

## Ultrasound guided microwave ablation in treatment of liver metastases of neuroendocrine tumors

QI Cai, YU Xiao-ling\*, LIANG Ping, CHENG Zhi-gang,  
LIU Fang-yi, HAN Zhi-yu  
(Department of Interventional Ultrasound, Chinese PLA  
General Hospital, Beijing 100853, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the feasibility, safety and efficacy of ultrasound guided microwave (MW) ablation in the treatment of liver metastases of neuroendocrine tumors. **Methods** Six patients (totally 14 nodules) with liver metastases from neuroendocrine tumors were treated with MW ablation under ultrasound guidance. The change of the tumor size, contrasted enhanced image appearances and the associated complications of MW ablation were observed. **Results** The technique effective rate was 92.86% (13/14). One patient had fever, 1 had ache, 1 with tumor adjacent diaphragm had pleural effusion, and the ache induced acute coronary syndrome. One lesion reoccurred 3 months after ablation. The ablation zones of the other 13 lesions were well defined on contrast enhanced imaging, and the lesions gradually shrank with time. **Conclusion** Ultrasound guided MW ablation may be an effective treatment for liver metastases from neuroendocrine tumors.

**[Key words]** Neuroendocrine tumors; Neoplasms metastasis; Microwave ablation; Ultrasonography

## 超声引导微波消融治疗肝脏转移性神经内分泌肿瘤

戚彩, 于晓玲\*, 梁萍, 程志刚, 刘方义, 韩治宇  
(中国人民解放军总医院介入超声科, 北京 100853)

**[摘要]** **目的** 评估微波消融治疗肝脏转移性神经内分泌肿瘤的可行性、安全性及有效性。**方法** 对 6 例(14 个病灶)神经内分泌肿瘤肝脏转移患者行超声引导下微波消融治疗, 观察肿瘤的大小变化、不良反应及并发症。**结果** 技术有效率为 92.86%(13/14)。术后 1 例患者出现发热, 1 例出现疼痛, 1 例病灶靠近膈肌者出现反应性胸腔积液, 因疼痛诱发急性冠状动脉综合征。1 例患者的 1 个病灶于治疗后 3 个月出现局部进展; 另外 13 个病灶微波治疗后在增强影像中均未见强化, 且随着随访时间延长而缩小。**结论** 微波消融对肝脏神经内分泌肿瘤转移病灶是一种安全、有效的非手术治疗手段。

**[关键词]** 神经内分泌肿瘤; 肿瘤转移; 微波消融; 超声检查

**[中图分类号]** R735.7; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2012)06-0423-04

神经内分泌肿瘤较罕见, 为生长缓慢的无痛性肿瘤, 占全部恶性肿瘤不足 1%<sup>[1]</sup>, 多发生于胃、肠及胰

腺, 尤其以胰腺最为常见。与其他恶性肿瘤相比, 神经内分泌肿瘤恶性程度低, 进展缓慢, 但多数患者初诊时已发生肝转移。根据肿瘤分泌物是否引起典型临床症状, 可将其分为功能性肿瘤和无功能性肿瘤。手术是治疗神经内分泌肿瘤的常用方法, 但仅有 10% 的患者可接受手术治疗<sup>[2]</sup>。近年来, 影像学引导下的肿瘤消融成为临床治疗肿瘤的重要微创手段之一。射频消

**[作者简介]** 戚彩(1986—), 女, 江苏泰州人, 在读硕士。研究方向: 介入诊断及治疗。E-mail: qicai860908@163.com

**[通讯作者]** 于晓玲, 中国人民解放军总医院介入超声科, 100853。  
E-mail: dyuxl301@yahoo.com.cn

**[收稿日期]** 2011-12-05 **[修回日期]** 2012-01-08

融、激光消融和冷冻消融已成为治疗神经内分泌肿瘤肝转移的方法。微波消融以其热效率高、升温速度快、高温热场较均匀、凝固区坏死彻底以及坏死区边缘锐利等优点,在临床得到越来越广泛的应用,尤其在肝脏原发、继发性肿瘤的治疗中取得了显著成效。本研究对微波消融治疗肝脏转移性神经内分泌肿瘤的有效性 & 安全性进行回顾性分析。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 1 月—2011 年 6 月诊断为神经内分泌肿瘤肝转移,并在我科接受肝脏病灶微波消融治疗患者 6 例(14 个病灶),其中男 4 例,女 2 例,年龄 32~71 岁,平均(50.6±15.0)岁;病灶最大径 1.0~5.9 cm,平均(2.5±1.5)cm(表 1)。所有病例的肝转移灶均发生于原发灶治疗(包括手术、放疗、化疗及经皮肝动脉化疗栓塞)后的 20~47 个月,平均(30.5±10.1)个月。

原发肿瘤部位:胰腺 4 例,肺 1 例,胸腺 1 例。所有原发病灶均为无功能性神经内分泌肿瘤。每例至少有一个病灶经穿刺活检得到病理确诊。

1.2 仪器 采用 KY-2000 型微波消融治疗仪(南京康友微波能应用研究所生产),微波发射频率为

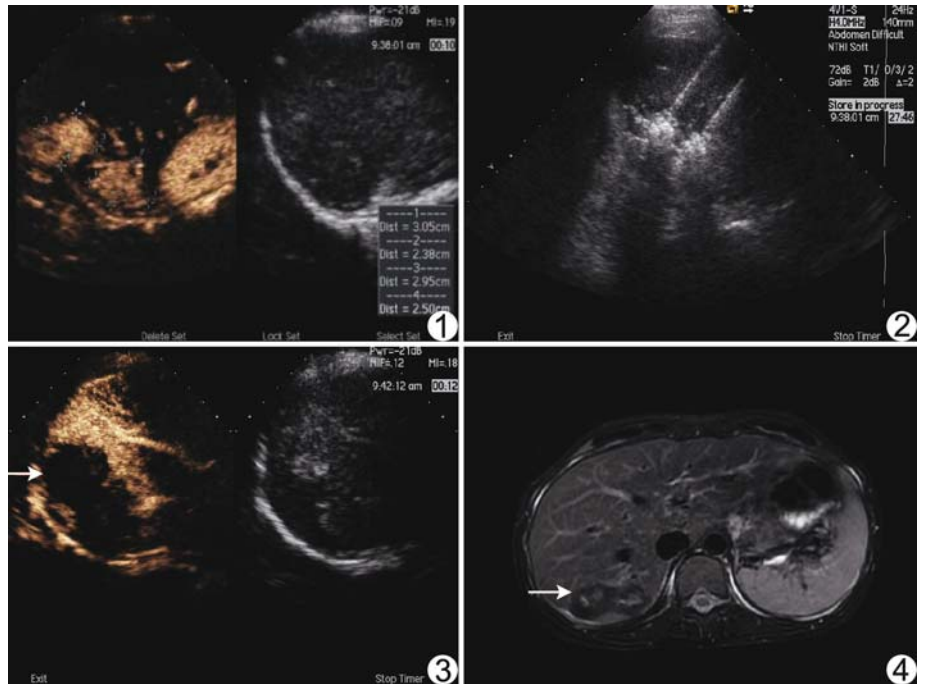


图 1 患者女,32 岁,胰腺神经内分泌癌术后 28 个月,CEUS 发现肝脏动脉期高增强病灶,大小分别为 3.3 cm×2.3 cm、3.1 cm×2.4 cm 图 2 以 2 根微波天线插入肿瘤的预设部位,开始辐射射时可见强回声覆盖针尖 图 3 微波消融后 3 天,CEUS 检查示原高增强区为无灌注(箭),提示肿瘤完全坏死 图 4 消融后 1 个月 MRI 示短 T2 信号,提示肿瘤完全坏死(箭)

2450 MHz,输出功率 10~100 W(连续可调)。微波天线外径 15G,采用硬质缝隙微波发射,且根据针尖距硬质缝隙的距离不同,微波天线分为 T11(针尖距硬质缝隙 1.1 cm)、T7(针尖距硬质缝隙 0.7 cm)、T5(针尖距硬质缝隙 0.5 cm)3 种,均可直接穿刺深部组织。采用内部水冷却系统降低杆温。微波天线外表面经特殊防护处理。微波仪器配备有测温系统,能在消融的同时

表 1 6 例患者的一般资料

患者编号	年龄(岁)	性别	原发灶部位	病理	肝转移病灶数目(个)	最大径(cm)	天线类型	天线数目	消融时间(s)	消融功率(W)	频次	随访时间(月)
1	71	男	胸腺	小细胞神经内分泌癌	3	4.6	T11	2	600	50	2	14
						4.4	T11	2	660	50	1	14
						1.1	T11	1	180	40	1	14
2	63	男	胰腺	恶性胰岛细胞瘤	2	1.8	T11	1	480	50	1	14
						1.4	T11	1	300	50	1	14
3	32	女	胰腺	实性假乳头状瘤	2	3.3	T11	2	1080	50	2	2
						3.1	T11	2	420	50	1	2
4	56	女	胰腺	神经内分泌癌	2	1.7	T5	2	270	40	1	17
						1.3	T5	2	570	40	1	17
5	40	男	肺	神经内分泌癌	3	2.3	T7	2	510	50	1	6
						1.0	T7	1	360	45	1	6
						1.2	T7	1	360	45	1	6
6	42	男	胰腺	恶性胰岛细胞瘤	2	2.4	T11	2	640	50	1	48
						5.9	T11	2	660	50	2	48

实时监测温度。采用 Siemens Sequia 512 超声诊断仪, 2.5~5.0 MHz 变频凸阵探头, 配穿刺引导装置。

**1.3 微波消融治疗方法** 术前患者接受血常规、肝肾功能、凝血功能及内分泌相关功能检查, 签署微波消融治疗知情同意书。首先以二维超声清晰显示肝脏肿瘤, 若二维超声显示不清, 则在 CEUS 辅助引导下对穿刺的皮肤点进行定位(图 1)。常规消毒、铺巾, 2%利多卡因局麻, 进针点尖刀切皮 2 mm, 之后嘱患者呼吸配合, 在超声引导下植入 15G 微波消融针, 并采用 6~12 mg/(kg·h) 异丙酚及氯胺酮 1~2 mg/kg 体质量进行静脉麻醉, 同时给予动态心电图、呼吸和血压监护。选用微波输出功率 45~60 W 进行微波辐射, 根据肿瘤大小和温度变化选择作用时间及作用点数。一般采用针尖距硬质缝隙 1.1 cm 的微波天线进行微波消融(图 2), 但对小于 2 cm 的肿瘤或靠近重要脏器(如胆囊、肠道等)的肿瘤, 采用针尖距硬质缝隙 0.5 cm 的微波消融针, 对邻近重要脏器用 1 根 21G 测温针插入其边缘, 实行保护性测温。对于紧邻肝表面的病灶, 微波消融出针后即刻在肝表面注入长效局麻药(1%盐酸罗哌卡因、2%盐酸利多卡因以 1:1 混合) 5 ml 来减轻术后疼痛。

**1.4 疗效评价及随访** 消融后即刻, 由于受强回声气泡的影响, CEUS 无法准确判断消融边界。于治疗后 3 天行 CEUS 检查, 判断肿瘤灭活情况, 以决定是否进行补充治疗。治疗后 1、3 和 6 个月行 CEUS 及增强 CT 或 MR 检查, 之后每 3~6 个月动态随访。如在随访期间内增强影像发现原治疗病灶区内或周边出现新发病灶, 则视为局部进展。

## 2 结果

**2.1 消融结果** 对所有患者均顺利完成微波消融, 11 个病灶(11/14, 78.57%) 1 次消融(含多点)即达到肿瘤完全灭活, 2 个病灶(2/14, 14.29%) 经 2 次消融达到肿瘤完全灭活。技术有效率(治疗后 1 个月肿瘤在宏观影像上达到完全消融的比率)为 92.86%(13/14)。随访中发现 1 个病灶(1/14, 7.14%) 局部进展。6 例患者中, 2 例在治疗肝脏转移灶前全身未发现其他转移灶, 消融治疗后未再进行化疗; 对其余 4 例患者在消融治疗后均进行系统化疗, 其中 3 例患者发生肝转移的同时伴全身其他部位转移(肾上腺区、腹膜后及髂骨), 1 例患者为肝脏多发转移(病灶数大于 10 个), 仅以微波消融治疗较大病灶。

**2.2 不良反应及并发症** 1 例(1/6, 16.67%) 患者术后出现发热, 发热时间 3 天, 最高体温 38.8℃, 口服退

热药后好转。1 例(1/6, 16.67%) 患者术后进针处出现疼痛, 局部无压痛、反跳痛, 无肌紧张, 采用止痛泵治疗 2 天后好转。1 例老年患者(1/6, 16.67%) 病灶位置邻近膈肌, 且有冠状动脉性心脏病病史, 在接受第 2 次微波治疗中, 因治疗区疼痛诱发急性冠状动脉综合征(急性心肌梗死合并心功能衰竭), 给予低流量吸氧、扩张冠状动脉、利尿、止痛等对症处理, 1 周后病情好转并恢复。该例患者治疗后还出现少量胸腔积液, 未经处理, 5 天后自行吸收。所有病例治疗后均未出现内分泌相关的激素水平的变化。

**2.3 消融后影像检查** 消融后 3 天 CEUS 示 12 个(12/14, 85.71%) 病灶消融区呈无增强表现; 2 个(2/14, 14.29%) 病灶周边动脉期可见结节样增强的残余灶, 遂在该治疗周期内行第 2 次治疗。所有患者随访至 2011 年 7 月 1 日, 随访时间为 2~48 个月(中位随访 14 个月), 其中 1 例患者的 1 个结节在治疗后 3 个月时影像学检查发现局部进展, 但因无合适的进针入路, 遂改行化疗; 另外 13 个病灶在增强影像中均未见强化, 且随着随访时间延长而逐渐缩小(图 3、4)。

## 3 讨论

神经内分泌肿瘤罕见, 晚期常发生肝脏转移, 积极控制肝脏转移病灶能提高患者生活质量、延长生存期。文献<sup>[3]</sup>表明, 若不积极治疗来自神经内分泌肿瘤的肝脏转移灶, 患者的中位生存期仅 40 个月, 5 年生存率低; 而积极治疗肝脏转移灶后, 患者 5 年生存率可达 83%。积极治疗神经内分泌肿瘤肝脏转移灶可减轻与类癌综合征症状相关的激素的释放, 降低肿瘤相关的激素的水平, 减轻肿瘤负荷, 最终达到延长患者生存期的目的。

近年来用于治疗神经内分泌肿瘤肝转移的方法很多, 包括手术切除、TACE、肝移植、射频消融等。手术切除是最常见的治疗方法, 然而, 仅 10%~20% 的患者能够接受手术治疗<sup>[2,4]</sup>。对于不可手术的肝转移患者, 肝移植可作为一种选择。但 Florman 等<sup>[5]</sup>对 150 例患者的单中心研究表明, 采用肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移, 5 年无瘤生存率仅 9.1%, 而操作相关的致死率可达到 28%; 且肝移植对于肝脏转移病灶虽可视作根治性治疗手段, 但不能避免再次转移<sup>[6]</sup>。系统化疗已被用来治疗高增殖的神经内分泌肿瘤, 如胰腺内分泌肿瘤、肺类癌, 但对于低增殖类的肿瘤, 如肠来源肿瘤, 其有效率不足 10%<sup>[7]</sup>。作为姑息性的治疗方法, TACE 常用于治疗富血供病灶, 其并发症相对较多, 包括肝脓肿、胸腔积液、败血症及肠缺血、肝梗死

等。

微波消融术和射频消融术在肝脏肿瘤的治疗中取得了显著成效,已有多篇文献<sup>[8-9]</sup>说明其治疗效果优于激光消融、乙醇注射和乙酸注射等其他微创方法。微波消融治疗原发性肝癌及转移性肝癌的技术有效率超过 90%,且并发症发生率低<sup>[10]</sup>。本研究结果表明,微波消融治疗神经内分泌肿瘤肝转移的技术有效率达到 92.86%(13/14),且在 14 个月的中位随访期中患者全部存活,与手术、TACE、射频消融治疗的疗效相当<sup>[11-14]</sup>。微波消融治疗的良好效果可以归因于其潜在优势<sup>[15]</sup>,尤其与射频消融相比,微波消融能产生较大的消融区,治疗时间短、热效率高,可同时使用多根天线等。与手术、肝移植相比,微波消融为微创治疗,患者痛苦少,费用低,可作为神经内分泌肿瘤肝转移的治疗方法。

本组部分患者治疗后出现腹痛、发热以及胸腔积液等不良反应,但多为自限性,无需特殊处理,一般可自行缓解。患者在微波消融治疗后出现发热,可能由肿瘤坏死组织被机体吸收所造成,一般无需处理。与手术及肝移植相比,术后患者恢复较好,提高了患者的生活质量。本组 1 例高龄冠心病患者治疗中出现急性冠状动脉综合征,考虑可能是手术过程中麻醉药物不能很好地发挥作用、治疗病灶位置近肝被膜、治疗时局部疼痛所诱发。因此,对此类患者,需在实施消融前详细评估患者情况,预测可能风险,尽量减少并发症的发生。

总之,超声引导下微波消融治疗神经内分泌肿瘤肝脏转移灶安全、有效,有望成为治疗此病的重要手段;但肝脏转移性神经内分泌肿瘤患者的病情一般较复杂,且转移灶往往多发,对于数目较多或位置特殊的肝脏转移灶,在微波消融的基础上联合 TACE、放疗、分子靶向治疗等综合治疗可提高疗效,改善预后。本研究的局限性主要在于非随机对照研究,病例数少,随访时间相对短,且未与其他治疗进行对比。

#### [参考文献]

- [1] Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer*, 1994,70(5):939-942.
- [2] Proye C. Natural history of liver metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Place for chemoembolization. *World J Surg*, 2001,25(6):685-688.
- [3] Vogl TJ, Naguib NN, Stefan Z, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: Interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol*, 2009,72(3):517-528.
- [4] Blonski WC, Reddy KR, Shaked A, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*, 2005,11(48):7676-7683.
- [5] Florman S, Toure B, Kim L, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*, 2004,8(2):208-212.
- [6] Bechstein WO, Neuhaus P. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*, 1994,733:507-514.
- [7] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Isidori A, et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours using combination chemotherapy with lomustine and 5-fluorouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002,57(2):169-183.
- [8] Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003,228(1):235-240.
- [9] Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, et al. Image-guided tumor ablation: Proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*, 2003,228(2):335-345.
- [10] Liang P, Dong BW, Yu XL, et al. Evaluation of long-term therapeutic effects of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of liver metastases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006,86(12):806-810.
- [11] Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology*, 2005,225(1):299-307.
- [12] Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*, 2003,197(1):29-37.
- [13] Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. *Cancer*, 2005,104(8):1590-1602.
- [14] Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: Long-term follow-up. *Surgery*, 2010,148(6):1288-1293.
- [15] Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: Principles and applications. *Radiographics*, 2005,25(Suppl 1):S69-S83.