



· 专题论著 ·



王于，医学博士，主任医师，硕士研究生导师，中山大学附属第一医院肿瘤介入科副主任。广东省抗癌协会肿瘤微创介入专业委员会青年委员会副主任委员，广东省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员会副主任委员，中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组委员，中国医师协会胰腺病学专业委员会胰腺神经内分泌肿瘤专业委员会委员，中国抗癌协会胰腺癌专业委员会神经内分泌肿瘤学组委员，广东省临床医学学会肿瘤介入专业委员会常务委员兼秘书。主持多项国家自然科学基金及省部级基金课题。在*Oncogene*、*Neuroendocrinology*、*Cancer Medicine*、*Cardiovascular and Interventional Radiology*、*BMC Cancer*等SCI收录期刊上发表论著数十篇。

肝动脉栓塞术治疗囊性神经内分泌肿瘤肝转移的疗效及安全性分析

禹航¹，刘文生²，张宁³，刘海宽¹，陈洛海³，姚望¹，范文哲¹，李家平¹，陈洁⁴，

王于¹

1. 中山大学附属第一医院肿瘤介入科，广东广州 510000；
2. 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，上海 200032；
3. 中山大学附属第一医院消化内科，广东广州 510080；
4. 复旦大学附属肿瘤医院神经内分泌肿瘤中心，头颈及神经内分泌肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 背景与目的：神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）常发生肝转移，但囊性NEN肝转移（cystic NEN liver metastasis, cNENLM）十分罕见，肝动脉栓塞术（transarterial embolization, TAE）治疗cNENLM的效果尚未见报道。本研究旨在分析cNENLM经TAE治疗后的疗效及安全性。方法：2016年1月—2022年7月在中山大学附属第一医院及复旦大学附属肿瘤医院经TAE治疗的440例NENLM患者中共有囊性肝转移患者10例，按照实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.1来评价疗效，分别计算其术后客观缓解率（objective response rate, ORR）、疾病控制率（disease control rate, DCR）及无进展生存期（progression-free survival, PFS）。术后不良反应分级采用常见不良事件评价标准（common terminology criteria for adverse events, CTCAE）v5.0。结果：按照RECIST 1.1来评价，ORR达到80.0%，DCR达到100.0%。10例患者中3例达到PFS，最长为25.0个月，其余患者尚未进展。不良反应主要为发热、肝区疼痛及肝功能一过性损伤等，对症处理后均可缓解，无严重术后并发症。结论：cNENLM十分罕见，TAE疗效佳，术后并发症可控。

[关键词] 肝动脉栓塞术；神经内分泌肿瘤；肝转移；囊性；疗效；安全性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.09.006

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)09-0794-06

基金项目：国家自然科学基金“罕见肿瘤研究专项”项目（82141104）。

第一作者：禹航（ORCID: 0000-0002-4903-352X），硕士在读。

通信作者：王于（ORCID: 0000-0003-1295-6512），博士，主任医师，中山大学附属第一医院肿瘤介入科副主任，E-mail: wangyu2@mail.sysu.edu.cn。

The efficacy and safety analysis of transarterial embolization in the treatment of cystic neuroendocrine neoplasm liver metastasis YU Hang¹, LIU Wensheng², ZHANG Ning³, LIU Haikuan¹, CHEN Luohai³, YAO Wang¹, FAN Wenzhe¹, LI Jiaping¹, CHEN Jie⁴, WANG Yu¹ (1. Department of Interventional Oncology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; 2. Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China; 3. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; 4. Center for Neuroendocrine Tumors, Department of Head, Neck and Neuroendocrine Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Yu, E-mail: wangyu2@mail.sysu.edu.cn.

[**Abstract**] **Background and Purpose:** Liver metastases are common in neuroendocrine neoplasm (NEN). Cystic NEN liver metastases (cNENLM) are rare, and the efficacy of transarterial embolization (TAE) has not been reported. This study summarized and analyzed the efficacy and safety of TAE for cNENLM. **Methods:** From January 2016 to April 2022, 10 patients with cNENLM were enrolled in this study among 440 patients under TAE treatment at The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University and Fudan University Shanghai Cancer center. The efficacy was evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) were analyzed as well. The common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 was applied to evaluate the adverse effects. **Results:** With 80.0% ORR and 100.0% DCR according to RECIST 1.1, 3 cases achieved PFS. Among them, the longest one was 25.0 months. Disease progression was not observed in the remaining patients. The common complications were fever, hepatalgia and transient liver dysfunction, which could be alleviated by symptomatic treatment. No severe complication occurred. **Conclusion:** cNENLM are infrequent. TAE had significant curative effect on cNENLM, and complications were manageable.

[**Key words**] Transarterial embolization; Neuroendocrine neoplasm; Liver metastasis; Cystic; Efficacy; Safety

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 起源于全身神经内分泌细胞, 是一种罕见的且具有较强异质性的肿瘤。2020年的统计数据^[1]显示, NEN发病率已上升至4.10~5.93/100 000。美国监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Result, SEER) 数据库资料^[2]显示, 1973—2012年的NEN发病率增长了近6.4倍。

NEN发病通常较为隐匿, 40%~50%的NET患者在首诊时已出现肝转移^[3]。一旦发生远处转移, 患者的预后将受到严重影响, 中位总生存期 (median overall survival, mOS) 为无远处转移患者的1/2甚至更低^[2]。多数NEN肝转移 (NEN liver metastasis, NENLM) 的影像学表现为强化明显的富血供肿瘤, 同时也不乏其他类型的NENLM, 如乏血供型肝转移病灶及更罕见的囊性肝转移病灶^[4-6]。对不可手术切除的NENLM而言, 在联合全身用药的基础上, 肝动脉栓塞术 (transarterial embolization, TAE) 是肝内病灶目前公认的主要治疗手段^[3, 7-9]。囊

性NENLM (cystic NENLM, cNENLM) 的局部治疗报道很少, 主要以外科治疗为主^[10-11]。目前的研究^[6, 12]指出, 富血供型及乏血供型的NENLM都适合采用TAE治疗, 而对于cNENLM的TAE治疗则尚未见报道。本文总结了中山大学附属第一医院及复旦大学附属肿瘤医院接受TAE治疗的cNENLM患者, 分析其疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2016年1月—2022年1月共440例NENLM患者在中山大学附属第一医院及上海复旦大学附属肿瘤医院行TAE, 其中10例为cNENLM。10例患者均符合下列标准: ① 病理学穿刺活检或外科术后标本经病理学检查证实为NET; ② 术前、术后均完善增强计算机体层成像 (computed tomography, CT)、正电子发射CT (positron emission tomography and CT, PET/CT) 等影像学检查, 并按照Qian等^[13]提出的标准, 影像学检

查可见肝内多发囊性病灶(典型病例见图1); ③多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论后无外科手术指证, 并按照欧洲神经内分泌肿瘤学会等指南^[3, 7-9]选择全身治疗; ④体力状况(performance status, PS)评分为0~1分; ⑤心、肺、肝、肾功能可耐受。排除标准: ①术前、术后影像学资料缺失; ②心、肺、肝、肾功能无法耐受手术; ③既往接受过肝脏局部治疗。

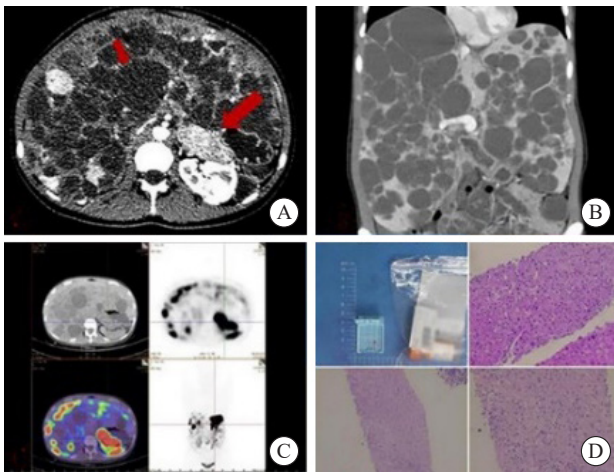


图1 cNENLM患者图像

Fig. 1 Image of cNENLM patient

Multiple cystic metastases (small arrow) and distal pancreas mass (big arrow) on CT image (A, B) and ⁶⁸GA-DOTANOC PET/CT (C). Histological examination of the cystic wall demonstrated neuroendocrine characteristic (D).

1.2 治疗方法

1.2.1 全身治疗

经过MDT讨论, 并根据指南^[3, 7-9]中全身治疗药物的推荐, 共9例患者使用长效生长抑素类似物Sandostatin LAR治疗, 另1例患者接受CAPTEM(卡培他滨+替莫唑胺)方案化疗。

1.2.2 手术方法

通过Seldinger法穿刺右股动脉, 插管后置管肝动脉造影, 充分了解肝内肿瘤血供, 再使用微导管超选至肿瘤供血血管, 在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)透视下依次注入40~120 μm Embosphere(美国Merit Medical System公司)、90~120 μm聚乙烯醇(美国Cook Medical公司)颗粒进行栓塞。肿瘤供血区域肝动脉二级分支血流停滞, 即5个心动周期对比剂不廓清时达到栓塞终点。术前1 h

至术后48 h, 以短效生长抑素类似物静脉持续滴注, 并在术后予止吐、止痛等对症支持治疗。每4~6周复查后重复TAE治疗, 直至肝内病灶完全缓解(complete response, CR)、疾病进展(progressive disease, PD)或无明显疗效。

1.3 疗效评价方法

本研究疗效观察为客观缓解率(objective response rate, ORR)及无进展生存时间(progression-free survival, PFS), PFS定义为第1次TAE的时间到肿瘤进展或死亡的时间。

影像学基线资料为患者术前7 d内的胸腹增强CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查, 术后4~6周内以相同影像学检查方式复查。由放射科高年资医师对比前后影像学资料, 并依据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1^[14]对囊性肝转移病灶进行疗效评价。最终评价结果分为CR、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及PD。统计疗效数据后计算ORR及疾病控制率(disease control rate, DCR)。ORR = (CR+PR)/总例数×100%, DCR = (CR+PR+SD)/总例数×100%。

术后并发症根据美国国立癌症研究所发布的常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) v5.0^[15]进行评估。

2 结果

本研究的患者年龄为39~62岁, 平均(53.5±6.25)岁, 其中男性5例, 女性5例。原发部位: 直肠3例(30.0%), 胰腺2例(20.0%), 胃、肾脏、盆腔、腹膜后及睾丸各1例(50.0%)。具体临床资料见表1。

本研究中10例cNENLM患者的病理学分级为: 1例G1, 7例G2, 2例G3。10例患者共行31次TAE治疗, 人均(3.00±1.48)次, 术中DSA如图2所示。10例患者的术前影像学检查均显示肝内多发囊性病灶, 部分伴有实性转移。DSA

表1 患者的临床资料

Tab. 1 Clinical characteristic of patients

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age/year	56	62	57	59	39	52	57	54	52	47
Gender	Male	Male	Female	Female	Female	Male	Female	Male	Male	Female
Primary site	Rectum	Rectum	Stomach	Rectum	Pancreas	Retroperitoneum	Pancreas	Pelvic cavity	Testis	Kidney
Tumor grade	2	1	2	2	2	2	3	2	2	2
Ki-67 proliferation index/%	8	2	3	3	8	5	25	25	15	20
Extrahepatic metastasis	None	Bone, lymph node, kidney	Lymph node	Lymph node	Lymph node, peritoneum, mesentery, omentum	Bone, lymph node, lung	None	Sacrum	None	Bone
System therapy	SSA	SSA	SSA	SSA	SSA	CAPTEM	SSA	SSA	SSA	SSA
Response	PR	PR	PR	SD	PR	SD	PR	PR	PR	PR
PFS/month	12.4	NA	NA	11.7	25.0	NA	NA	NA	NA	NA
Resection	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Pancreas	NA	Testis	Kidney
Tumor burden	10%-25%	10%-25%	25%-50%	10%-25%	>50%	>50%	10%-25%	>50%	10%-25%	>50%
Maximum diameter/mm	42.8	97.4	55.1	21.3	80.9	162.0	32.0	79.0	49.0	140.0

NA: Not available.

可见肝内各级血管较稀疏，呈抱球状，可见部分结节状肿瘤染色。经TAE治疗后，DSA可见肝内血管稀疏、血管抱球状好转，肿瘤染色消失。术后影像学复查可见肝内囊性病灶较前缩小、减少（图3）。

本研究的随访时间为78个月。依据RECIST 1.1的疗效评价结果显示，CR 0例，PR 8例，SD 2例，PD 0例，ORR为80.0%，DCR为100.0%。在随访过程中共3例达到PFS，分别为11.7、12.4

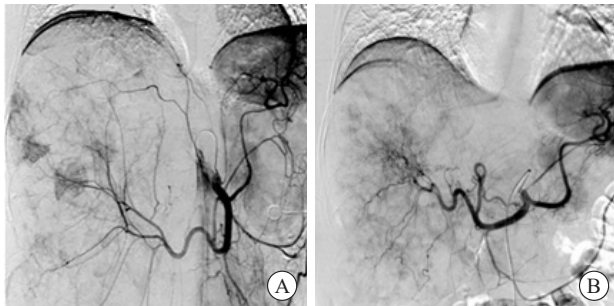


图2 DSA图像
Fig. 2 DSA image

DSA image showed multiple solid nodes and thin intrahepatic arterial before TAE (A). After 4 times TAE procedures, solid nodes decreased and liver arterial concentrated (B).

和25.0个月，其余患者尚未达到PFS，所有患者均未达到OS。

所有患者的术后并发症均为 I / II 级，无严重术后并发症（表2）。均为发热、肝区疼痛、恶心呕吐、一过性肝功能损伤等常见TAE后不良反应，对症处理后好转出院。

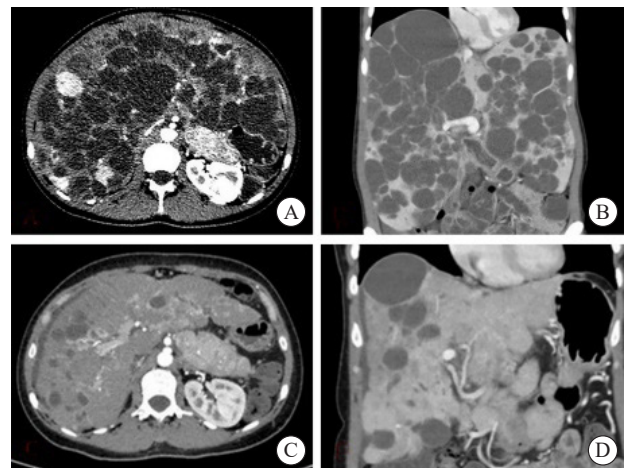


图3 TAE前后CT图像

Fig. 3 CT image before and after TAE

CT images before TAE (A, B). Liver size minished while cNENLM and solid masses both reduced after 5 times TAE (C, D).

表2 TAE治疗后的不良反应
Tab. 2 Adverse events after TAE treatment

Item	[n(%)]		
	G1	G2	G3
Fever	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea and vomiting	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	8 (80.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Elevated liver enzymes	9 (90.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

3 讨 论

NEN是一种低度恶性的肿瘤,起病隐匿,因此大部分NEN患者在首诊时已出现肝脏转移。当全身肿瘤负荷主要位于肝脏时,肝转移瘤的局部治疗占据重要地位^[16-17]。NENLM的影像学表现多样,70%的NENLM表现为富血供,12%表现为乏血供^[4],而cNENLM仅见于少数案例报告。本研究中的cNENLM同样罕见,同期共440例经TAE治疗的NENLM患者中,仅10例为cNENLM。影像学上将囊性病灶定义为:①囊性病灶是一种大部分由类水样内容物组成的、边界清楚的无强化病灶;②由于病灶内容物的多样性,其密度或信号可以与纯水有轻微不同^[13]。研究指出囊性转移瘤的成因包括:①富血供肿瘤生长速度超出血液可供应范围,导致肿瘤坏死;②黏液腺癌产生大量黏液蛋白;③全身治疗或局部治疗导致坏死^[13]。本研究中cNENLM的产生原因多为第1种,所有患者均为首诊,已排除术前全身治疗或局部治疗。既往文献^[10-11]报道过经手术切除的cNENLM,术后标本病理学检查可见囊壁由肿瘤细胞构成,囊内可见血性内容物,CT可见部分囊肿壁不同程度强化。本研究中的囊性转移瘤病灶CT值平扫为(20.98±4.80)HU,动脉期为(22.93±4.60)HU,门脉期为(22.75±4.50)HU,病灶基本不强化。

cNENLM需要与肝内良性囊肿相鉴别。cNENLM原发部位多样,本研究的10例患者中3例来自直肠,2例来自胰腺,其余分别来自胃、

肾脏、腹膜后、盆腔及睾丸。囊性转移可表现为肝内单发或多发的囊性病灶,增强后囊壁可见强化。生长抑素受体在PET/CT中可见囊性转移病灶囊壁代谢浓聚。而肝囊肿的影像学检查中,囊壁无强化,生长抑素受体在PET/CT中也无代谢浓聚。囊性转移瘤具有侵袭性,随访过程中会进行性增大,而肝囊肿则通常进展缓慢,因此对比既往影像学检查也可佐证cNENLM。为进一步明确诊断,穿刺取囊壁组织进行病理学检查可作为确诊囊性肝转移的金标准。另外,在经过NET相关治疗后,肝内囊性病灶较前缩小也可以反推出其为囊性转移。

既往研究^[18]表明,对于无法手术切除肝内转移的患者而言,可以安全快速降低肝内肿瘤负荷的TAE是重要的治疗手段。前期研究^[19]发现,TAE在G1/2患者中,总体ORR达到78.4%,PFS为13.6个月。目前对于cNENLM的TAE治疗效果如何尚无定论,但在本研究中,cNENLM在经过TAE治疗后,ORR达到80.0%,DCR达到100.0%。10例患者中3例达到PFS,最长为25.0个月,其余7例PFS尚未达到。囊性转移TAE疗效与前期研究中NENLM的TAE疗效相近,因此TAE治疗在囊性肝转移中的疗效与实性肝转移相似。目前所见的cNENLM治疗报道^[10-11]中,其病灶多为单发或总体负荷较小,这些患者多采用手术切除来减瘤。本研究中的患者多为两叶多发囊性转移,无法进行手术根治性切除,因此TAE适用于这部分患者的局部治疗。

cNENLM患者TAE的术后常见不良反应为发热、肝区疼痛及肝功能一过性损伤,对症处理后均可好转。所有患者均未出现严重术后并发症。

综上所述,本研究440例NENLM患者接受介入治疗,cNENLM共10例,仅占2.3%,为罕见NET肝转移瘤表现,全身治疗联合TAE治疗的总体疗效显著,ORR与实性转移瘤相仿,术后并发症可控,因此TAE可作为cNENLM患者有效且安全的减瘤手段。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] GOSAIN R, BALL S, RANA N, et al. Geographic and demographic features of neuroendocrine tumors in the United States of America: a population-based study [J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 792–799.
- [2] 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(10): 1335–1342.
- [3] 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(2): 172–185.
- [4] RNOT M, CUCCIOLI F, DIOGUARDI BURGIO M, et al. Neuroendocrine liver metastases: vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 89: 156–162.
- [5] DEL PRETE M, DI SARNO A, MODICA R, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(12): 1373–1380.
- [6] 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(2): 130–134.
- LIU H K, CHEN W C, LIU Y M, et al. Transarterial embolization in the treatment of 42 patients with low-to-intermediate grade neuroendocrine neoplasm liver metastasis with hypovascular pattern: An analysis of the short-term efficacy and safety [J]. *Chin J Interv Radiol Electron Ed*, 2020, 8(2): 130–134.
- [7] SHAH M H, GOLDNER W S, BENSON A B, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7): 839–868.
- [8] PAVEL M, ÖBERG K, FALCONI M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 844–860.
- [9] 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(6): 545–580.
- Society of Neuroendocrine Neoplasm of China Anti-Cancer Association. China Anti-Cancer Association guideline for diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasm (2022 edition) [J]. *China Oncol*, 2022(6): 545–580.
- [10] FIORI S, DEL GOBBO A, GAUDIOSO G, et al. Hepatic pseudocystic metastasis of well-differentiated ileal neuroendocrine tumor: a case report with review of the literature [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 148.
- [11] MORIKAWA K, IGARASHI T, MISUMI S, et al. A case of pseudocystic liver metastases from an atypical lung carcinoid tumor [J]. *Radiol Case Rep*, 2019, 14(5): 595–601.
- [12] 李国文, 梁赵玉, 于小平, 等. 肝转移瘤血供对肝动脉化疗栓塞的近期疗效影响 [J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19(6): 493–496.
- LI G W, LIANG Z Y, YU X P, et al. The influence of blood supply pattern of hepatic metastases on the short-term effect of TACE [J]. *J Interv Radiol*, 2010, 19(6): 493–496.
- [13] QIAN L J, ZHU J, ZHUANG Z G, et al. Spectrum of multilocular cystic hepatic lesions: CT and MR imaging findings with pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2013, 33(5): 1419–1433.
- [14] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.
- [15] Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [R]. Bethesda: NIH, 2017.
- [16] PERICLEOUS M, CAPLIN M E, TSOCHATZIS E, et al. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: efficacy and long-term outcomes [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(1): 61–69.
- [17] DE MESTIER L, ZAPPA M, HENTIC O, et al. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(4): 459–471.
- [18] RINKE A, MÜLLER H H, SCHADE-BRITTINGER C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4656–4663.
- [19] LIU Y M, LIU H K, CHEN W C, 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(13): 2588–2600.

(收稿日期: 2022-08-01 修回日期: 2022-09-07)