.cn

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集了 2013 年 1 月至 2018 年 5 月浙江大学附属第一医院和海军军医大学附属长海医院经

TACE 治疗的 25 例 PNET 肝转移患者的资料。25 例中男 18 例,女 7 例,年龄为 27~62 岁,平均 50 岁。25 例 PNET 的病理分型均为 G2 型,3 例经穿刺活检证实,22 例手术切除证实;7 例明确诊断时已经发生肝转移,18 例在胰腺原发灶切除后 5~50 个月内发现肝转移。接受首次 TACE 治疗前,所有患者均未出现因激素分泌过量而导致的典型临床症状。

1.2 方法

1.2.1 改良式 TACE 术(TACE+留置动脉导管微泵奥沙利铂) 所有患者均采用 Seldinger 穿刺技术,在局麻下经右侧股动脉途径穿刺置管,以 5F RH 导管分别行腹腔干和肠系膜上动脉造影,明确肿瘤分布、大小、数量及供血情况。术中明确靶血管后注入奥沙利铂(50 mg,粉剂,江苏恒瑞)+超液化碘油(3~6 mL,法国加柏 Gubert)的混悬液,栓塞程度控制标准为肿瘤供血动脉血流速度减慢,术后留置动脉导管于肝固有动脉(本组所有病例肝左、右叶均有受累,且单叶数量 ≥ 2 个),并持续微泵再灌注奥沙利铂(120~160 mg/h)。奥沙利铂剂量的使用标准参照静脉化疗,按体表面积计算 130 mg/m²。2 次 TACE 治疗的间隔时间根据患者的临床反应、血常规、肝肾功能及影像资料等综合决定,一般为 1~3 个月。

1.2.2 影像学疗效评估 所有患者介入治疗术后均通过增强 MR 进行疗效评估,首次评估时间为术后 3~5 周,后根据肝功能及疗效决定治疗周期,一般为间隔 1~3 个月。疗效评估采用 RECIST 标准,其中治疗期间并发腹膜后淋巴结转移、门静脉癌栓和骨等肝外转移不列入其中,选取标准为肝内 5 个或以内最具代表性病灶进行评价。所有可测量肝内病灶全部消失为完全反应(CR),最大径之和减少 30%以上为部分反应(PR),既不满足 PR 又不满足 PD 的为稳定(SD),最大径之和增加 20%以上为疾病进展(PD)。所有图像均由 3 名工作 10 年以上主攻腹部影像的副主任或主任医师进行阅片分析,有异议时商议达成一致。

1.2.3 随访及生存分析 分别采用无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)进行生存分析,随访截止于 2018 年 8 月 20 日,中位随访时间为 20 个月。PFS 指从首次介入治疗至肿瘤出现进展或患者死亡的时间。OS 是指首次介入治疗至患者死亡或末次随访的时间。

1.3 统计分析

采用 SPSS22.0 软件对资料进行统计分析。生

存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入治疗情况

25 例患者均成功完成所有 TACE 治疗,共进行了 87 次(每例 1~12 次,平均 5.3 次),7 例明确诊断时已经发生肝转移,18 例在胰腺原发灶切除后 5~50 个月,平均 19 个月,发现肝转移。在接受首次介入治疗前 7 例奥曲肽或吉西他滨治疗,4 例术前已经发现肝转移行手术切除,2 例因伴脾转移行脾切除,1 例腹膜后淋巴结转移行淋巴结清扫,1 例肝转移灶术前行放疗。在 TACE 治疗期间发生腹膜后淋巴结转移、门静脉癌栓形成和骨转移的病例数分别为 1 例、2 例和 1 例,其中发生腹膜后淋巴结和骨转移的患者行 ¹²⁵I 粒子植入治疗,门静脉癌栓形成患者行 ¹²⁵I 粒子条联合门静脉支架治疗,患者病情控制良好。

2.2 MRI 评估及生存期分析

25 例患者手术前后均行 MR 增强检查,经过对比分析手术前后 MRI 表现(图 1、2),并根据 RECIST 标准,大多数患者肝内病灶得到了有效的控制,其中 CR 0 例(0%),PR 15 例(60.0%),SD 4 例(16.0%),PD 6 例(24.0%),总有效率(CR+PR)为 60.0%。肝转移患者的中位 PFS 为 13 个月,中位 OS 为 18 个月(图 3)。

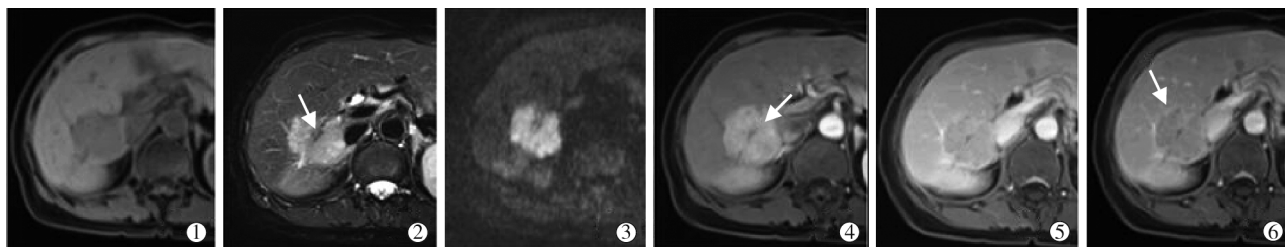
2.3 不良反应及并发症

本研究对 25 例患者共计行 87 次改良式经血管介入治疗,1 例术中出现肝固有动脉假性动脉瘤,但在再次介入治疗时未见显示,其他术中均未出现中重度对比剂过敏反应及其他并发症,术后主要不良反应为肝区疼痛、呕吐、发热、肝功能损伤,均在对症治疗后好转;术后均未出现严重的并发症,如肝脓肿、急性肝肾功能衰竭或手术 30 d 内死亡。

3 讨论

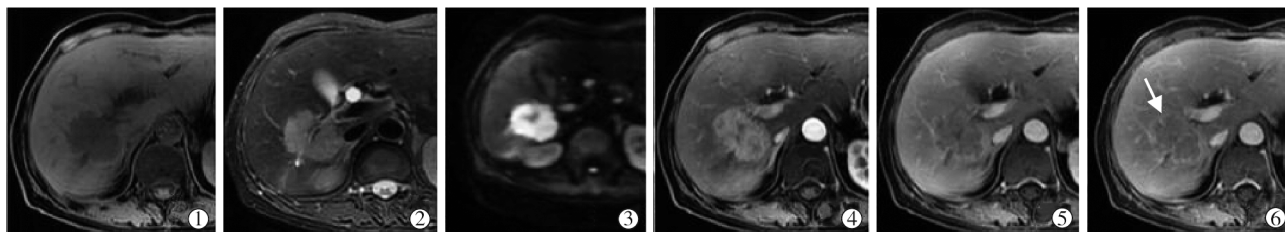
PNET 临床上非常罕见,因其生长缓慢被称为“惰性肿瘤”,但其本质则为低度恶性肿瘤,因发现时往往已经发生邻近脏器及远处转移,其发生率为 55%~89%,因此手术切除率相对较低^[6]。

目前就不可切除的 PNET 肝转移的治疗方法很多,如生长抑素治疗、全身化疗及介入治疗等^[7-9]。生长抑素治疗不仅可以抑制过多激素的分泌,还可以促进细胞凋亡、抑制血管生成、调节免疫功能和抗



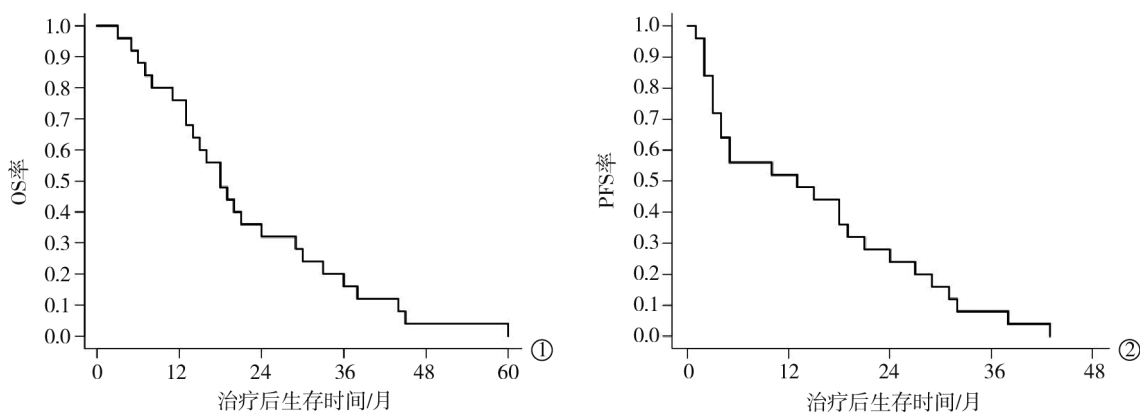
①术前实性强化病灶边界清晰,圆形,最大层面直径约 4.9 cm,呈 T1WI 低信号 T2WI 高信号;②③中央可见放射状低信号区;④DWI 上呈高信号,增强后动脉期显著强化,中央放射状低信号区无强化;⑤⑥门静脉期及静脉期减退,假包膜呈延迟强化

图 1 术前影像



①~⑥实性强化病灶缩小,最大层面直径约 4.5 cm,假包膜仍存在,根据 RECIST 标准其治疗效果为 SD

图 2 同一患者行 1 次 TACE 治疗后



①Kaplan-Meier 评价 OS;②Kaplan-Meier 评价 PFS

图 3 25 例 PNET 肝转移行改良 TACE 治疗的生存曲线

肿瘤增殖,因此主要用于控制临床症状及肿瘤生长,但是其容易形成耐药,且不能有效地延长生存期;全身化疗往往适用于 G3 级 PNET 肝转移患者,而本组研究中均为 G2 级,因此全身化疗并非首选治疗方案。根据欧洲内分泌肿瘤协会 (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) 的分类标准,对于复杂肝转移 (II 型) 及弥漫性肝转移 (III) 患者推荐采用介入治疗^[10],此外 PNET 肝转移有其明确的介入治疗的影像和适应证,特征为呈富血供,由肝动脉供血,而非门静脉,可见肿瘤细胞巢外周存在丰富的小血管及多少不等的纤维结缔组织^[11-13],因此介入治疗已经成为不可切除胰腺神经内分泌肿瘤肝转移患者的重要治疗手段^[14-16],其中又以 TACE 术最为广泛接受及认可。

本研究采用改良式 TACE 术治疗对 PNET 肝转

移,其与常规的 TACE 或 TAE 最大的不同在于术后留置动脉导管于肝固有动脉,并持续微泵注射奥沙利铂 1 h,其优势在于不仅起到了常规 TACE 对肿瘤的栓塞及化疗的作用,同时微泵持续灌注延长了药物浓度的峰值时间,而并未增加术后并发症,本研究未发现如导管脱出、导管打折断裂、局部感染、腹股沟血肿发生率增高、动脉损失等与留置导管相关的并发症。在栓塞材料的选择方面,目前主要的栓塞材料包括碘油、PVA 微粒、Embosphere 栓塞微球、明胶海绵颗粒、组织胶及价格昂贵的载药微球等,由于 PNET 肝转移灶大部分呈多发并同时累及肝左右叶,因此很难如原发性肝癌一样常规操作,而仅仅使用碘化油混合奥沙利铂制成的乳剂进行化疗栓塞的另外一个原因是为了后期能微泵灌注持续给药。虽然部分学者可能认为肿瘤进行碘油栓

塞后导致靶血管闭塞,后期再微泵灌注奥沙利铂价值不大,但是本研究手术栓塞程度的终点为血流减慢,而非采用治疗原发性肝癌那样使用三明治式的致密栓塞,因此使后期继续灌注奥沙利铂成为可能,增加了局部的药物浓度及持续时间,本研究中显示改良式 TACE 治疗不仅没有降低疗效及缩短生存期,在保护了肝功能、减少并发症和降低了费用同时,反而提高了疗效及生存期,本组总有效率为 60%,其 PFS 及 OS 分别为 13 个月和 18 个月,优于常规 TACE、TAE 及 TAI 等^[17-18],由于本组研究中大部分患者随访时间短,如果增加随访时间其 PFS 及 OS 应该还可能有更大的提升,因而认为改良式 TACE 术优于常规 TACE,另外我们在与行 DEB-TACE 治疗比较时,其疗效可能会略低于后者,但是改良式 TACE 术费用低,可重复性强,本组研究中最多的患者行 12 次治疗,平均 5.3 次,因此对于一些经济能力较差的患者来说是个不错的选择。

虽然本组患者随访过程中部分出现腹膜后淋巴结转移、门静脉癌栓及骨转移等肝外转移情况,但采用非血管介入治疗方式如粒子植入、门脉粒子支架等治疗对肝外转移进行了有效的控制,这可能会对本研究的结果有一定影响。

本研究不足之处为是一项回顾性研究、样本量小、单臂及随访时间短,此外在随访过程中部分患者因病情进展,同时行非血管介入治疗,因此尚不能完全真实反映改良式 TACE 的治疗疗效,但是通过本研究结果,认为改良式 TACE 相对于常规 TACE 及 TAI 的优势明确,同时该技术简单、适应证广、不良反应及并发症轻微,对于肝脏弥漫性转移性神经内分泌肿瘤的治疗不失为一种较合适的选择。虽然 TACE 为治疗 PNET 肝转移的重要手段,但是目前对 PNET 肝转移患者强调以综合治疗为主,如同时联合靶向药物及长效生长抑素治疗等,这也是我们今后的研究方向,另外尚需对本研究患者进行进一步的随访观察,以探究 TACE 治疗的长期疗效。

[参考文献]

- [1] 郭林杰,唐承薇.中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析[J].胃肠病学,2012,17:276-278.
- [2] 楼文晖,吴文铭,赵玉沛,等.胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)[J].临床肝胆病杂志,2014,30:1246-1248.
- [3] Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: e8-e21.
- [4] Minami CA, Bilimoria KY. Databases as vehicles for comparative effectiveness research[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13: 1585-1588.
- [5] Yuan CH, Wang J, Xiu DR, et al. Meta-analysis of liver resection versus nonsurgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23: 244-249.
- [6] Anthony LB. Practical guide to supportive care of patients with functional neuroendocrine tumors[J]. Semin Oncol, 2013, 40: 45-55.
- [7] 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.
- [8] Zhang S, Li YX, Li NS, et al. Octreotide acetate long-acting release in treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Chin Med J(Engl), 2009, 122: 1582-1584.
- [9] Knigge U, Hansen CP, Stadil F. Interventional treatment of neuroendocrine liver metastases[J]. Surgeon, 2008, 6: 232-239.
- [10] Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary[J]. Neuroendocrinology, 2012, 95: 157-176.
- [11] 吴勇超,李智岗.肝脏转移瘤血供的影像及病理研究[J].介入放射学杂志,2012,21:520-523.
- [12] 陈锦秀,任静,王闽,等.MRI 动态增强扫描在肝转移瘤诊断及血供分析中的应用(附 60 例病例报告)[J].肿瘤预防与治疗,2010,23:53-55.
- [13] 隋燕霞,党诚学,张勇,等.原发性胰腺神经内分泌肿瘤 60 例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2015,31:873-876.
- [14] Pathak S, Dash I, Taylor MR, et al. The surgical management of neuroendocrine tumour hepatic metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39: 224-228.
- [15] Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference [J]. HPB(Oxford), 2015, 17: 29-37.
- [16] 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.
- [17] 李晓光,金征宇,潘杰,等.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[J].介入放射学杂志,2010,19:442-446.
- [18] 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.

(收稿日期:2018-08-31)

(本文编辑:俞瑞纲)