

胰腺神经内分泌肿瘤复杂肝转移的介入及药物治疗策略

王 于¹, 陈 洁²

中山大学附属第一医院 ¹ 肿瘤介入科 ² 消化内科, 广州 510080

通信作者: 陈 洁 电话: 020-87338191, E-mail: chen0jie@hotmail.com

【摘要】胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN)初诊时已有60%以上患者出现远处转移,最常见转移部位是肝脏,其中65.5%肝转移无法手术切除,严重影响预后。pNEN复杂肝转移的治疗基础是全身用药,包括生长抑素类似物、靶向药物及化疗,可抗激素分泌和抗增殖,但其总体客观反应率(objective response ratio, ORR)并不高。经肝动脉途径介入治疗可安全、快速降低肝肿瘤负荷和激素分泌,显著提高ORR,其治疗方式包括肝动脉栓塞术(trans-arterial embolization, TAE)、肝动脉灌注化疗栓塞术(trans-arterial chemoembolization, TACE)和放射性微球栓塞术,三者疗效上并无显著差异。但TAE的ORR相对较高,且无TACE的化疗副作用,应用较广泛。多肽-受体介导的放射性核素治疗对高表达生长抑素受体、肝转移瘤负荷小的低级别肿瘤疗效颇佳,但亦需注意其骨髓抑制及放射性肾损伤等并发症。pNEN复杂肝转移需采取多种手段综合治疗,总体策略为先尽可能通过药物和介入治疗减小肝转移瘤负荷,创造条件行胰腺原发病灶切除术。

【关键词】神经内分泌肿瘤;胰腺;肝转移瘤;介入治疗;综合治疗

【中图分类号】 R58 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)04-0389-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.006

The Management Strategies of Interventional Therapy and Drug Therapy of Complicated Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Liver Metastases

WANG Yu¹, CHEN Jie²

¹Department of Interventional Oncology, ²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: CHEN Jie Tel: 86-20-87338191, E-mail: chen0jie@hotmail.com

【Abstract】 Pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) are the most common type of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor. Over 60% of patients were detected with distant metastases after the initial diagnosis. Liver is the most common metastatic site, 65.5% of liver metastases are unresectable. The basic treatment strategy is system therapy, mainly including somatostatin analogues, target therapy, and chemotherapy with the effect of anti-hormone secretion and anti-proliferation. But the objective response ratio (ORR) of system therapy is mild. Hepatic artery direct therapies, including trans-arterial embolization (TAE), trans-arterial chemoembolization (TACE), and trans-arterial radioembolization (TARE) can reduce the hepatic tumor burden fast and safely. The ORR can be improved too. There is no significant difference in the efficacy of the three methods. TAE has the highest ORR among the three methods but no side effect of chemotherapy of TACE,

so that it is widely used in clinical practice. The outcome of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) was proved to be satisfactory in the low-grade or intermediate grade pNENs that expressed high levels of somatostatin receptor or had a moderately metastatic hepatic tumor burden. The severe complications from PRRT are myelo-suppression and radiation nephrotoxicity. The combined therapy should be applied to the treatment of complicated pNENs with liver metastases. The general strategies are reducing the hepatic tumor burden as soon as possible by firstly applying system drugs and interventional therapy, and then the primary tumor should be resected in elective surgery.

【Key words】 neuroendocrine neoplasm; pancreas; liver metastases; interventional therapy; system therapy

Med J PUMCH, 2020,11(4):389-394

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是来源于神经内分泌细胞的一类相对罕见的高度异质性肿瘤,可发生于身体每个器官,常见于肺、胃肠道及胰腺^[1-3]。随着对 NEN 认识的深入和检测手段的进步,近 40 年来 NEN 发病率增长了 6.4 倍,已达到 6.98/10 万人^[1]。2019 年世界卫生组织第 5 版病理分类系统根据肿瘤细胞的 Ki-67 增殖指数及核分裂像将 NEN 分为分化好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET)、分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤 (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN),并将 NET 细分为 G1、G2 及 G3 3 个级别^[4]。胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic NEN, pNEN) 主要来源于胰岛^[5],是国内消化系统 NEN 的最好发类型^[6]。50% 以上 pNEN 患者确诊时已是晚期并出现远处转移^[7-8]。一旦出现远处转移,其中位总生存期 (overall survival, OS) 即从 100 个月下降至 17 个月^[7,9]。最常见的转移部位是肝脏,28.3%~77% 的 pNEN 患者可出现肝转移^[8]。

pNEN 以 pNET 为主, pNEC 较少见。pNET 肝转移是治疗的热点和难点。其根据转移灶侵犯范围分为 3 种类型: I 型, 约占 20%~25%, 转移为单发病灶或病灶局限于相邻两个肝段; II 型, 约占 10%~15%, 转移灶多位于单叶, 同时伴有对侧肝叶卫星病灶; III 型, 约占 60%~70%, 为两叶弥漫性转移^[8]。本文定义 II、III 型中无法手术切除者为复杂肝转移, 此类患者适合在全身治疗的基础上联合肝脏局部治疗如经肝动脉途径介入治疗^[8,10]。

生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA)、多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) (如舒尼替尼)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mam-malian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂 (如依维莫司) 均有减轻肿瘤激素分泌和抗肿瘤增殖的作用^[9], 可延长转移性 pNET 患者的无进展生存期

(progression-free survival, PFS)^[11]。替莫唑胺为主的联合化疗方案多用于 G3 级 pNET 治疗^[12]。分化差的 pNEC 则主要采用依托泊苷联合铂类的化疗方案^[13]。

对于远处转移相对局限于肝脏且肿瘤负荷也集中于肝脏的分化好的 pNET, 肝脏局部治疗需依据肿瘤级别和肝转移瘤解剖分型来选择。I 型和 II 型转移可行外科切除或消融等局部治疗, 但更常见的复杂肝转移可考虑行经肝动脉途径介入治疗。本文对 pNEN 复杂肝转移的介入及药物治疗策略进行总结和展望, 以期为临床诊疗提供借鉴。

1 介入治疗

1.1 经肝动脉途径介入治疗

pNET 复杂肝转移由于其肝脏两叶弥漫分布转移瘤, 使得外科手术切除和局部消融效果甚微。此外梅奥诊所的一项研究表明, 术前影像学检查只能发现近 50% 的肝转移病灶, 术前低检出率是外科手术术后高复发率的重要原因^[14]。pNET 肝转移的血供 90% 以上来源于肝动脉, 且为富动脉血供^[15], 故经肝动脉途径介入治疗可通过栓塞肝转移瘤供血动脉, 阻断其大部分血供而最终导致肿瘤缺血坏死。因此, 经肝动脉途径介入治疗可成为此类患者的首选治疗方式。

1.1.1 术式及疗效比较

经肝动脉途径介入治疗包括肝动脉栓塞术 (trans-arterial embolization, TAE)、肝动脉灌注化疗栓塞术 (trans-arterial chemoembolization, TACE) 或放射性微球栓塞术 (trans-arterial radioembolization, TARE) 等。多项回顾性研究报道认为其疗效确切, 客观反应率 (objective response ratio, ORR) 为 33%~82%^[5,16-17], 5 年平均生存率为 11.1%~57%^[16,18], 平均 OS 为 34.9 个月, 中位 PFS 为 16.1~28 个月^[18-19]。

TAE 和 TACE 对于 pNET 肝转移的疗效结果不

一,但尚无随机对照研究比较二者的优劣。TAE 采用单纯栓塞剂,而 TACE 常采用碘化油混悬化疗药物进行栓塞。TACE 术中采用的化疗药物种类繁多,包括多柔比星、顺铂、丝裂霉素、吉西他滨和链脲霉素等,其疗效并不确定,反而可因化疗药物的使用导致较 TAE 更显著的副作用及更差的耐受性^[20]。例如采用链脲霉素的 TACE 在肝动脉内注射时会引起剧烈疼痛,需在静脉麻醉下实施^[16]。有研究推荐 TACE 首选用于前肠来源的 NET 及 G3 级 NET^[13]。TAE 的 ORR 比 TACE 略好,但二者的 OS 和 PFS 无显著性差异。

TARE 所加载的⁹⁰Y 微球栓塞剂具有约 11 mm 直径的活性区域,其经肝动脉途径的治疗过程与 TAE/TACE 无异。接受 TARE 治疗的患者中位 OS 为 28 个月,ORR 约为 63.2%。TARE 治疗后除出现栓塞后综合征等并发症外,更需关注放射性胃炎及十二指肠溃疡等并发症,同时放射性肝炎所引起的远期肝纤维化也限制了其应用^[21]。此外,TARE 的费用远较 TAE/TACE 高昂。有研究表明,TAE、TACE 和 TARE 在疗效方面并无显著差异^[22]。

1.1.2 术中栓塞剂的选择

TAE/TACE 术中所使用的栓塞剂包括空白微球、聚乙烯醇、碘化油和载药微球 (drug-eluting beads, DEB) 等。单纯栓塞剂如空白微球、聚乙烯醇的选择以小粒径为佳,此类固体颗粒因栓塞更加彻底,故较碘化油栓塞效果更可靠。研究表明,直径 $\leq 100\ \mu\text{m}$ 的颗粒可提高肝转移治疗的 ORR,同直径 $>100\ \mu\text{m}$ 的颗粒相比,其并发症发生率并未提高^[23]。有文献报道,单纯采用空白微球的 ORR 优于采用 DEB 者 (47% 比 30%),DEB 可能更适合于肝功能差的患者^[24]。另一项随机 II 期临床试验中,以 100~300 μm 的 DEB 加载 100 mg 多柔比星,虽然 1 个月后 ORR 为 78%,但 54% (7/13) 的患者因胆道损伤出现胆汁瘤,30% 的患者需要引流,这一严重并发症使得该项临床试验提前终止^[25]。故 DEB 在 pNET 肝转移的应用需慎重。TAE、TACE 和 DEB-TACE 均会出现栓塞后综合征等并发症,但总体而言三级以上的严重并发症较少。

1.1.3 简要术程

经肝动脉途径介入治疗主要分为以下两个过程: (1) 插管至腹腔干动脉进行造影,充分了解肝动脉解剖、肿瘤供血及静脉血流情况; (2) 行超选择性插管至肝动脉分支,进一步到达肿瘤供血动脉,避开诸如胆囊动脉等正常血管,行肿瘤栓塞术^[20, 22, 24]。

TARE 需在术前一天行单光子发射计算机断层显像 (single photon emission computed tomography, SPECT),以评估潜在的肝内动脉分流至肺和胃肠道情况。值得注意的是,经肝动脉途径介入治疗可造成肝转移瘤坏死而释放激素,术后可能出现类癌危象等激素相关症状的加重,故介入治疗围手术期应予以短效生长抑素维持治疗,预防激素相关症状或综合征^[16]。

1.2 其他介入治疗

在占比相对较少的 I 型和 II 型 pNET 肝转移中,消融技术可以起到很大作用,局部消融应在全身治疗的基础上尽早进行,以达到根治性消融的目的^[10]。消融治疗可经皮、经腹腔镜甚至与开腹手术同时进行,包括射频、微波和冷冻消融等^[26-27]。目前认为消融治疗指征为肿瘤最大直径 $<5\ \text{cm}$,数目不超过 5 个^[28],但肿瘤最大直径 $<3\ \text{cm}$ 消融治疗的预后最好,消融后 5 年生存率为 57%~84%^[27]。由于术前影像学检查常难以发现全部病灶,故消融治疗后肝内复发率较高,一项研究在中位 73 个月的随访期内观察到 68% 的患者出现肝内复发^[27]。

2 药物治疗

2.1 生长抑素类似物

SSA 可缓解由功能性 NEN 引起的激素相关综合征,同时具有一定的抗肿瘤增殖作用,其可能机制在于结合肿瘤细胞上的生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 导致细胞增殖受抑制,并诱导细胞凋亡^[29];间接作用可能是抑制了循环中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 或胰岛素样生长因子等^[5]。SSA 是表达 SSTR 的 G1/G2 级 (特别是 Ki-67 $<10\%$ 者) pNET 的首选治疗药物,主要结合 SSTR2,并与 SSTR5 中度结合。PROMID 研究表明,长效奥曲肽可显著延长转移性中肠 NET 患者的中位 PFS^[30]。随后,CLARINET 研究也证实兰瑞肽水凝胶可显著延长无功能肠道 NET 和 pNET 患者的 PFS^[31]。应用长效 SSA 的副作用包括恶心、腹胀和脂肪泻等,部分患者长期应用会出现胆管炎^[32]。另外值得注意的是,部分胰岛素瘤患者在应用 SSA 时,会因 SSA 抑制了胰高血糖素等升糖激素分泌,进而导致更严重的低血糖发作,故胰岛素瘤患者应用 SSA 需谨慎。

2.2 抗血管生成靶向药物

pNET 具有血供丰富和 VEGF 高表达的特点^[33],使得抗血管生成的靶向药物成为重要药物。最先研发

成功的抗血管生成靶向药物是舒尼替尼,作为靶向 VEGF 受体 1、2 和 3 的多靶点 TKI,能显著延长晚期转移性 pNET 患者 PFS 至 11.4 个月^[13],并可提高 OS 至 38.6~47.5 个月^[34-35]。但因其副作用相对 SSA 较大,故被推荐为不可切除的 SSTR 阳性的 G1/G2 级 pNET 的二线治疗药物,在一线 SSA 治疗后续进展期应用;而对于 SSTR 阴性的患者可作为一线治疗用药^[12],但超过 1/3 的中国患者舒尼替尼需减量使用^[35]。索凡替尼是最近研发成功的 TKI 类靶向新药,在 pNET 的 II 期研究中疾病控制率高达 92%,中位 PFS 为 21.2 个月^[36]。其 III 期临床试验已经完成,结果待公布。另一 TKI 类靶向药物仑伐替尼在 pNET 的 II 期临床研究中,ORR 和 PFS 分别达到 40% 和 15.8 个月,前景值得期待^[4]。

2.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

依维莫司是一种 mTOR 抑制剂,可通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调节细胞生长、增殖、代谢及血管生成,起到抗增殖和促凋亡作用。依维莫司可显著延长转移性 pNET 的 PFS 至 11.0 个月^[11],并将中位 OS 延长至 44.0 个月^[37]。故其被推荐为晚期 pNET 的全身治疗药物,在 SSTR 阴性病例中可作为一线用药,但在 SSTR 阳性病例中则因副作用相对较大而作为二线用药。

2.4 化疗药物

目前 pNEN 采用的化疗方案主要包括以替莫唑胺为基础的联合方案(如 CAPTEM 方案)、链脲霉素为基础的联合方案、铂类为基础的联合方案等。其中替莫唑胺为基础的方案和链脲霉素为基础的方案适用于分化较好、分级高、增殖快、肿瘤负荷大的 pNET,如 G2 和 G3 级 pNET。低级别 pNET 经一线治疗后进展较快,也可考虑采用化疗。前瞻性研究表明,CAPTEM 方案(卡培他滨+替莫唑胺)较替莫唑胺单药显著延长 pNET 患者的 PFS^[12]。低分化 pNEC 患者对于铂类为基础的化疗方案更敏感,EP 方案(顺铂+依托泊苷)更适于分化差的 NEC^[13]。

2.5 多肽-受体介导的放射性核素治疗

多肽-受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)在 NEN 的应用主要是借助肿瘤高表达的 SSTR,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,ORR 可达 30%~55%^[38-39]。PRRT 可作为 SSTR 表达阳性的 NET 经 SSA 或靶向药物治疗失败后的治疗选择^[10]。

但 PRRT 对于低表达 SSTR 的肿瘤、全身肿瘤负荷以肝脏为主且肝肿瘤负荷较大(>50%)、高级别肿瘤或化疗过的患者疗效不佳^[40]。PRRT 副作用为骨髓抑制和放射性肾损伤等。

3 综合治疗策略

转移性 pNET 需联合多种治疗手段进行综合治疗。对于低级别(G1/G2 级)pNET 的复杂性肝转移,首先需经肝动脉途径介入治疗联合全身药物治疗尽可能减瘤,在此基础上,可考虑对胰腺原发病灶进行手术切除,特别是原发病灶较大或原发病灶导致肿瘤压迫出现并发症时。单纯 TAE 疗效较佳,性价比高,ORR 最高。TACE 由于其 ORR 不及 TAE,并有化疗药物相关并发症,临床应用逐渐减少。DEB 在低级别 pNET 肝转移治疗中需谨慎,因其对胆道损伤较大。TARE 作为一项新的治疗手段,在临床已有初步应用。但其费用高昂,并有放射性肝炎导致肝纤维化的可能,故仍需深入研究其有效性及安全性。消融作为局部治疗方式,更适合于病灶数目较少,且直径小于 3 cm 的转移瘤。G3 级 pNET 的介入疗效尚不确定。pNEC 则以全身治疗为主,不推荐局部介入治疗。

不同区域的 pNEN 原发病灶和肝转移的治疗策略有所不同。如胰头区原发病灶手术切除需行胰十二指肠切除术(Whipple 术),术后存在肝内外胆道发生胆管炎的潜在风险。在此基础上经肝动脉途径介入治疗易引起胆道进一步损伤,从而形成胆汁瘤甚至肝脓肿。对于此类患者,在无梗阻性黄疸的情况下,建议先行肝转移瘤介入治疗,尽量减瘤后,再行 Whipple 术切除原发病灶。胰体尾原发病灶则需注意区域性门脉高压问题,如区域性门脉高压严重,患者消化道出血风险较高或已经出现消化道出血,需尽早处理原发病灶。

对于功能性 pNET,强调尽早进行减瘤治疗,包括介入治疗和外科手术治疗,同时采用药物进行全身抗增殖和抗分泌治疗。对于功能性 pNEC 肝转移,因其恶性程度高,生存期短,应采用化疗为主的全身治疗,局部治疗意义不大。

4 小结与展望

不可手术切除的 pNEN 复杂肝转移较常见,SSA 是低级别分化良好、SSTR 阳性的 pNET 肝转移的首

选全身用药。对于 SSTR 阴性或 SSA 治疗失败后的 pNET, 可选择 TKI、mTOR 抑制剂、化疗或 PRRT 等全身系统治疗。一些新型靶向药物、免疫治疗药物目前尚在进行临床试验探索。在全身治疗基础上, 肝脏局部治疗尤为重要。经肝动脉途径介入治疗可快速、有效、安全地减轻肝转移瘤负荷, 以 TAE 的疗效最为确切, 并对于分化良好的 G1/G2 级 pNET 肝转移疗效最佳。G3 级 pNET 和 pNEC 的局部治疗尚待研究。不同的治疗手段, 包括药物治疗、PRRT、外科手术和 TAE 等如何进行合理的联合或者续贯治疗, 以使患者获得最大的临床获益, 是未来值得探索的方向。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 陈野野, 刘洪生, 李单青, 等. 胸腺神经内分泌肿瘤手术治疗及预后因素 [J]. *协和医学杂志*, 2016, 7: 190-194.
- [3] 陈野野, 刘洪生, 李单青. 肺大细胞神经内分泌癌的诊断及治疗 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10: 393-397.
- [4] 张艺璇, 陈洁. 抗血管生成靶向药物在胰腺神经内分泌肿瘤治疗中的应用及研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28: 1042-1047.
- [5] Strosberg J, Cheema A, Kvols L. A Review of Systemic and Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract [J]. *Cancer Control*, 2011, 18: 127-137.
- [6] Fan J, Zhang Y, Shi S, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 71699-71708.
- [7] Halldanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1727-1733.
- [8] 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.
- [9] Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 2963-2970.
- [10] 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.
- [11] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 514-523.
- [12] de Mestier L, Walter T, Brixi H, et al. Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracil-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 108: 343-353.
- [13] Moertel C, Kvols L, O'Connell M, et al. Treatment of Neuroendocrine Carcinomas With Combined Etoposide and Cisplatin. Evidence of Major Therapeutic Activity in the Anaplastic Variants of These Neoplasms [J]. *Cancer*, 1991, 68: 227-232.
- [14] Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think [J]. *Ann Surg*, 2010, 251: 307-310.
- [15] Ronot 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.
- [16] 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.
- [17] 刘一铭, 连帆, 周翔飞, 等. 肝动脉栓塞术联合长效奥曲肽降低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.
- [18] Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases [J]. *Cancer*, 2015, 121: 1172-1186.
- [19] Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases- a systematic review [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21: 299-308.
- [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] Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases [J]. *Ann Surg*, 2010, 251: 910-916.
- [22] Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG, et al. Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade

- metastatic neuroendocrine tumors in a single institution [J]. *Pancreas*, 2014, 43: 219-225.
- [23] 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.
- [24] Makary MS, Kapke J, Yildiz V, et al. Conventional versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1298-1304.
- [25] Bhagat N, Reyes DK, Lin M, 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.
- [26] Goering J, Mahvi D, Niederhuber J, et al. Cryoablation and Liver Resection for Noncolorectal Liver Metastases [J]. *Am J Surg*, 2002, 183: 384-389.
- [27] Kose E, Kahramangil B, Aydin H, et al. Outcomes of laparoscopic tumor ablation for neuroendocrine liver metastases: a 20-year experience [J]. *Surg Endosc*, 2020, 34: 249-256.
- [28] Farley HA, Pommier RF. Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25: 217-225.
- [29] Weckbecker G, Lewis I, Albert R, et al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 999-1017.
- [30] 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: 4656-4663.
- [31] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 224-233.
- [32] Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 858-868.
- [33] Terris B, Scoazec J, Rubbia L, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Digestive Neuroendocrine Tumours [J]. *Histopathology*, 1998, 32: 133-138.
- [34] 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: 339-343.
- [35] Wang Y, Jin K, Tan H, et al. Sunitinib is effective and tolerable in Chinese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter retrospective study in China [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80: 507-516.
- [36] Xu J, Li J, Bai C, et al. Surufatinib in Advanced Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Phase Ib/II Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 3486-3494.
- [37] Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3906-3913.
- [38] Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 925-933.
- [39] Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination ¹⁷⁷Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103: 432-439.
- [40] Campana D, Capurso G, Partelli S, et al. Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40: 1197-1205.

(收稿日期: 2020-05-03)