

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 肝动脉化疗栓塞治疗原发病灶切除的胰腺神经内分泌肿瘤肝转移疗效分析

张超, 李非, 李昂, 罗涛, 曹锋, 李钰, 孙瑛璠, 崔丽, 段峰

**【摘要】目的** 探讨 TACE 对于已经切除原发病灶的胰腺神经内分泌肿瘤肝转移(neuroendocrine neoplasm liver metastasis, NELM)的疗效。**方法** 回顾分析 2014 年 6 月至 2018 年 6 月诊治的 21 例胰腺 NELM 患者入组进行研究,所有病例均行原发病灶切除后针对肝脏病灶进行 65 例次 TACE 治疗。分析临床疗效,安全性和有效性;根据影像学检查后实体瘤反应评价标准评价病灶疗效;并随访无疾病生存期(PFS)和总生存期(OS)情况。**结果** 所有患者均顺利完成 TACE 治疗,有效率为 81.0%(17/21);影像学评价中 17 例达到部分缓解,3 例病情稳定,1 例出现疾病进展;PFS 为(16.6±6.5)个月,OS 为(28.0±11.8)个月,所有手术均未出现严重并发症。**结论** TACE 治疗原发病灶切除后的胰腺 NELM 安全有效,其可能因降低肿瘤负荷、阻断分泌功能提高总生存率而获得更多获益。

**【关键词】** 肝肿瘤,肿瘤转移;胰腺神经内分泌瘤;栓塞,治疗性

中图分类号:R736 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-08-0772-05

**Transcatheter arterial chemoembolization for neuroendocrine tumor liver metastasis after resection of primary tumor: analysis of curative effect** ZHANG Chao, LI Fei, LI Ang, LUO Tao, CAO Feng, LI Yu, SUN Yingfan, CUI Li, DUAN Feng. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Fei, E-mail: feili35@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the curative efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating pancreatic neuroendocrine tumor liver metastasis (NELM) after resection of primary tumor. **Methods** The clinical data of a total of 21 patients with pancreatic NELM, who received treatment during the period from June 2014 to June 2018, were retrospectively analyzed. Primary lesion resection was performed in all patients, which was followed by TACE. A total of 65 TACE treatment procedures were carried out in 21 patients. The clinical curative effect, safety and effectiveness were analyzed. The effect on lesions was assessed by modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) based on the imaging examination findings. The progression-free survival time(PFS), overall survival time(OS) were recorded. **Results** Successful TACE therapy was accomplished in all 21 patients, the clinical effective rate was 81.0% (17/21). Imaging evaluation showed that partial remission (PR) was achieved in 17 patients and stable disease (SD) in 3 patients. The mean PFS was (16.6±6.5) months, and the mean OS was (28.0±11.8) months. No serious intervention-related complications occurred. **Conclusion** For the treatment of pancreatic NELM after resection of primary tumor, TACE is safe and effective. Because TACE can reduce tumor load and block tumor secretion, it increases OS time and benefits patients more. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 772-776)

**【Key words】** liver tumor; tumor metastasis; pancreatic neuroendocrine tumor; embolization,therapeutic

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.08.007

作者单位: 100853 北京 首都医科大学宣武医院普通外科(张超、李非、李昂、罗涛、曹锋、李钰、孙瑛璠);解放军总医院肿瘤介入科(崔丽、段峰)

通信作者: 李非 E-mail: feili35@126.com

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)是临床少见的来源于神经内分泌细胞的肿瘤,世界卫生组织最新出版的 NEN 病理根据增殖指数、核分裂象和分化形态可分为 G1、G2、G3 级的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)以及小细胞型和大细胞型神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)<sup>[1]</sup>。NEN 常发生于胃、肠和胰腺,分为功能性和无功能性,诊断时约 50% 已存在肝转移,也往往是肿瘤进展最快的转移部位,因此肝转移的控制程度也成为 NEN 缓和生存的最重要的独立危险因素<sup>[2]</sup>。NEN 肝转移(NEN liver metastasis, NELM)为富血供性。近年国内外报道 TACE 应用于 NELM 局部治疗,可快速降低肝脏的肿瘤负荷<sup>[3-4]</sup>,且已成为美国国立综合癌症网络(NCCN)等指南的标准治疗。本研究中纳入 21 例胰腺 NELM 患者,分析 TACE 治疗控制 NELM 的有效性和安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 6 月至 2018 年 6 月首都医科大学宣武医院和解放军总医院诊治的 21 例 NELM 病例,患者年龄 27~77(52.8±18.9)岁,其中男 12 例、女 9 例,所有患者均为同时性肝转移者。肿瘤病理分型:G2 级 NET 6 例(28.6%),G3 级 NET 12 例(57.1%),NEC 3 例(14.3%)。5 例为功能性 NEN,均为胰岛素瘤;16 例为无功能性 NEN。

1.1.2 纳入和排除标准 纳入标准为胰腺原发病灶切除后;病理确诊的 G2/3 级 NET 和 NEC,合并同时性肝转移;功能状态(PS)评分为 0~1 分,肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级;肝内存在可测量病灶;行 TACE 治疗。排除标准为原发病灶未切除;治疗前后影像学资料缺乏;TACE 治疗前曾行其他肝脏局部治疗,如 RFA、无水乙醇注射等。

### 1.2 方法

1.2.1 TACE 术 术前签署知情同意书。局麻下 Seldinger 穿刺技术经右侧股动脉途径穿刺置管,以 5 F RH 导管分别行腹腔动脉及肠系膜上动脉造影,明确肝脏转移灶分布、大小、数量和供血情况后,超选择插管至肝动脉肿瘤供血动脉分支,造影确认位置及肿瘤血供,避开胆囊动脉等正常器官动脉分支,经导管进行栓塞,栓塞剂选用表柔比星 30 mg、奥沙利铂 50 mg 和超液化碘油(水:油=1:2),直至造影示肿瘤血供消失及供血区域的肝动脉二级分支

血流基本停滞(5 个心动周期对比剂不廓清),Embosphere 粒径 300~500  $\mu\text{m}$  封堵。以 3 个月的间隔定期影像学随访,根据肝内病灶供血情况决定再行 TACE 治疗。

1.2.2 随访 行 TACE 治疗后每 3 个月复查评估肝内病灶,均行上腹部增强 CT 或 MR 作影像学评估,随访时间为 5 年。

1.2.3 疗效和安全性评价 疗效以改良实体肿瘤疗效评价标准(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)评价肝内转移病灶控制情况:NELM 完全消失为疾病完全缓解(CR);体积缩小 $\geq 25\%$ 为疾病部分缓解(PR);体积缩小或增大不足 25%为疾病稳定(SD);体积增大 $\geq 25\%$ 为疾病进展(PD)。影像学资料均经 2 名放射科副主任医师独立进行测量评估。以总生存期(overall survival, OS)和疾病无进展生存期(progression-free survival time, PFS)评价预后,OS 以第 1 次接受介入治疗之日起至死亡或末次随访(2019 年 6 月)的时间统计;PFS 以第 1 次接受介入治疗之日起至肝内病灶进展的时间统计。安全性以 PS 评分、Child-Pugh 评价肝功能,TACE 术后 30 d 内不良反应及并发症发生率及病死率。

## 2 结果

### 2.1 介入治疗情况和疗效评价

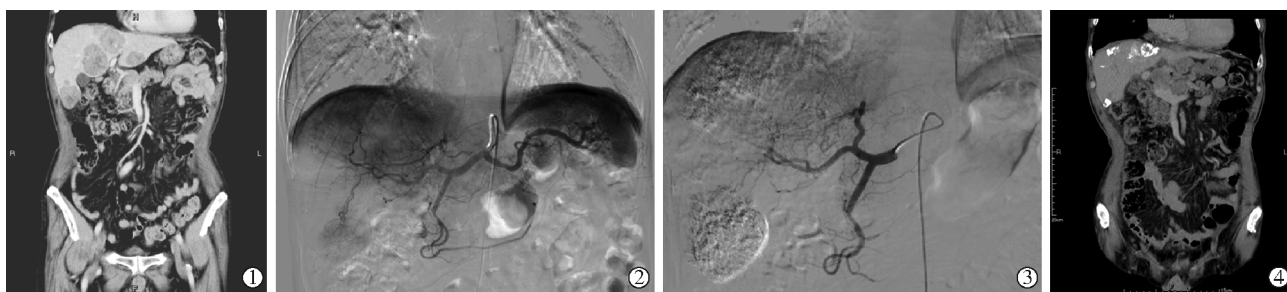
5 例功能性 NEN 患者神经内分泌症状在原发病灶切除后低血糖、腹痛和腹泻症状缓解,TACE 治疗及随访过程中未出现症状复发。所有 NELM 患者病灶均于动脉早期显影;21 例患者共行 65 次 TACE 治疗(2~5 次/例),栓塞间隔时间为 1~3 个月,临床评价疾病控制达 17 例,余 4 例患者中,1 例栓塞未控制、2 例出现淋巴结多发转移、1 例出现原发病灶复发死亡。

### 2.2 影像学评价

通过介入治疗前后 CT 和 MR 肝转移灶体积变化,结合 DSA 表现,结果全组 21 例中,20 例患者肝内病灶表现缩小,未见病灶完全缓解病例,影像学评价中 17 例达到肿瘤 PR(图 1),3 例达到 SD(图 2),1 例出现 PD。

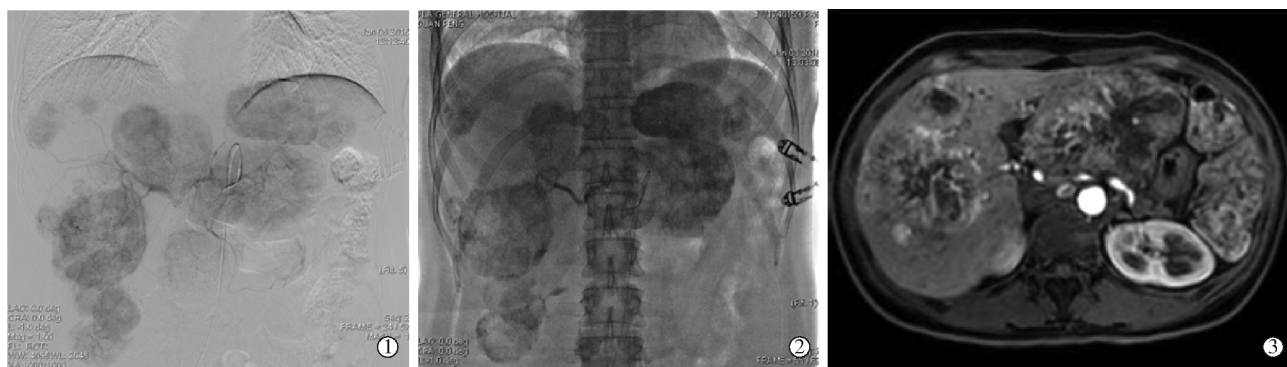
### 2.3 安全性

所有 TACE 手术均顺利进行,无手术相关死亡。栓塞术后 2~5 d 患者均有不同程度栓塞后综合征(PES),表现为术后发热 21 例、体温 38.0~39.6℃,腹痛 10 例、呕吐 8 例。16 例出现转氨酶升高,8 例出



①介入术前 CT 显示多发肝脏肿瘤;②肝动脉造影动脉期显示多发肝脏转移病灶;③栓塞术后造影显示肿瘤显影消失;④3 次介入后 32 个月复查 CT 扫描肝多发转移病灶明显缩小,病灶可见部分碘油沉积,影像学评价 PR

图 1 胰体部肿瘤(G3)切除术后多发肝转移病例,3 次介入栓塞,肝内病灶消失



①肝动脉造影动脉期显示多发巨大肝脏转移病灶;②栓塞术后碘油沉积情况;③介入术后半年复查 MR 扫描肝多发转移病灶,部分肿瘤核心区域坏死,未见新发病灶,影像学评价 SD

图 2 胰头肿瘤(NEC,G3)切除术后多发肝转移病例,3 次介入栓塞,肝内病灶稳定

现胆红素升高、一过性肝功能损伤表现,均在术后 1 周恢复正常。术后 30 d PS 评分均低于 2 分,Child-Pugh 分级未出现进展情况。

## 2.4 生存分析

所有患者经 1~4 年随访,NELM 患者的平均 PFS 时间为  $(16.6 \pm 6.5)$  个月,中位 PFS 为 13 个月,

平均 OS 时间为  $(28.0 \pm 11.8)$  个月,中位 OS 为 25 个月,生存曲线如图 3 所示。

## 3 讨论

大多数 NEN 在诊断时即有多发肝转移,文献报道可达 40%~70%,目前对于此类患者尚无统一

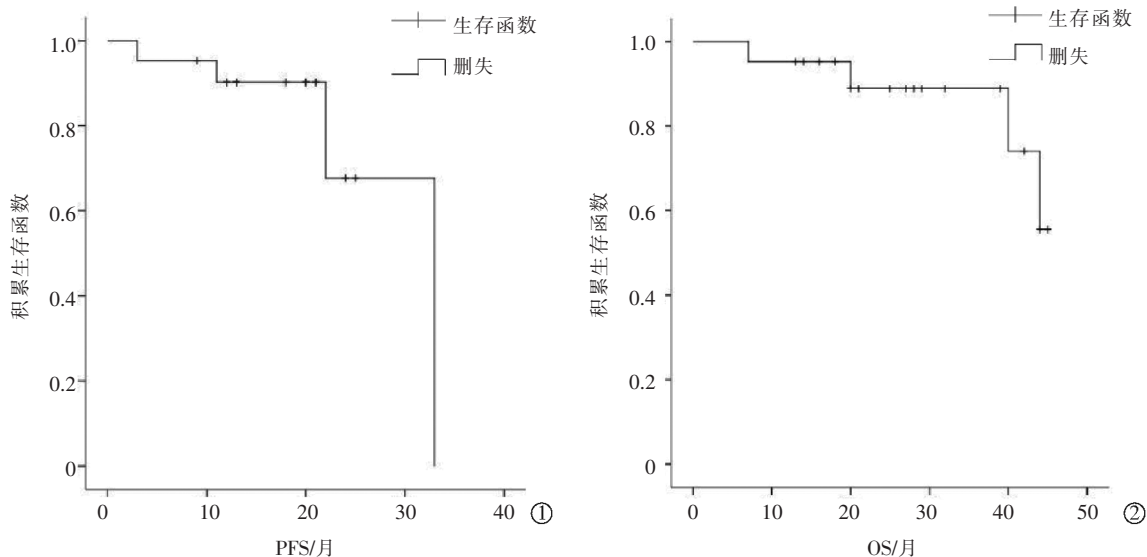


图 3 21 例原发病灶切除的胰腺 NET 肝转移行 TACE 治疗的生存曲线



的治疗方式<sup>[2,5]</sup>,TACE 已广泛用于血供丰富的肝转移瘤治疗<sup>[6-7]</sup>。对于 NELM 无法根治切除肝转移灶的患者,2018 年 NCCN 指南已经将 TACE 治疗作为 NELM 的标准局部治疗方式,证据级别为 2B 级<sup>[8]</sup>。其可以提供稳定激素水平、降低肿瘤负荷,诱导持久的影像学缓解,并提高整体存活率<sup>[9-10]</sup>。本研究主要评价结合手术切除的胰腺原发病灶的 NELM 单选 TACE 作为肝局部治疗的有效性和安全性。

碘油作为经典的栓塞剂治疗 NELM 最为常见,1 年内的症状控制率可达 52%~86%,疾病控制率可达 66.7%<sup>[11]</sup>;随着载药微球及放射微球的出现,2017 年报道的回顾性研究<sup>[12]</sup>结果发现对于 NELM 栓塞治疗中 5 年生存率放射微球(18.5%)优于载药微球(10.3%),二者均差于传统碘油栓塞(28.2%)。TACE 治疗 NELM 的化疗药物选择包括铂类、阿霉素类、丝裂霉素、依托泊苷等<sup>[11,13]</sup>,单纯栓塞和化疗栓塞对比研究目前尚存在争议<sup>[11]</sup>;部分报道二者对于远期生存并无显著差异,部分对于病灶控制和 PFS 方面结果更倾向于化疗栓塞,也有报道倾向于单纯介入化疗者<sup>[13]</sup>。本研究中 TACE 首次治疗后 3 个月影像学复查肝内肿瘤血供均见明显减少甚至消失,随访过程中 20 例达到疾病控制(SD 或病灶部分缓解)。此结果证明 TACE 术可有效降低 NELM 肝内肿瘤负荷,延长患者生存。

根据 2017 年发表在《JAMA Oncology》上美国 SEER 数据库关于 NEN 的流行病学研究<sup>[14]</sup>,不论原发病灶位置,转移性 NEN 患者中位生存期为 12 个月,G3 级包括 NEC 在内的中位生存期仅为 8~10 个月,肝转移作为 NEN 预后的独立危险因素。然而,TACE 治疗的 NELM 的结果还是令人鼓舞的,Grozinsky-Glasberg 等<sup>[15]</sup>报道 G3 级 NELM 行栓塞治疗中位生存期为 22 个月;具有高度增殖性(Ki67 20%~50%)活性的 G3 级患者,其 mOS 也达到了 14 个月。也有综述报道病理证实低级别肿瘤(<2 个有丝分裂/10HPF)经栓塞治疗平均生存期为 54.5 个月<sup>[11]</sup>。然而高级别肿瘤(>10 有丝分裂/10HPF)可达为 24 个月,均远高于《JAMA Oncology》中的结果,国内行单纯栓塞或栓塞结合射频消融的单中心报道,中位生存期可达 24~28 个月<sup>[13,16]</sup>。本组研究所有患者均为分化程度较低的高级别肿瘤,中位生存期可达 25 个月,高于国内文献中未行原发病灶切除的 TACE 治疗组的 13~22 个月<sup>[16-17]</sup>。

Grozinsky-Glasberg 等<sup>[15]</sup>报道讨论了栓塞治疗前应行原发病灶切除,因为原发病灶切除可降低肿

瘤负荷,并可有效控制内分泌症状,如低血糖、腹泻、腹痛、皮肤潮红等,有助于提高生存率、改善生活质量。且在胃肠胰腺 NEN 的国内外的指南<sup>[18]</sup>和共识<sup>[19]</sup>中,NELM 姑息性原发肿瘤切除作为减瘤术,均推荐根治切除或切除 90%以上的原发病灶,依据在于切除原发灶可能会降低甚至完全消除过量的激素分泌,刺激转移病灶包括肝、肺、淋巴结在内的肿瘤进展,从而延长患者的生存。本研究入组胰腺原发病灶切除的 NELM 患者,均为高级别、高增殖 NEN,原发病灶切除后,行 TACE 治疗,mOS、PFS 均高于先前文献。目前,就 TACE 治疗 NELM 预后评估的报道:肿瘤-胆道瘘、肝肿瘤负荷>20%和存在肝外转移,是 TACE 治疗预后不佳的重要独立危险因素<sup>[20]</sup>,存在上述风险者可能出现肝脓肿、肝衰竭等并发症而导致生存率降低。

目前大多数的研究结论支持 TACE 治疗对胰腺 NELM 的有效性,但由于胰腺 NEN 是一类具有高度异质性的复杂肿瘤,这也就其诊疗需多学科协作,制订更有利于 NELM 晚期的综合治疗策略。原发病灶切除后再行 TACE 治疗可能通过降低肿瘤负荷,阻断分泌功能等,提高无进展生存及总生存率而获得更多获益,但仍需大样本随机对照研究加以论证。

#### [参 考 文 献]

- [1] WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours[M]. Fifth Edition, United States; IARC Publications, 2019.
- [2] Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: e8-e21.
- [3] Okuyama H, Ikeda M, Takahashi H, et al. Transarterial(chemo) embolization for liver metastases in patients with neuroendocrine tumors[J]. Oncology, 2017, 92: 353-359.
- [4] 刘一铭. 肝动脉栓塞术联合长效奥曲肽降低中低级别神经内分泌瘤肝转移负荷的疗效及安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99:1142-1146
- [5] Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, et al. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases[J]. HPB(Oxford), 2010, 12: 361-379.
- [6] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [7] Lau W Y, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2: 43-46.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors and Adrenal Tumors[M]. Fort Washington: NCCN, 2019.
- [9] Kitano M, Davidson GW, Shirley LA, et al. Transarterial

- chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors with massive hepatic tumor burden: is the benefit worth the risk? [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23: 4008-4015.
- [10] Dhir M, Shrestha R, Steel JL, et al. Initial treatment of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases with transarterial chemoembolization using streptozotocin: a 20-year experience[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24: 450-459.
- [11] 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.
- [12] Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, et al. Intra - arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model[J]. Eur Radiol, 2017, 27: 4995-5005.
- [13] 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.
- [14] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3: 1335-1342.
- [15] Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Kaltsatou M, et al. Hepatic intra - arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice[J]. Endocrine, 2018, 60: 499-509.
- [16] 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.
- [17] 刘秋松, 张恭良, 李彦豪, 等. 肝脏神经内分泌肿瘤血管造影表现与生存分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 318-322.
- [18] Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2012, 23:124-130.
- [19] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 10: 927-946.
- [20] Hur S, Chung J W, Kim HC, et al. Survival outcomes and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic neuroendocrine metastases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 947-957.
- (收稿日期:2020-02-13)  
(本文编辑:俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告