

·论著与临床研究·

肝脏神经内分泌肿瘤 35 例临床病理分析

刘少儒, 黄贻培, 裴晓珊, 许磊波*

[摘要] 目的 肝脏神经内分泌肿瘤发病率较低, 相关研究较少, 本文通过对 35 例肝脏神经内分泌肿瘤的诊治过程进行分析总结, 并结合相关文献探讨其发病情况及诊治要点。方法 回顾性分析 2003-01-01 至 2019-08-27 中山大学孙逸仙纪念医院诊治的 35 例肝脏神经内分泌肿瘤患者的临床资料。结果 根据 2010 版消化系统肿瘤 WHO 分类标准, 分为原发性神经内分泌瘤 3 例, 原发性神经内分泌癌 5 例, 继发性神经内分泌瘤 G2 级 4 例, 继发性神经内分泌癌 23 例。12 例患者接受肝切除手术, 3 例患者接受肝动脉化疗栓塞治疗, 15 例接受全身化疗, 7 例患者接受射频消融术, 其他治疗方法包括无水酒精消融、舒尼替尼或奥曲肽治疗等。所有患者均接受长期随访, 截至末次随访日期, 28 例患者死亡, 7 例患者生存, 中位生存时间 22 个月。结论 肝脏神经内分泌肿瘤是一类罕见的异质性肿瘤, 病理组织学和免疫组化是确诊的主要手段, 多学科综合治疗有助于延长患者的生存时间。

[关键词] 肝脏神经内分泌肿瘤; 肝切除术; 化疗; 靶向治疗

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2021.02.006

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Clinicopathological analysis of 35 cases of hepatic neuroendocrine neoplasms

LIU Shao-ru, HUANG Yi-pei, PEI Xiao-shan, XU Lei-bo

Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510289, China

Corresponding author: XU Lei-bo, xuleibo3@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] **Objective** Hepatic neuroendocrine neoplasm has a relatively low incidence and there are few relevant studies. This study analyzed and summarized the diagnosis and treatment of 35 cases of hepatic neuroendocrine neoplasms and discusses the pathogenesis, diagnosis and treatment in combination with relevant literatures. **Methods** Clinicopathological data of 35 hepatic neuroendocrine neoplasm patients treated in Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University were analyzed retrospectively. **Results** According to the WHO classification standard of digestive system tumors in 2010, 3 cases with primary neuroendocrine tumor, 5 cases with primary neuroendocrine tumor, and 4 case with secondary neuroendocrine tumor G2 and 23 cases with secondary neuroendocrine carcinoma. Of 35 cases, 12 received hepatectomy, 3 received transcatheter arterial chemoembolization (TACE), 15 received systemic chemotherapy, and 7 received radiofrequency ablation. Other treatment modalities involved anhydrous alcohol ablation, sunitinib and octreotide injection. All patients underwent long-term follow-up. By the date of the last follow-up, 28 patients died, 7 patients survived, and the median survival time of hepatic neuroendocrine neoplasm patients were 22 months. **Conclusion** Hepatic neuroendocrine neoplasm is a rare heterogeneous tumor, the diagnosis of which is mainly depended on histopathology and immunohistochemistry. Multidisciplinary comprehensive therapy can help prolong the survival time of patients.

[Key words] hepatic neuroendocrine neoplasm; hepatectomy; chemotherapy; targeted therapy

肝脏神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)发病率较低,属罕见肿瘤,其中原发性肝脏神

经内分泌肿瘤更为少见。神经内分泌肿瘤患者可出现内分泌紊乱的症状,但肝脏神经内分泌肿瘤常仅表现为肝脏占位的症状及体征,而无内分泌紊乱的表现^[1]。随着诊断技术和认识水平的提高,近年来文献报道逐渐增多,但仍以个案报道及病例回顾

基金项目:国家自然科学基金(81772597)

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院胆胰外科,广州 510120

*通信作者:许磊波, Email: xuleibo3@mail.sysu.edu.cn

为主^[2-4]。本研究收集了中山大学孙逸仙纪念医院 35 例肝脏神经内分泌肿瘤患者资料,总结患者的诊治经过和随访结果,并结合相关文献报道探讨其发病情况和诊治要点。

1 资料与方法

1.1 病例选择及一般资料

选取 2003-01-01 至 2019-08-27 中山大学孙逸仙纪念医院诊治的 35 例肝脏神经内分泌肿瘤患者:男 19 例,女 16 例;年龄 27~72 岁,中位年龄 56 岁;仅 3 例患者有肝炎病毒感染史;8 例患者为原发性肝脏神经内分泌肿瘤,27 例患者为继发性肝脏神经内分泌肿瘤;18 例患者起病时无任何症状,经体检发现肝占位;17 例患者主要临床表现为腹痛、腹胀、乏力、厌油和体质量下降等。所有患者经肝脏切除标本或肝脏穿刺活检标本确诊为神经内分泌肿瘤。根据消化系统肿瘤 WHO 分类(2010)神经内分泌肿瘤分级标准,分为 G1、G2 和 G3 级。其中 G1 和 G2 级为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET),G3 级为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。

1.2 辅助检查

行甲胎蛋白(AFP)、神经元烯醇化酶(NSE)、CA125 和 CA19-9 检测。肝脏病灶 5 例为单发,均在肝右叶;多发 30 例,分布在肝脏左右叶,其中伴巨块型肿块(最大径 ≥ 10 cm)2 例,伴淋巴结转移 2 例,骨转移 2 例,脑转移 1 例,伴门静脉主干癌栓形成 1 例。

1.3 病理检查

所有肿瘤标本均用 4% 中性甲醛固定,常规 HE 染色,免疫组化采用 EnVision 法,包括 AFP、突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬素 A(chrome A, CgA)、CD56、Ki-67、Villin、TTF-1 和 CK7 等指标。

1.4 生存随访与统计学方法

所有患者均进行随访,至 2020-10-30。随访开始时间定义为明确诊断肝脏神经内分泌肿瘤,随访截止时间定义为患者死亡或末次随访时间。生存分析采用 SPSS 25.0 软件,用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病理和免疫组化及血清肿瘤标志物

如表 1 所示,其中 21 例经肝脏切除标本,14 例经肝脏穿刺活检标本,病理明确诊断,原发性

NET G2 3 例(图 1),原发性 NEC 5 例(图 2)。继发性 NET G2 4 例(图 3),继发性 NEC 23 例(图 4)。AFP 阳性率为 11.4%(4/35),NSE 阳性率为 88.6%(31/35),CA125、CA10-9 阳性率均为 14.3%(5/35)。

2.2 治疗和生存

如表 1 和图 5 所示,8 例原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者中死亡 5 例、生存 3 例,1 年生存率为 75.0%,3 年生存率为 50.0%。3 例原发性肝脏 NET G2 患者均接受肝切除手术,其中 1 例患者术后残余病灶行射频消融及无水酒精消融术,治疗完全,2 例患者至末次随访仍存活,中位生存期 60 个月。1 例原发性肝脏 NET G3 患者行肝部分切除术,术后行依托泊苷+顺铂(EP)方案化疗,化疗 6 周期后复查,未见转移和复发,继续行抗乙肝病毒治疗,生存期 22 个月。1 例原发性肝脏 NET G3 患者行射频消融治疗 5 次,生存期超过 10 年。1 例原发性肝脏 NET G3 患者出现梗阻性黄疸,肝门区病灶侵犯肝外胆管、胆囊、十二指肠、胰头,并且伴有多发骨转移,行经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)胆管支架置入术,生存期仅 11 个月。

如表 1 和图 5 所示,27 例转移性肝脏神经内分泌肿瘤中死亡 23 例,生存 4 例,中位生存期 20 个月;1 年生存率为 63.0%,3 年生存率为 18.5%。继发性肝脏 NEN 中,17 例原发于胃肠胰腺组织,3 例原发于支气管肺组织,2 例原发于乳腺组织,3 例原发于食管组织,1 例原发于胆囊,1 例原发于宫颈组织。

17 例来源于胃肠胰腺组织的 NEN 患者中 15 例已死亡,仅 2 例仍生存。5 例患者接受根治性手术治疗,4 例死亡,生存期 5~36 个月;仅 1 例存活,截至末次随访时生存期为 70 个月;3 例患者接受姑息性手术治疗,术后生存期分别为 11、20、23 个月;7 例患者未行手术治疗,仅接受全身化疗,化疗方案包括吉西他滨+替吉奥(GS)方案、吉西他滨+紫杉醇(GT)方案、卡培他滨+替莫唑胺(CAPTEM)方案等,生存期最长为 44 个月;2 例患者分别仅接受射频消融或生长抑素治疗,生存期分别为 11、36 个月。

3 例来源于支气管肺组织的肝脏 NEN 患者,1 例确诊时已有脑转移,行多帕菲+奥先达+依托泊苷方案化疗 4 周期,生存期 24 个月;1 例行 EP 方案及长春新碱+放线菌素 D+环磷酰胺(VAC)方案化疗,生存期 15 个月;1 例患者确诊时已出现肺

门、纵隔淋巴结、肝脏转移,左侧阻塞性肺炎并左侧胸腔积液,未接受治疗,生存期仅6个月。

2例来源于乳腺组织的肝脏NEN患者,分别于术后2年、5年出现肝脏转移瘤,其中2年后出现肝脏转移灶患者接受手术治疗,随访23个月未复发,至末次随访仍存活;5年后出现肝脏转移瘤患者同时伴有胸腔积液,行胸腔灌注化疗,出现Ⅳ度骨髓抑制、肝肾功能不全,转移后生存期仅3个月。

3例来源于食管组织的NEN患者,1例患者食管肿瘤术后14年出现肝脏转移,同时伴有肺部可疑结节,未接受治疗,出现肝脏转移后24个月死亡;1例来源于食管组织患者确诊后行EP方案化疗5周

期,生存期11个月;1例来源于食管组织患者确诊时已有全身多发转移,行EP方案化疗4周期后肝脏出现新病灶,行伊立替康单药治疗3周期,3周期后予CAPTEM方案及紫杉醇每周方案等进行化疗,患者出现骨髓抑制、难以耐受,停止化疗,最终因恶液质死亡,生存时间8个月。

来源于胆囊的继发性肝脏NEN患者,体检发现胆囊占位,考虑胆囊肿瘤,行胆囊切除+肝中叶切除+胆总管切除+肝门部淋巴结清扫+肝管空肠Roux-en-Y吻合术治疗,至末次随访仍存活,生存期57个月。

来源于宫颈组织的继发性肝脏NEN患者,行

表1 35例肝脏神经内分泌肿瘤患者的临床资料和治疗方法及生存状况

序号	性别	年龄	诊断	分期	免疫组化			血清		治疗方式			生存时间/月	
					CgA	Syn	Ki-67/%	AFP	NSE	手术	介入/次	化疗		其他
1	女	47	NET G2	Ⅱ	+	+	8	阴性	阳性	姑息切除	无	无	无	60(死亡)
2	女	55	NET G2	ⅢA	+	+	8	阴性	阳性	根治切除	无	无	射频消融1次, 无水酒精注射1次	51(生存)
3	女	44	NET G2	Ⅱ	+	+	3	阴性	阳性	根治切除	无	无	无	75(生存)
4	女	36	NEC	Ⅱ	±	+	-	阳性	阳性	根治切除	无	EP方案6周期	无	22(死亡)
5	男	72	NEC	Ⅱ	+	+	2	阴性	阴性	无	无	无	射频消融5次	286(死亡)
6	女	57	NEC	ⅠB	+	+	-	阴性	阳性	无	无	无	无	3(死亡)
7	女	54	NEC	ⅢA	+	+	-	阴性	阳性	根治切除	无	无	无	24(生存)
8	男	49	NEC	ⅢB	+	+	60	阳性	阳性	无	无	化疗	ERCP胆管支架置入	11(死亡)
9	男	65	NET G2	Ⅱ	+	+	-	阳性	阳性	无	无	多西他赛+奈达铂+依托泊苷化疗4周期	无	24(死亡)
10	男	48	NET G2	ⅢA	+	+	-	阴性	阳性	无	无	EP方案5周期	无	11(死亡)
11	男	56	NET G2	ⅠB	+	+	10	阳性	阳性	无	2	替吉奥3周期	生长抑素,射频消融2次	24(死亡)
12	女	46	NET G2	ⅠB	-	-	55	阴性	阳性	无	无	EP方案2周期	射频消融1次	2(死亡)
13	女	27	NEC	Ⅱ	-	+	-	阳性	阳性	姑息切除	无	无	无	23(死亡)
14	男	68	NEC	Ⅱ	-	+	-	阴性	阳性	无	无	无	未治疗	24(死亡)
15	男	48	NEC	Ⅱ	+	+	5	阴性	阳性	无	无	EP方案6周期,CAPTEM 2周期, GT方案2周	舒尼替尼,奥曲肽	11(死亡)
16	女	47	NEC	ⅠB	+	+	25	阴性	阳性	根治切除	无	无	奥曲肽,射频消融1次, 无水酒精注射2次	21(死亡)
17	男	66	NEC	ⅢA	±	+	-	阴性	阳性	无	无	EP方案3周期	无	18(死亡)
18	男	56	NEC	Ⅱ	+	+	-	阴性	阳性	无	无	无	射频消融1次	36(死亡)
19	男	56	NEC	Ⅱ	+	+	-	阴性	阳性	姑息切除	无	伊立替康+顺铂(IP)方案4周期, 替莫唑胺3周期	无	20(死亡)
20	女	40	NEC	Ⅱ	-	+	30	阴性	阳性	无	无	EP方案2周期,VAC方案	无	15(死亡)
21	男	61	NEC	ⅣA	-	+	25	阴性	阳性	无	无	EP方案6周期,多西他赛4周期,IP方案 4周期,依托泊苷4周期	无	44(死亡)
22	男	68	NEC	Ⅱ	+	+	21	阴性	阳性	根治切除	无	无	无	36(死亡)
23	女	60	NEC	Ⅱ	+	+	50	阴性	阳性	无	无	胸腔灌注化疗出现Ⅳ度骨髓抑制	无	3(死亡)
24	女	69	NEC	Ⅱ	-	-	50	阴性	阳性	根治切除	无	无	无	57(生存)
25	男	45	NEC	Ⅱ	+	+	20	阴性	阳性	根治切除	2	无	射频消融1次	70(生存)
26	女	37	NEC	Ⅱ	+	+	-	阴性	阳性	根治切除	1	伊立替康+替吉奥1周期, EP方案1周期,IP方案2周期	无水酒精注射5次	22(死亡)
27	男	72	NEC	Ⅱ	+	+	-	阳性	阳性	无	无	无	生长抑素	11(死亡)
28	女	62	NEC	ⅠB	-	+	70	阴性	阳性	根治切除	无	无	无	23(生存)
29	女	73	NEC	Ⅱ	+	+	95	阴性	阳性	姑息切除	无	无	无	11(死亡)
30	男	61	NEC	ⅠB	+	+	50	阴性	阳性	根治切除	无	无	狄诺塞麦	5(死亡)
31	男	42	NEC	ⅣA	+	+	-	阴性	阳性	无	无	GS方案	无	14(生存)
32	男	57	NEC	ⅢA	+	+	-	阴性	阴性	无	无	术后化疗1次,无法耐受	无	24(死亡)
33	女	54	NEC	Ⅱ	+	+	30	阴性	阴性	无	无	化疗	无	2(死亡)
34	男	61	NEC	Ⅱ	+	+	90	阴性	阳性	无	无	EP方案4周期,伊立替康3周期, CAPTEM,紫杉醇	无	8(死亡)
35	男	71	NEC	Ⅱ	+	+	-	阴性	阳性	无	无	无	未治疗	6(死亡)

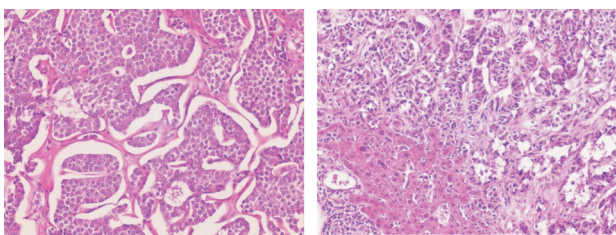


图1 肝脏原发性神经内分泌肿瘤病理表现(HE×100)

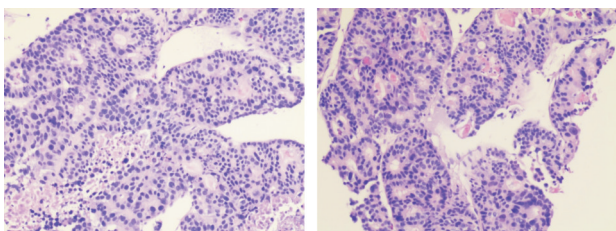


图2 肝脏转移性神经内分泌肿瘤病理表现(HE×100)

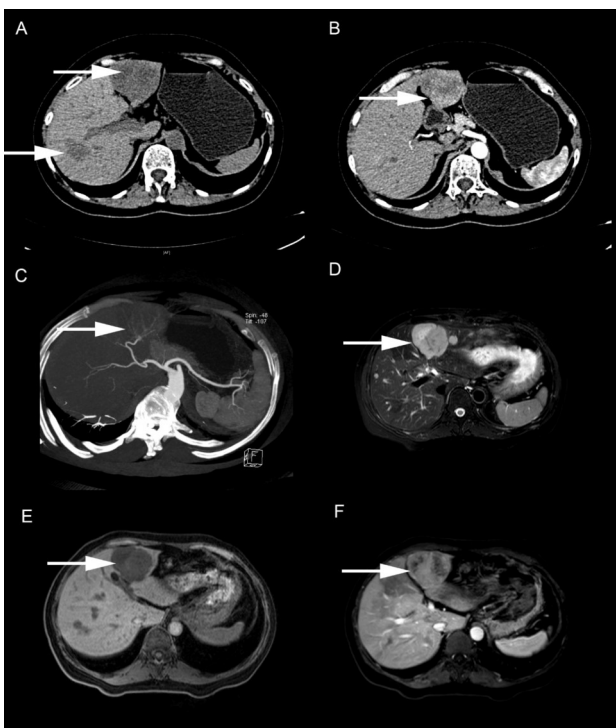


图3 原发性肝脏神经内分泌肿瘤影像学表现(2号患者)

A: 平扫见稍低密度肿块影; B: 增强扫描动脉期及门脉期边缘环形强化(白色箭头处), 中央可见大片状不强化或低强化区; C: 三维重建; D、E: T2WI 呈稍高及高信号, 弥散明显受限, 病灶边缘清楚; F: 动态增强扫描病灶呈持续性强化

腹腔镜全子宫+双附件切除+盆腔淋巴结清扫术, 术后行EP方案化疗2周期, 7月后出现肝脏转移, 行肝脏转移瘤射频消融治疗, 消融治疗后生存期2个月。

3 讨论

神经内分泌肿瘤是一种起源于神经内分泌细

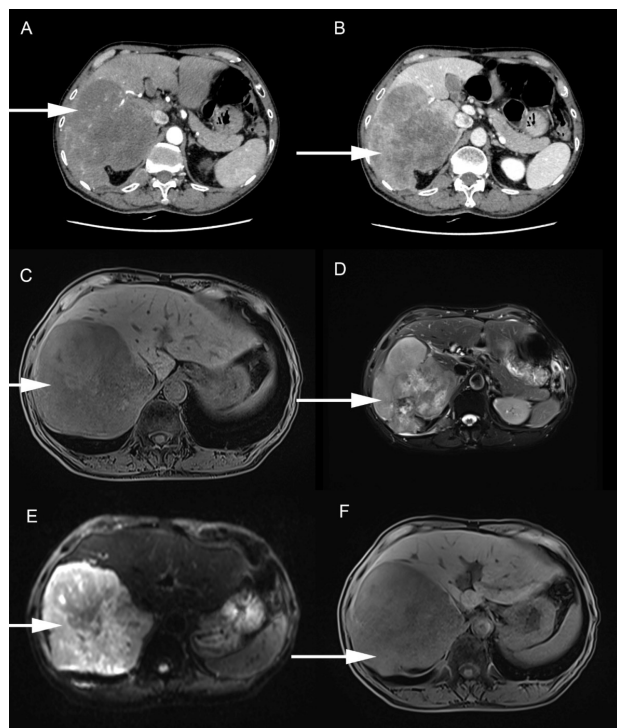


图4 转移性肝脏神经内分泌肿瘤影像学表现(30号患者) A: 巨大分叶状肿块, 边界清晰, 周围见假包膜征, 增强扫描呈明显不均匀强化, 动脉期病灶见结节状强化; B: 门脉期强化减弱; C、D: 长T1 稍长T2 信号影, 增强扫描呈“快进快出”强化特征, 动脉期病灶可见结节状强化; E: 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI); F: 普美显未见摄取

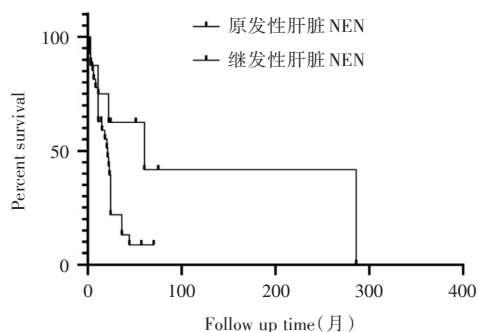


图5 肝脏神经内分泌肿瘤生存曲线

胞和肽能神经元的异质性肿瘤, 主要发生在支气管肺组织和胃肠胰腺组织, 乳腺组织及食管组织来源的神经内分泌肿瘤也有报道。原发性肝脏神经内分泌肿瘤极为罕见, 仅占有 NEN 的 0.8%^[5]。

原发性肝脏神经内分泌肿瘤可发生于任何年龄段, 以成人人居多, 中位发病年龄 63 岁^[5]。目前文献报道的最小患者年龄为 6 岁 7 个月^[6]。一项回顾性研究显示, 女性发病人数多于男性 (59.4% vs. 40.6%)^[1]。本文原发性肝脏 NEN 患者中也以女性居多 (男女之比为 1:3)。原发性肝脏神经内分泌

肿瘤的常见转移部位为肝内转移,其次是肝门部、胆囊颈、肝十二指肠韧带淋巴结转移和骨转移等,近年来有报道脑转移的罕见病例^[7]。肝脏是最常见的神经内分泌肿瘤转移部位,本组中,继发性肝脏内分泌肿瘤 17 例原发于胃肠胰腺组织,3 例原发于支气管肺组织,2 例原发于乳腺组织,3 例原发于食管组织,1 例原发于胆囊,1 例原发于宫颈组织。

肝脏神经内分泌肿瘤的临床表现多为上腹不适、黄疸、右上腹包块、体重下降和腹泻等非特异性症状,主要由于肿瘤本身或压迫邻近脏器所引起,仅少部分患者出现类癌综合征表现,如发作性腹泻、皮肤潮红、高血糖和心律失常等。其原因可能是虽然在细胞水平存在神经内分泌产物,但其数量不足或质量缺陷,通常不能激活靶器官而发挥生物学作用。可分泌激素并导致临床症状的神经内分泌肿瘤为功能性神经内分泌肿瘤,对于功能性神经内分泌肿瘤,在外科干预前应当先治疗内分泌功能紊乱相关症状,如通过减小肿瘤体积或控制低血糖来控制胰岛素瘤低血糖症状,采用两倍剂量 PPI 控制进展期胃肠神经内分泌肿瘤症状。肿瘤切除后酸分泌过多状态可能并未完全恢复正常,也需要长期应用低剂量抑酸治疗。一旦确诊为功能性神经内分泌肿瘤,在治疗干预前后,均需对患者的特异性肿瘤神经内分泌激素进行监测,联合影像学检查,有助于监测肿瘤进展、复发以及患者对治疗的反应等^[8]。本组 35 例患者中 18 例无任何临床症状,其余 17 例患者表现为原发肿瘤症状或非特异性临床症状,如便血、腹痛、腹胀、乏力等,均未合并类癌综合征表现。

原发性肝脏神经内分泌肿瘤的术前诊断较困难,需要与原发性肝癌、血管瘤、转移性肿瘤等相鉴别,病理检查学和免疫组化是确诊的主要方法。该病患者多无肝炎病史,肿瘤标志物如 AFP、CEA 和 CA19-9 等多为阴性,常规检查方式如 B 超、CT 和 MR 等影像学检查均不能确诊肝脏 NET。原发性和继发性肝脏神经内分泌肿瘤影像学表现无明显差异(如图 3、4 所示)。由于原发性肝脏 NET 较为罕见,存在其他部位原发性 NEN 时,多考虑肝脏为继发性转移。由于 CgA、NSE、S-100 蛋白及 Syn 标志物的高度特异性和敏感性,免疫组化分析是诊断肝脏 NET 最准确的方法,其中 CgA 最具特异性。近来有学者提出可用生长抑素受体免疫组化诊断 NET^[9]。胰岛素瘤相关蛋白 1(INSM1)可作

为神经内分泌标志物,有助于诊断 NECs,具有较高的敏感性和特异性^[10,11]。本组患者中免疫组化 CgA 阳性率为 77.1%(27/35),Syn 阳性率为 94.3%(33/35),血清 AFP 阳性率仅 11.4%(4/35),NSE 阳性率为 91.4%(32/35),提示应联合多项标志物的检测,有助于明确此类患者诊断。但有指南并不推荐在胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic NET, pNET)治疗中常规检测非特异性肿瘤标志物如 CgA、胰抑制素(PcSt)等,因其结果对调整治疗方案的作用不大^[8]。

Ki-67 是反映细胞增殖能力的标志,Ki-67 表达率高的患者普遍生存期较短。2019 年世界卫生组织消化系统肿瘤分级综合了 Ki-67 增殖指数和有丝分裂计数对肿瘤进行分类。有学者同时对 103 例患者的原发灶和转移灶进行 Ki-67 免疫组化测定,发现有 1/3 的患者原发灶与转移灶的 Ki-67 增殖指数不相同,24% 的患者中转移灶 Ki-67 更高,而 10% 的患者中原发灶 Ki-67 更高。原发病灶为 G1 而转移灶为 G2 的患者预后与原发灶为 G2 的患者相似。当转移灶的分级增高时,患者的无病生存率(PFS)和总体生存率(OS)均显著降低。同时测定原发灶和转移灶的分级对患者预后评估有较大意义,可指导临床治疗^[12]。

肝脏 NEN 在 CT 上常表现为肝脏内多发不均匀低密度影,内常有坏死液化区,肿瘤广泛出血坏死时可形成巨大囊实性肿块;动态增强扫描早期肿瘤为不均匀增强,扫描后期肿瘤逐步转变为等密度或低密度,常难以与血管瘤鉴别。肝脏 NEN 在 MR 上,T1WI 表现为边界清楚的不均匀低信号,T2WI 表现为等高信号,中心可见规则高信号区,弥散加权成像呈不均匀高信号,动态增强表现为病灶边缘厚壁强化及结节状强化,较大病灶中心可见低信号无强化区。目前在影像学上尚难区分 NET 和 NEC,若 MR 显示血管侵犯及淋巴结肿大或坏死征象,则倾向于 NEC 诊断^[13,14]。肿瘤分级越高,包膜完整性越差,肿瘤表观扩散系数(ADC)值下降^[15]。本组患者的影像学表现绝大多数呈多发性(26/35),部分表现为巨块型或弥漫型(2/35),可能与诊断时病期较晚有关。本组有 4 例患者曾行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查,在 PET 上表现为肝脏低密度结节影伴代谢活性增高,FDG 摄取仅相对略高于周围肝实质,而囊性区在 PET 上无 FDG 摄取,病灶分隔 FDG 摄取亦增高不明显。因此,PET 的优势在于了解全身肿瘤情况及肿瘤的

代谢活性,但对于囊性病灶的诊断价值有限。另 3 例患者曾行 ECT 检查,有助于了解骨转移情况。

许多研究表明,68Ga-DOTATOC/DOTATATE-PET/CT(SSTR-PET)成像比生长抑素受体闪烁显像(SRS 或 OctreoScan)具有更高的诊断精确性^[16,17]。Binnebeek 等^[18]研究了 53 例转移性 NETs(8 pNETs)患者,结果显示 PET/CT 的灵敏度为 99.9%(95%CI:99.3~100.0),而单光子发射计算机断层成像术灵敏度仅有 60%(SPECT;95%CI:48.5~70.2);肝脏和骨转移往往只有 PET/CT 可以检测出来。另一项研究^[17]报道 68Ga-DOTATATE 成像灵敏度为 96%(95%CI:86%~100%),SRS-SPECT 成像灵敏度为 72%(95%CI:58%~84%),111In-pentetreide SPECT/CT 灵敏度为 83%(95%CI:64%~94%)。这些研究表明,功能成像中 SSTR 真正阴性的 pNET 很少(<5%),若 SRS-SPECT 结果阴性,应通过 SSTR-PET 成像证实。通常来讲,68Ga-DOTATOC/DOTATATE 摄取与分级成反比^[16,18]。SSTR PET 检查阴性时应考虑行病理学检查排除 G3 或其他诊断不明确的形态学表现。

外科手术切除是治疗 NET G1 和 G2 原发病灶的首选方法,术前评估应包括肿瘤大小、非特异性症状、内分泌功能、原发灶位置及局部侵袭情况等。肝叶切除术是治疗肝脏 NEN 最有效的治疗方式,部分病例经手术可完全治愈,预后良好。肝部分切除术也可用于治疗转移性肝脏神经内分泌肿瘤,可减轻转移性神经内分泌肿瘤患者的肿瘤负担,从而提高患者的生活质量和生存期,但总体预后仍取决于原发肿瘤恶性程度^[19],原发肿瘤治疗同样重要^[20]。对于无症状的转移性胰腺神经内分泌肿瘤,特别是体积较小的,可每 3~4 个月进行随访,无需进行特殊治疗^[8]。Huang 等^[21]报道 11 例肝脏原发性 NEN 患者,接受手术切除后 1 年生存率为 100%,1 年复发率为 45.5%,无病生存最长高达 98 个月。本组患者中,乳腺原发 NEN,肝脏转移后行肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗 8 次,生存时间超过 3 年。肝移植可作为部分原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者的选择^[22]。1 例患者肝移植术后生存 10 年之久^[23]。分化良好的 NET(Ki-67<10%),年龄<55 岁,无肝外病变,移植前切除原发肿瘤,肝移植前至少 6 个月病情稳定,肝受累<50%,符合以上等条件的患者也可从肝移植中获益^[24-27]。由于神经内分泌肿瘤富血管且对缺血敏感,对于不能切除的肝脏

NEN, TACE 有一定疗效^[13]。本组 1 例胰腺中等级别神经内分泌肿瘤伴肝、脾、结肠多发转移患者,术后 2 年复发,再次行胰腺断端肿瘤切除+肝转移瘤切除术,4 月后肝脏出现复发灶,行 2 次 TACE 治疗,病情较稳定,生存期超过 5 年,提示 TACE 治疗具有一定疗效。

有报道,NET(G1 和 G2)组平均生存期明显高于 NEC 组(分别为 63.4 和 17.6 个月)^[3]。本组绝大多数患者确诊时肝脏肿瘤负荷较大,原发肿瘤出现多处转移,且恶性程度较高,因此总体生存期较短。转移性肝脏 NEN 预后较差,治疗困难,近年来生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)奥曲肽^[28]、蛋白酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)舒尼替尼^[29,30]及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mam-malian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司^[31]在部分胰腺和胃肠神经内分泌肿瘤(G1、G2)中取得较好疗效,推荐使用生长抑素类似物作为进展期 pNETs 延缓疾病进展的一线方案,奥曲肽和兰瑞肽具有相同的作用机制,均通过结合生长抑素受体 2 和 5 发挥作用^[32],但对肝脏 NET 的疗效有待进一步研究证实。近年来 PD1/PD-L1 抑制剂已被用于治疗某些肿瘤,有学者提出 1%~8% GEP-NETs 中 PD1/PD-L1 表达阳性,并与肿瘤进展相关($P<0.01$),可尝试使用 PD1/PD-L1 抑制剂进行治疗^[33]。对于本组 1 例胰十二指肠神经内分泌癌并肝、腹膜转移患者曾短期口服舒尼替尼治疗,但患者也曾行 EP 方案, CAPTEM, GT 方案等方案治疗,难以评价该药的疗效。EP 方案是小细胞肺癌的标准化疗方案,同时该方案也常用于肺外低分化神经内分泌癌。本研究观察到 9 例患者曾接受 EP 方案化疗,在接受化疗期间肿瘤均无明显进展,疗效达到部分缓解(partial response, PR),提示 EP 方案对此类患者有一定疗效。

1 例胰十二指肠神经内分泌癌并肝、腹膜转移患者经 EP 方案化疗 6 周期后获得部分缓解,化疗结束后口服舒尼替尼治疗;7 个月出现进展,行 CAPTEM 化疗 2 周期;病情再次出现进展后予 GT 方案结合奥曲肽治疗,生存期 11 个月,提示化疗、分子靶向药物、生长抑素类似物对肝脏 NEC 有一定疗效,而综合运用多种治疗方案可明显延长患者生存期。对于胰腺神经内分泌肿瘤复杂肝转移,即转移灶位于单叶,伴有对侧肝叶卫星病灶或两叶弥漫性转移的,适合在全身治疗的基础上联合肝脏局部治疗,如肝动脉栓塞术(trans-arterial

embolization, TAE)、TACE 或放射性微球栓塞术(trans-arterial radioembolization, TARE)等^[34]。以上三者均属于动脉内治疗(intra-arterial therapy, IAT)的范畴,Ohio 州立大学及 Louisville 大学两大医学中心^[35]共选取了 2000~2018 年 248 例神经内分泌肿瘤肝转移(neuroendocrine liver metastases, NELM)患者,比较 TACE 与 TARE 的优劣,结果显示 TACE 和联合 γ -90 的 TARE 治疗不可切除的 NELM 患者耐受良好,并发症无明显差异,均安全有效。接受 TARE 治疗的患者住院时间更短,但 TACE 治疗能有效改善短期 DCR,两者的长期预后具有可比性,TACE 和 TARE 都是 NELM 可接受的 IAT 治疗方式。

高表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTTR)的 NEN,SSA 是一线治疗的选择,特别对于体积较小、侵袭性较低的肿瘤。并且,非常有必要使用 SSA 控制少见的内分泌紊乱症状,如血管活性肠肽、胰高血糖素分泌过多。生长抑素类似物可改善 50% 患者的低血糖症状,但过量用药又可导致低血糖症状,所以应仅在 SSTTR 阳性的肿瘤患者中应用。临床经验表明 SSA 可以改善 pNETs 的激素分泌症状,尤其在血管活性肠肽瘤(VIPomas)中,奥曲肽已被 FDA 批准用于具有腹泻症状的 VIPomas 中^[36]。一项包括了 191 例胰腺十二指肠 NET 的大型单中心回顾性研究分析显示 SSA 可以改善全身症状^[37]。虽然缺乏在 pNETs 中使用 SSA 控制症状的前瞻性研究证据,但仍推荐在 pNETs 一线治疗中使用 SSA^[8]。高表达 SSTTR 的 NEN 还可采用多肽-受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT),以 90Y 或 177Lu 等放射性核素标记 SSA,然后通过结合其受体被肿瘤细胞内吞,进入细胞的核素再释放射线杀伤肿瘤细胞。研究表明 PRRT 对转移性 NET 具有良好疗效,客观反应率可达 30%~55%^[38,39]。

由于缺乏前瞻性随机临床试验(RCTs)的数据,尚无支持 NET G1/G2 辅助治疗的证据。有研究报道依维莫司可改善胰岛素分泌过多导致的临床症状,并可抑制细胞生长^[40~42]。北美胰腺神经内分泌肿瘤随访及内科治疗指南推荐对于体积较大、侵袭性较强的肿瘤和临床进展的 G3 pNETs,可选择卡培他滨和替莫唑胺作为一线治疗方案。细胞毒药物化疗是新近诊断肺外 NEC 患者的标准治疗。虽然小细胞肺癌和肺外 NEC 实际上是不同的疾病,但由于两者在组织学上的相似性,既往肺

外 NEC 治疗方案的选择多基于小细胞肺癌相关研究的证据。除小细胞肺癌相关研究外,还有一些小规模的前瞻性和回顾性研究将顺铂或卡铂联合依托泊苷作为一线治疗的方案^[43,44]。推荐铂类和依托泊苷作为一线治疗方案,也可使用伊替立康替代依托泊苷^[45,46]。以替莫唑胺为主的化疗方案应在 G3 NETs 中使用,也可用于胰腺原发神经内分泌瘤的二线治疗。但事实上,在整个治疗过程中,许多患者都已接受多种药物的治疗,难以具体评价各种药物的疗效。

综上所述,NEN 是一种高度异质性肿瘤,临床表现多无特异性,大多无肝炎病史,免疫组化指标如 CgA、Syn 等具有高度特异性和敏感性,病理学检查是确诊本病的主要依据,Ki-67 可提示预后,影像学检查具有一定的特征性,诊断时应注意其他部位如消化道、肺来源的原发肿瘤,多数患者最终出现肝转移。手术切除是早期患者的首选治疗方式,对于 SSTTR 阳性的 NEN 可采用 SSA 治疗,对于 SSTTR 阴性或 SSA 治疗失败的 NEN,可选择 TKI、mTOR 抑制剂和 PRRT 等全身系统性治疗,TAE、TACE 和 TARE 等对于不能手术的患者也有一定价值,化疗对晚期或转移性肝脏 NEC 具有一定疗效,但疗效维持时间较短。综合治疗可延长晚期肝脏 NEN 患者的生存期。未来将探讨更敏感便捷的方法用于早期诊断,深入了解此类肿瘤的生物行为有利于找到更加有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Gravante G, De Liguori Carino N, Overton J, et al. Primary carcinoids of the liver: a review of symptoms, diagnosis and treatments [J]. Dig Surg, 2008, 25(5): 364-368.
- [2] Qiu MJ, Chen YB, Bi NR, et al. Comparative clinical analysis of gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas with liver metastasis and primary hepatic neuroendocrine carcinomas [J]. Dis Markers, 2018, 2018: 9191639.
- [3] Wang LM, An SL, Wu JX. Diagnosis and therapy of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 10 cases [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6): 2541-2546.
- [4] Deluzio MR, Barbieri AL, Israel G, et al. Two cases of primary hepatic neuroendocrine tumors and a review of the current literature [J]. Ann Hepatol, 2017, 16(4): 621-629.
- [5] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [6] 陈祖德,向波. 小儿原发性肝脏神经内分泌瘤 1 例[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, (2): 173-173.

- [7] 王锋,秦叔逵,华海清,等.原发性肝脏神经内分泌瘤伴脑、骨转移 1 例[J].临床肿瘤学杂志,2015, 20(1): 91-93.
- [8] Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The north american neuroendocrine tumor society consensus guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Pancreas*, 2020, 49(7): 863-881.
- [9] Kasajima A, Papotti M, Ito W, et al. High interlaboratory and interobserver agreement of somatostatin receptor immunohistochemical determination and correlation with response to somatostatin analogs [J]. *Hum Pathol*, 2018, 72: 144-152.
- [10] Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, et al. INSM1: A novel immunohistochemical and molecular marker for neuroendocrine and neuroepithelial neoplasms [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(4): 579-591.
- [11] Kim D, Viswanathan K, Goyal A, et al. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a robust marker for identifying and grading pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Cancer Cytopathol*, 2020, 128(4): 269-277.
- [12] Keck KJ, Choi A, Maxwell JE, et al. Increased grade in neuroendocrine tumor metastases negatively impacts survival [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(8): 2206-2212.
- [13] 李小帅,张孟超,曲阳春,等.肝脏原发性神经内分泌肿瘤影像学诊断与肝动脉化学治疗栓塞术治疗 6 例分析[J].中华肝脏病杂志,2018, 26(4): 294-297.
- [14] 盛若凡,解艳红,纪元,等.肝脏神经内分泌肿瘤的磁共振成像特征及分级诊断[J].中华肝胆外科杂志,2015, 21(4): 233-238.
- [15] Wang LX, Liu K, Lin GW, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumors: comparing CT and MRI features with pathology [J]. *Cancer Imaging*, 2015, 15: 13-13.
- [16] Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 66-74.
- [17] Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(5): 708-714.
- [18] Van BS, Vanbilloen B, Baete K, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(3): 900-909.
- [19] Kinney MAO, Nagorney DM, Clark DF, et al. Partial hepatic resections for metastatic neuroendocrine tumors: perioperative outcomes [J]. *J Clin Anesth*, 2018, 51: 93-96.
- [20] Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Surgery*, 2019, 165(3): 644-651.
- [21] Huang YQ, Xu F, Yang JM, et al. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 11 cases [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(1): 44-48.
- [22] de Liguori Carino N, Manzia TM, Tariciotti L, et al. Liver transplantation in primary hepatic carcinoid tumor: case report and literature review [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(4): 1386-1389.
- [23] Alekseev D, Goralczyk A, Lorf T, et al. Ten years survival with excellent outcome after living donor liver transplantation from 70 years old donor for primary hepatic neuroendocrine carcinoma: Case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3(1): 34-36.
- [24] Sposito C, Droz Dit Busset M, Citterio D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: Pros and cons [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(4): 473-483.
- [25] Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(10): 2892-2902.
- [26] Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7): 2398-2405.
- [27] Alagusundaramoorthy SS, Gedaly R. Role of surgery and transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumor [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14348-14358.
- [28] Rinke A, Muller HH, 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.
- [29] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 501-513.
- [30] Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 339-343.
- [31] Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 968-977.
- [32] Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(2): 169-188.
- [33] Sampedro-nunez M, Serrano-somavilla A, Adrados M, et al. Analysis of expression of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint system and its prognostic impact in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17812.
- [34] 王于,陈洁.胰腺神经内分泌肿瘤复杂肝转移的介入及药物治疗策略[J].协和医学杂志,2020, 11(4): 389-394.
- [35] Egger ME, Armstrong E, Martin RC 2ND, et al. Transarterial chemoembolization vs radioembolization for neuroendocrine

(下转第 170 页)