

## · 专 论 Special comment ·

# 神经内分泌肿瘤肝转移经动脉介入治疗现状及进展

罗思懿, 刘 鹏, 朱 旭

**【摘要】** 神经内分泌肿瘤肝转移(neuroendocrine liver metastasis, NELM)临床常见,严重影响患者生活质量及预后。对于不可切除 NELM,肝动脉内介入治疗是控制肿瘤进展和缓解症状的有效选择,主要包括经导管动脉栓塞术(TAE)、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)和选择性内放疗(selective internal radiotherapy, SIRT),三者长期疗效无显著差异。TAE 推荐用于低级别 NELM 患者。传统 TACE 可考虑用于低分化和高肝脏肿瘤负荷(hepatic tumor burden, HTB)NELM 患者,药物洗脱微球 TACE 不推荐用于治疗 NELM,因其具有显著的肝胆毒性。SIRT 可用于伴有门静脉血栓或胆肠手术史的 NELM 患者。在不可切除 NELM 综合治疗策略下,肝动脉内介入治疗联合全身治疗显示出令人期待的前景。该文通过回顾相关文献,就 NELM 肝动脉内介入治疗现状及研究进展作一综述。

**【关键词】** 神经内分泌肿瘤;肝转移;经动脉介入治疗;联合治疗

中图分类号:R739.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2025)-005-0456-05

**Current status and progress of transarterial interventional treatment for liver metastases from neuroendocrine tumors** LUO Siyi, LIU Peng, ZHU Xu. Department of Interventional Therapy, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China

Corresponding author: ZHU Xu, E-mail: drzhuxu@163.com

**【Abstract】** Clinically, neuroendocrine liver metastasis (NELM) is not uncommonly seen, which seriously affects the quality of life and prognosis of patients. For unresectable NELM, hepatic intra-arterial therapy is an effective option for controlling tumor progression and relieving symptoms. This therapy mainly includes transcatheter arterial embolization (TAE), transcatheter arterial chemoembolization (TACE), and selective internal radiotherapy (SIRT), and there was no significant difference in the long-term efficacy among the three therapies. Usually, TAE is recommended for patients with low-grade NELM. Conventional TACE may be considered for NELM patients who have poorly differentiated tumor or high hepatic tumor burden (HTB), and drug-eluting beads TACE is not recommended for NELM patients because it has significant hepatobiliary toxicity. SIRT can be adopted for NELM patients having portal vein thrombosis or having a history of biliary bowel surgery. In comprehensive treatment strategies for unresectable NELM, the combination use of hepatic intra-arterial interventional therapy and systemic therapy has already shown its promising prospects. Through reviewing the relevant literature, this paper summarizes the current situation and research progress of NELM.

**【Key words】** neuroendocrine neoplasm; liver metastasis; transarterial interventional treatment; combination therapy

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类源于全身神经内分泌细胞的高度异质

性肿瘤,最常见于胃肠道及胰腺。随着内窥镜、生物标志物等诊断技术的进步和广泛应用,其发病率近

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2025.05.002

基金项目:北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划(DFL20220903),中国健康促进基金会肿瘤介入科研基金(XM-2018-011-0006-01),国家重点研发计划(2023YFC2414001)

作者单位:100142 北京 北京大学肿瘤医院介入治疗科

通信作者:朱 旭 E-mail: drzhuxu@163.com

年呈显著上升趋势,2017 年中国 NEN 发病率为 1.14/10 万,并以 9.8% 幅度逐年上升<sup>[1]</sup>。2022 年世界卫生组织(WHO)根据 Ki-67 及有丝分裂指数将上皮 NEN 分为高分化神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和低分化神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC),其中 NET 进一步细分为 G1、G2、G3 等 3 个级别<sup>[2]</sup>。

由于 NEN 生长缓慢且缺乏特异性临床症状,55%~89% 患者在首诊时即存在远处转移<sup>[3]</sup>,肝脏是最常见远处转移部位。NEN 肝转移(neuroendocrine liver metastasis, NELM)严重影响患者生活质量及预后,非肝转移患者 5 年生存率为 75%~99%,肝转移患者仅为 13%~54%<sup>[4]</sup>。欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)指南<sup>[5]</sup>中,根据肝脏病灶分布将 NELM 分为 3 型(表 1)。影响 NELM 治疗方案选择的关键因素为肿瘤分化、分级和肝转移类型。原发灶联合转移灶根治性切除术是目前唯一有治愈可能的手段,但 60%~70% NELM 患者在确诊时已丧失手术机会。由于 NELM 生理学特点为富肝动脉血供、多弥漫分布等,肝动脉内介入治疗临床地位日益提高,主要包括经导管动脉栓塞术(TAE)、经导管动脉化疗栓塞术(TACE)和选择性内放疗(selective internal radiotherapy, SIRT)等。ENETS<sup>[5]</sup>、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)<sup>[6]</sup>、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)<sup>[7]</sup>以及中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)<sup>[8]</sup>、中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版)<sup>[9]</sup>均推荐,对不可切除 NELM 患者,在接受生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA)或其他全身治疗后仍有明显症状或出现进展时,采用肝动脉内介入治疗。本文就 NELM 肝动脉内介入治疗现状及研究进展作一综述。

表 1 ENETS 指南中提出的 NELM 分型

分型	占比(%)	肝转移瘤特征	外科治疗
简单型(I型)	20~25	单发病灶或局限于相邻两段	可行标准解剖性切除
复杂型(II型)	10~15	以一叶为主,伴对侧肝叶卫星灶	部分可外科干预
弥漫型(III型)	60~70	两叶弥漫分布	通常无法手术处理

## 1 治疗现状

### 1.1 TAE/TACE

TAE 通过单纯栓塞肿瘤供血动脉诱导其缺血

坏死,TACE 是将化疗和动脉栓塞相结合,并根据栓塞介质不同,分为传统 TACE (conventional-TACE, cTACE)、药物洗脱微球 TACE (drug-eluting beads TACE, D-TACE)。

1.1.1 术中栓塞剂、化疗药物选择 目前各临床中心在栓塞剂和化疗药物选择方面尚无统一标准。常用单纯栓塞剂包括液化碘油、明胶海绵颗粒、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)及空白微球等。固体栓塞剂栓塞效果通常较碘化油更可靠,并以小粒径为佳<sup>[10-11]</sup>。药物洗脱微球尽管具有良好的药物释放特性和更低的全身毒性,但鉴于其在 NELM 治疗中对肝胆有显著毒性<sup>[12-14]</sup>,NCCN<sup>[7]</sup>及中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)<sup>[8]</sup>均不推荐 D-TACE 用于 NELM 治疗。TACE 所用化疗药物种类繁多,包括阿霉素、链脲佐菌素、丝裂霉素 C、铂类等,但疗效均不确切<sup>[15]</sup>。有研究表明,相较于阿霉素与丝裂霉素 C,使用链脲佐菌素可能会达到更好的影像学反应( $HR = 2.13, P = 0.025$ )<sup>[16]</sup>,但经肝动脉注射链脲佐菌素会引发剧烈疼痛,必须在全身麻醉下进行<sup>[17]</sup>。

1.1.2 疗效评价 近期一项纳入 101 项研究的 Meta 分析显示,5 545 例接受肝动脉内介入治疗的 NELM 患者中,TAE 术症状缓解率为 60%,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 50.7%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)分别为 22.1 个月、40.9 个月;TACE 术症状缓解率为 47.2%,ORR 为 38.9%,中位 PFS、OS 分别为 19.2 个月、42.9 个月;TAE 症状缓解率、ORR 优于 TACE,两者 OS、PFS 比较差异均无统计学意义<sup>[18]</sup>。刘海宽等<sup>[19]</sup>采用 TAE 治疗 42 例乏血供型 NELM 患者,结果显示疗效显著。因此,中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022 年版)<sup>[9]</sup>和中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)<sup>[8]</sup>均推荐对低级别 NELM 首选 TAE 治疗,在分化较差、肝脏肿瘤负荷(hepatic tumor burden, HTB)较大等情况下可考虑 TACE。

1.1.3 安全性评价 TAE/TACE 术耐受性良好,最常见并发症为栓塞后综合征(postembolization syndrome, PES),TAE 后 PES 并发症发生率与 TACE 相比更低(41%比 61%)<sup>[20]</sup>。PES 症状多轻微且具自限性,可通过对症治疗缓解<sup>[3]</sup>。肝脓肿、胆囊坏死、肠缺血等严重并发症仅发生于个别患者。手术禁忌证包括门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)、胆肠吻合术史、肝肾不全等。对于 HTB>75% 患者,由于存在术后急性肝衰竭高

风险,应分阶段行栓塞治疗以减轻并发症发生<sup>[21]</sup>。

## 1.2 SIRT

SIRT 通过沿肝动脉输送放射性<sup>90</sup>Y 或<sup>166</sup>Ho 微球实现近距离精准放射治疗。与 TAE/TACE 相比,SIRT 术前需行血管造影,以超选肿瘤供血动脉、识别血管解剖变异,并通过<sup>99m</sup>Tc 标记的大聚合人血清白蛋白(macro-aggregated albumin, MAA)颗粒单光子发射 CT(SPECT)/CT,评估患者是否可行 SIRT,并确定治疗剂量。研究发现,SIRT 治疗 NELM 存在明确的剂量-反应关系,推荐的最小肿瘤吸收剂量为 150 Gy<sup>[22]</sup>。

1.2.1 疗效评价 前述一项纳入 101 项研究的 Meta 分析显示,SIRT 症状缓解率为 77.4%,ORR 为 48.9%,中位 PFS、OS 分别为 12.6 个月、40.1 个月;SIRT 与 TAE/TACE 相比症状缓解率最高,但 ORR 及长期疗效与 TAE/TACE 相似<sup>[18]</sup>。目前 SIRT 主要应用于 NELM 患者全身治疗失败后挽救性治疗,迄今仅有 Schaarschmidt 等<sup>[23]</sup> 研究报道其作为二线治疗的效果,与挽救治疗组相比,二线治疗组患者中位肝脏、整体 PFS 均延长(18.6 个月比 15.9 个月, $P=0.011$ ;18.8 个月比 14.7 个月, $P=0.010$ ),这提示 SIRT 有望成为 NELM 二线治疗选择。

1.2.2 安全性评价 与 TAE/TACE 相比,SIRT 耐受性更佳,并可应用于伴有 PVT 或胆肠吻合手术史患者,但需警惕术后发生如胃肠道溃疡、放射性胆囊炎、放射性肝病等放射相关并发症<sup>[24]</sup>。此外,放疗栓塞所致长期肝脏不良反应也限制了 SIRT 应用,如肝酶持续升高<sup>[25]</sup>、肝硬化形态及门静脉高压影像学改变<sup>[26]</sup>。但一项单中心研究报道显示,SIRT 长期肝毒性与 TACE 相比,差异无统计学意义(29%比 22%, $P>0.05$ )<sup>[27]</sup>。

## 1.3 NELM 肝动脉内介入治疗预测及预后因素

低 HTB( $<50\%$ )、低肿瘤分级和无肝外转移已被证明是影响 NELM 患者疗效的积极预测因素,而年龄、美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)评分、HTB、有无 PVT 或胆肠吻合术史、胰抑素水平及肝肺分流程度等是影响疗效的主要预后因素<sup>[28]</sup>。但上述因素特异性不强,对指导 NELM 个性化治疗作用有限。

## 2 联合治疗进展

### 2.1 联合 SSA

SSA 具有控制激素相关症状和抗肿瘤细胞增殖双重作用,是治疗 NEN 经典药物。刘一铭等<sup>[29]</sup> 研究发现,TAE 联合长效奥曲肽组 NELM 患者 ORR 显著优于单纯应用长效奥曲肽组(76.5%比

8.3%, $P<0.01$ );后续研究发现 TAE 联合长效奥曲肽组患者 PFS 显著延长,尤其是 HTB $>50\%$  患者<sup>[30]</sup>。近期一项单中心、回顾性研究也发现,TAE 联合长效 SSA 治疗是 NELM 患者 OS 长的影响因素( $HR=0.207$ , $P=0.002$ )<sup>[31]</sup>。

### 2.2 联合抗血管生成治疗

NELM 多富血供且高表达血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR),抗血管生成治疗在 NEN 治疗中发挥重要作用,其中常用舒尼替尼和索凡替尼。由于肝动脉内介入治疗在致肿瘤缺血坏死的同时,也可通过增加血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平刺激新生血管形成,从而增加局部肿瘤复发风险<sup>[32-33]</sup>,其联合抗血管生成治疗似是合理的。Strosberg 等<sup>[34]</sup> 在一项舒尼替尼联合 TAE 治疗 NELM 患者 II 期临床试验研究中发现,血清 VEGF 在首次 TAE 术后显著升高 34%,1 年 PFS 比率、4 年 OS 比率分别为 66%、59%。此外,抗血管生成治疗与免疫治疗之间存在协同关系<sup>[35]</sup>。近期一项 II 期临床试验研究也报道,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗与 NEN 患者肿瘤消退有关<sup>[36]</sup>。因此,可以合理预见靶向免疫联合肝动脉内介入治疗在 NELM 治疗中的应用前景,未来值得探索。

依维莫司是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂,可降低循环中 VEGF 水平<sup>[37]</sup>。FFCD1104-EVACEL 是一项单臂、II 期多中心研究,74 例 NELM 患者在 TAE/TACE 治疗后 7~30 d 接受依维莫司治疗,24 个月 PFS 比率为 32.9%,未达到其主要终点(24 个月 PFS 比率为 50%),未来需进一步探索依维莫司最佳给药时机<sup>[38]</sup>。此外,一项 Ib 期临床试验研究发现,SIRT 联合依维莫司和帕瑞肽治疗不可切除 NELM 安全有效,ORR 比率为 40%,中位 PFS、OS 分别为 18.6 个月、46.3 个月<sup>[38]</sup>。

### 2.3 联合肽受体放射性核素治疗

肽受体放射性核素治疗(peptide receptor-radionuclide therapy,PRRT)通过肿瘤细胞表面高表达的生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)与放射性核素标记的 SSA 相结合,发挥抗肿瘤疗效。HEPAR PLS 研究显示,对 31 例已接受 PRRT 治疗的 NELM 患者行<sup>166</sup>Ho-SIRT 治疗,随访 3 个月时中位 ORR 比率为 43%,优于 NETTER-1 研究中接受单纯 PRRT 治疗患者 ORR 比率(18%)<sup>[40]</sup>。HEPAR PLS 研究及另两项回顾性研究<sup>[41-42]</sup>均支持该组合短期安全性,但其长期毒性尚需进一步随访数据评估。

### 2.4 联合化疗

卡培他滨+替莫唑胺口服化疗方案具有治疗

NEN 的放射增敏效果。一项单中心、回顾性研究发现, SIRT 联合卡培他滨 + 替莫唑胺治疗 NELM 后 ORR 比率为 72%, 肝内、外 PFS 分别为中位 36 个月、41 个月, 显著优于单一治疗<sup>[43]</sup>。该联合方案的前瞻性多中心 II 期临床试验研究(NCT04339036)尚在进行中。

### 3 小结与展望

肝动脉内介入治疗在缓解不可切除 NELM 患者症状及局部控制方面被证明高度有效, 其中对 G1/G2 级 NELM 疗效最佳, 对优选的 G3 级 NELM 疗效肯定, 但对于低分化 NELM, 化疗是其主要治疗手段, 介入治疗效果并不确切。多数回顾性研究报道 TAE、TACE、SIRT 的长期疗效差异无统计学意义, 其中 TAE 疗效确切、性价比高、长短期安全性可靠, 而额外的化疗对 NELM 疗效则暂不明确, 并可因化疗药物使用导致更差耐受性, 因此在大型 III 期随机对照研究(NCT02724540)结果公布前, 推荐对低级别 NELM 首选 TAE, 对分化较差、HTB 较高患者可考虑 cTACE, D-TACE 因有显著肝胆毒性, 不推荐用于 NELM 治疗。SIRT 短期毒性最弱、对生活质量影响最小, 可用于伴有 PVT 或胆肠手术史 NELM 患者, 但其有潜在的长期肝毒性, 不推荐用于预期寿命较长的低级别 NELM 患者。肝动脉内介入治疗 NELM 领域仍有一些问题亟待解决: ①对不同术式进行充分“头对头”研究, 以明确适应证和治疗时机, 并根据患者表型特征选择最佳术式; ②开展前瞻性研究, 对联合治疗长期疗效和安全性进行严格评估; ③确定预测性临床病理特征和生物标志物, 以制定个性化治疗策略。

#### [参考文献]

- [1] Zheng R, Zhao H, An L, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasms in China with comparison to the United States[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136: 1216-1224.
- [2] Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33: 115-154.
- [3] 马建兵, 杨朝爱, 江旭, 等. TACE 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*, 2019, 28: 468-471.
- [4] Concors SJ, Maxwell JE. Neuroendocrine hepatic metastatic disease: the surgeon's perspective[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47: 4073-4080.
- [5] Pavel M, O' Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103: 172-185.
- [6] Pavel M, Oberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: 844-860.
- [7] NCCN. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Neuroendocrine and Adrenal Tumors (2023 Version 1)[EB/OL]. <http://www.nccn.org> 2023-08-02 108-109.
- [8] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32: 545-580.
- [9] 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(2022 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44: 1305-1329.
- [10] Zener R, Yoon H, Ziv E, et al. Outcomes after transarterial embolization of neuroendocrine tumor liver metastases using spherical particles of different sizes[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42: 569-576.
- [11] Chen JX, Rose S, White SB, et al. Embolotherapy for neuroendocrine tumor liver metastases: prognostic factors for hepatic progression-free survival and overall survival[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40: 69-80.
- [12] Bhagat N, Reyes DK, Lin MD, et al. Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36: 449-459.
- [13] Tamura M, Nakatsuka S, Torikai H, et al. Portal vein damage after DEB-TACE and Lipiodol-TACE: based on evaluation by computed tomography during arterial portography[J]. *Interv Radiol (Higashimatsuyama)*, 2021, 6: 93-101.
- [14] Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads[J]. *J Hepatol*, 2012, 56: 609-617.
- [15] 张超, 李非, 李昂, 等. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 772-776.
- [16] Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96: 49-55.
- [17] Pericleous M, Caplin ME, Tsochatzis E, et al. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: efficacy and long-term outcomes[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12: 61-69.
- [18] Kanabar R, Barriuso J, McNamara MG, et al. Liver embolisation for patients with neuroendocrine neoplasms: systematic review[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111: 354-369.
- [19] 刘海宽, 陈文川, 刘一铭, 等. 肝动脉栓塞术治疗 42 例低-中级别乏血供型神经内分泌肿瘤肝转移的近期疗效及安全性分析[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2020, 8: 130-134.
- [20] Fiore F, Del Prete M, Franco R, et al. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver

- metastases in neuroendocrine tumors[J]. *Endocrine*, 2014, 47: 177-182.
- [21] 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.
- [22] Ebbers SC, van Roekel C, Braat MNGJA, et al. Dose-response relationship after yttrium-90-radioembolization with glass microspheres in patients with neuroendocrine tumor liver metastases [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49: 1700-1710.
- [23] Schaarschmidt BM, Wildgruber M, Kloeckner R, et al. 90Y radioembolization in the treatment of neuroendocrine neoplasms; results of an international multicenter retrospective study[J]. *J Nucl Med*, 2021; 262561.
- [24] de Mestier L, Zappa M, Hentic O, et al. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18: 459-471.
- [25] Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, et al. Long-term toxicity after transarterial radioembolization with yttrium-90 using resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29: 858-865.
- [26] Su YK, Mackey RV, Riaz A, et al. Long-term hepatotoxicity of yttrium-90 radioembolization as treatment of metastatic neuroendocrine tumor to the liver [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28: 1520-1526.
- [27] Currie BM, Nadolski G, Soulen MC. Response letter to correspondence regarding "chronic hepatotoxicity in patients with metastatic neuroendocrine tumor; transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization" [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32: 483-484.
- [28] Clift AK, Frilling A. Liver-directed therapies for neuroendocrine neoplasms [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23: 44.
- [29] 刘一铭, 连帆, 周翔飞, 等. 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.
- [30] Liu Y, Liu H, Chen W, et al. Prolonged progression-free survival achieved by octreotide LAR plus transarterial embolization in low-to-intermediate grade neuroendocrine tumor liver metastases with high hepatic tumor burden [J]. *Cancer Med*, 2022, 11: 2588-2600.
- [31] 张 扬, 徐瑞彤, 柏建安, 等. 肝动脉栓塞术治疗神经内分泌肿瘤肝转移患者的疗效、预后和影响因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103: 2952-2958.
- [32] Ranieri G, Ammendola M, Marech I, et al. Vascular endothelial growth factor and tryptase changes after chemoembolization in hepatocarcinoma patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 6018-6025.
- [33] 秦焕蓉, 程芝梅, 吴祥锴, 等. 经导管动脉化疗栓塞和微波消融治疗 VX2 肝癌诱导低氧诱导因子-1 $\alpha$  调节糖酵解与微血管密度相关性分析研究 [J]. *介入放射学杂志*, 2024, 33: 390-396.
- [34] Strosberg JR, Weber JM, Choi J, et al. A phase II clinical trial of sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: 2335-2341.
- [35] Hu H, Chen Y, Tan S, et al. The research progress of antiangiogenic therapy, immune therapy and tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 802846.
- [36] Halperin DM, Liu S, Dasari A, et al. Assessment of clinical response following atezolizumab and bevacizumab treatment in patients with neuroendocrine tumors; a nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8: 904-909.
- [37] Tamburini J, Chapuis N, Bardet V, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition activates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt by up-regulating insulin-like growth factor-1 receptor signaling in acute myeloid leukemia; rationale for therapeutic inhibition of both pathways [J]. *Blood*, 2008, 111: 379-382.
- [38] Walter T, Lepage C, Coriat R, et al. Everolimus after hepatic arterial embolisation therapy of metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumours; The FFCD 1104-EVACEL-GTE phase II study [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 123: 92-100.
- [39] Kim HS, Shaib WL, Zhang C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable neuroendocrine tumors with hepatic metastases [J]. *Cancer*, 2018, 124: 1992-2000.
- [40] Braat AJAT, Buijnen RCG, van Rooij R, et al. Additional holmium-166 radioembolisation after lutetium-177-dotatate in patients with neuroendocrine tumour liver metastases (HEPAR PLuS); a single-centre, single-arm, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 561-570.
- [41] Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfah H, et al. Radioembolization with 90Y resin microspheres of neuroendocrine liver metastases: International multicenter study on efficacy and toxicity [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42: 413-425.
- [42] Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53: 1663-1669.
- [43] Soulen MC, Teitelbaum UR, Mick R, et al. Integrated capecitabine-temozolomide with radioembolization for liver-dominant G2 NETs; long-term outcomes of a single-institution retrospective study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2024, 47: 60-68.

(收稿日期: 2024-04-16)

(本文编辑: 谷 珂)