

胰腺神经内分泌肿瘤 MRI 表现在术前分级中的应用价值

陈楠, 林晓珠, 谢环环, 王晴柔, 严福华

【摘要】 目的:探讨胰腺神经内分泌肿瘤(PNENs)MRI 特征在肿瘤术前分级评估中的应用价值。**方法:**将 99 例(共 114 个病灶)术前行 MRI 检查的 PNENs 患者纳入本研究。根据 WHO 2010 年标准对 114 个肿瘤进行病理分级,其中 G1 级 69 个、G2 级 38 个、G3 级 7 个。分析病灶的主要 MRI 特征,包括位置、最大径、边界、强化方式、以及有无囊变、胰管扩张、胰周血管或脏器侵犯和肝转移等。采用 χ^2 检验、Kruskal-Wallis 秩和检验和方差分析等方法对不同病理分级 PNENs 的 MRI 表现进行比较。**结果:**边界不清、囊变、胰周血管或脏器侵犯、胰管扩张、肝转移、低-低型强化(动脉期及门脉期)等特征在高级别尤其是 G3 级 PNENs 中更常见,G1 和 G2 级在强化方式上多表现为持续性高强化。在边界不清楚、最大径 ≥ 3 cm、胰周血管或脏器侵犯、肝转移和低-低型强化方式这 5 项特征中具有任意两个以上特征时,鉴别 G3 级与 G1~G2 级 PNENs 的敏感度和特异度为 100%和 87%。具有边界清楚、最大径 ≤ 2 cm、无胰周血管/脏器侵犯、无肝转移和高-高型强化方式这 5 个特征中的四个及以上特征时,鉴别 G1 级与 G2~G3 级 PNENs 的敏感度及特异度分别为 91%和 49%。**结论:**不同病理分级的 PNENs 的 MRI 特征有一定差异,MRI 检查有助于 PNENs 的术前诊断。

【关键词】 胰腺肿瘤;神经内分泌肿瘤;磁共振成像;病理分级;鉴别诊断

【中图分类号】 R445.2;R735.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)12-1282-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.12.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of magnetic resonance imaging features in the grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms

CHEN Nan, LIN Xiao-zhu, XIE Huan-huan, et al. Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: To explore the application value of MRI features in the grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNENs) before surgery. **Methods:** A total of 99 patients (114 lesions) with PNEN who underwent preoperative MR scan were included from January 1st 2012 to December 30th 2016. All cases were confirmed as PNENs by post-operative pathology. The 114 tumors was graded as G1 (n=69), G2 (n=38) and G3 (n=7) based on the 2010 WHO classification criteria. MR imaging features of the tumors included location, size, boundary, cystic degeneration, enhancement patterns, dilatation of pancreatic duct, invasion of peri-pancreatic vessels or organs and liver metastasis. Statistical analysis methods including χ^2 test, Kruskal-Wallis test, variance analysis, were used to compare the difference of MRI features among the tumors with different grades. **Results:** Ill-defined boundary, cystic degeneration, peri-pancreatic invasion, bile duct dilatation, liver metastasis, hypo-intensity in both arterial and portal phases (named low-low enhancement pattern) were more commonly seen in higher grade of PNENs, especially in G3. When at least two of the five features (ill-defined boundary, size ≥ 3 cm, invasion of vessel or organs, liver metastasis, low-low enhancement pattern) were used as criteria, sensitivity and specificity of differentiating G3 PNENs from G1 and G2 PNENs were 100% and 87% respectively. When at least four of the five criteria (well-defined boundary, size ≤ 2 cm, no invasion of vessel or organs, no liver metastasis, high-high enhancement pattern) were used, sensitivity and specificity of differentiating G1 PNENs from G2 and G3 PNENs were 91% and 49% respectively. Most G1 and G2 PNETs were characterized by persistent enhancement. **Conclusion:** MR imaging fea-

作者单位:200025 上海,交通大学医学院附属瑞金医院放射科(陈楠、王晴柔、严福华),核医学科(林晓珠);310009 杭州,浙江大学附属第二医院放射科(谢环环)

作者简介:陈楠(1993-),女,湖北黄石人,硕士研究生,主要从事腹部疾病 MRI 诊断和研究工作。

通讯作者:林晓珠, E-mail: lxz11357@rjh.com.cn

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201145)

tures vary with different grades of PNENs. MRI examination is helpful for preoperative diagnosis of pancreatic neuroendocrine neoplasms.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Neuroendocrine neoplasms; Magnetic resonance imaging; Pathologic grade; Differential diagnosis

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, PNENs)是一种异质性肿瘤,年发病率低于 1/100000^[1]。然而,近十年来其发病率有升高的趋势^[2]。2010 年 WHO 指南中,依据 Ki67 指数及核分裂数将 PNENs 分为 3 级,所有等级的 PNENs 均为低度恶性肿瘤^[3-4]。肿瘤的分级与其生物学行为、预后及治疗方式的选择密切相关。许多研究表明,级别越高, TNM 分期越高,患者的临床预后越差,术后生存期越短^[5-8]。在手术难度允许的情况下,即使出现局部转移,对于分化良好的 G1 和 G2 PNENs,应首选手术切除治疗,而对于分化较差的 G3,应联合一线化疗方案^[9-10]。然而,准确的病理分级需在病灶切除后才能明确。准确的术前分级评估对确定恰当的治疗方案有重要作用。临床常常采用超声内镜下细针穿刺活检来明确 Ki67 指数,但由于取材的局限性,组织活检与大体标本所得的 Ki67 指数可能会出现差异,尤其是在 G2 PNENs 中^[11-14]。既往有研究表明肿瘤大小及强化方式等影像学特征有助于 PNENs 的术前分级^[15-18],但以往的大部分研究中都是以 CT 检查为基础或者以鉴别 PNENs 的良恶性为研究方向^[19-23]。只有少数研究是以 MRI 为基础,且部分研究中 G3 PNENs 的病例数少,无法进行准确的统计学分析^[24-27]。本研究拟在较大样本量的基础上,分析 PNENs 的常规影像学表现及其对 PNETs 术前分级的临床应用价值,并进一步验证以往研究的结论。

材料与方法

将 2012 年 1 月 1 日—2016 年 12 月 30 日在本院首诊的 100 例 PNENs 患者纳入本研究。患者的临床检查和病例资料均完整,术前均行常规 MRI 检查。所有患者均经手术病理证实,并根据 WHO 2010 年胰腺 PNEN 分类及命名标准进行病理分级(G1、G2、G3)。100 例中男 38 例,女 61 例,年龄 16~70 岁,平均(49±12)岁。共发现和切除 114 个病灶,其中 87 例患者(89%)为单发病灶,9 例有 2 个病灶,3 例有 3 个病灶。

使用 GE Signal HDxt 1.5T(34 例)、Simens Area 1.5T(34 例)或 Philips Ingenia 3.0T(32 例)磁共振扫描仪和腹部相控阵线圈。患者在增强扫描前禁食、禁水 8 h,主要扫描序列和参数如下。平扫及 3 期(动脉期、门脉期、平衡期)动态增强扫描采用脂肪抑制

T₁ WI:TR 181 ms、TE 2.39 ms(3.0T)或 TR 215 ms、TE 2.15 ms(1.5T),层厚 6 mm,矩阵 240×180(3.0T)或 288×224(1.5T);FSE 脂肪抑制 T₂ WI:TR 2750 ms、TE 77.59 ms(3.0T)或 TR 6000 ms、TE 85.01 ms(1.5T),层厚 6 mm,矩阵 296×296(3.0T)或 288×224(1.5T)。增强扫描采用对比剂钆喷酸葡胺,剂量 0.2 mL/kg,注射流率 2 mL/s。

观察分析的主要影像特征:病灶位置,病灶边界(清楚、不清楚),有无囊变,主胰管是否扩张(管径>3.0 mm),胰周血管或脏器有无侵犯,是否发生肝转移,病灶的信号特点(与正常胰腺实质的信号比较,呈现低、中或高信号),强化是否均匀,动脉期、门脉期和平衡期图像上病灶的强化方式(与正常胰腺实质信号相比,表现为低强化、等强化或高强化)。

使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。无序计数资料以频数和百分比表示,采用 Fisher's 精确概率法进行分析;等级资料以频数和百分比表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验进行统计分析;计量资料以均值±标准差的形式表示,采用方差分析或秩和检验;分析各征象的诊断效能,相关指标包括敏感度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)及阴性预测值(negative predictive value, NPV)。

结果

三组患者的基本临床资料及统计分析结果见表 1。三组间患者的性别构成及年龄的差异均无统计学意义($P>0.05$)。对患者的首发临床症状进行分析,将首发症状分为无症状、低血糖症状(包括头晕、乏力和意识障碍等)、腹痛、高血压、血糖升高和其它症状(如黄疸),发现低血糖症状在 G1 组中出现的比例最高(53%),而无临床症状更倾向于在 G2 组(63%)和 G3 组(71%)中出现,三组之间患者首发临床症状构成的差异具有统计学意义($P=0.001$)。根据肿瘤有无功能性进行分类,99 例中有功能者 47 例(47%),包括胰岛素瘤 37 例(79%)、多发性内分泌腺瘤病 1 型 4 例、异位 ACTH 3 例、胰高血糖素瘤 2 例和 VHL 1 例;PNET 的病理分级越高,无功能性肿瘤的组内占比越高,三组之间功能性肿瘤的构成比的差异具有统计学意义($P=0.01$)。PNENs 多位于胰腺的体尾部,其次为头颈部,少数病灶累及多个部位,三组之间病灶位置的差异无统计学意义($P=0.132$)。

三组中肿瘤的基本 MRI 表现及比较见表 2~3。100%的 G1 PNENs 和 87%的 G2 PNENs 的边界显示清晰,而只有 28%的 G3 PNENs 的边界清晰,三组间此征象出现率的差异具有统计学意义($P<0.001$),两两比较差异亦具有统计学意义。随着病理分级的增高,发生囊变的 PNENs 的占比增大(17%、50%和 72%),三组间的差异具有统计学意义($P<0.001$),但 G2 和 G3 组之间的差异无统计学意义($P=0.422$)。与 G3 组(86%)比较,G2(24%)和 G1 组(0)中周围血管或脏器侵犯的出现率较低,三组间的差异有统计学意义($P<0.001$)。三组间近端胰管扩张和肝转移的出现率的差异均具有统计学意义($P<0.001$),2 个征象在 G3 组中更为常见;在 G1 组和 G2 组之间胰管扩张征象出现率的差异无统计学意义($P>0.05$),在 G2 组和 G3 组之间胰管扩张及肝转移征象出现率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

三组肿瘤的信号特点、强化表现及统计分析结果见表 3~4。G3 组中全部病灶、G1 和 G2 组中大部分

病灶在压脂 T₁WI 和 T₂WI 上表现出一致的信号特征,分别呈低信号和高信号;对三组肿瘤在 T₁WI 和 T₂WI 上的信号特点进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。在强化特征上,G1 和 G2 组中肿瘤在动脉期、门脉期及延迟期以高强化为主,G3 组中肿瘤以低强化为主,三组间肿瘤强化特点间的差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 病灶主要征象组间两两比较的 P 值

征象	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3
临床症状	0.013	0.005	0.078
有无功能	0.013	0.043	0.649
边界	0.005	<0.001	0.001
囊变	0.001	0.001	0.422
周围脏器/血管侵犯	<0.001	<0.001	0.003
胰管扩张	0.275	0.015	0.094
肝转移	0.005	<0.001	0.094
动脉期强化	0.678	0.001	0.007
门脉期强化	0.276	<0.001	<0.001
延迟期强化	0.515	0.001	0.001
强化是否均匀	0.003	0.028	0.567

注:以 $P<0.017$ 为差异具有统计学意义。

表 1 3 组患者基本情况的比较

指标	合计 (99 例)	G1 (60 例)	G2 (32 例)	G3 (7 例)	统计量	P 值
性别构成(男/女)	38/61	20/40	15/17	3/4	1.682	0.436
年龄(岁)	49±11	50±12	48±12	53±8	0.671	0.514
临床症状(例)					33.974	0.001
无	47(47%)	23(38%)	19(59%)	5(71%)		
低血糖症状	39(40%)	32(53%)	7(22%)	0		
腹痛	7(7%)	3(5%)	4(13%)	0		
高血压	3(3%)	1(2%)	2(6%)	0		
血糖升高	2(2%)	1(2%)	0	1(14.5%)		
黄疸	1(1)	0(—)	0	1(14.5%)		
功能性 PNEN(例)	47(48%)	36(60%)	10(31%)	1(14%)	10.245	0.010
部位(例)					2.731	0.132
头颈	38(39.4%)	20(33.3%)	15(46.9%)	3(42.9%)		
体尾	49(49.5%)	32(53.3%)	13(37.5%)	4(57.1%)		
多部位	12(12.1%)	8(13.4%)	4(12.5%)	0		

表 2 三组中病灶的基本特征及比较

征象	合计 (N=114)	G1 (N=69)	G2 (N=38)	G3 (N=7)	P 值
边界					<0.001
清楚	104(91.2)	69(100.0)	33(86.8)	2(28.6)	
不清楚	10(8.8)	0	5(13.2)	5(71.4)	
囊变					<0.001
有	36(31.6)	12(17.4)	19(50.0)	5(71.4)	
无	78(68.4)	57(82.6)	19(50.0)	2(28.6)	
周围脏器/血管侵犯					<0.001
有	15(13.2)	0	9(23.7)	6(85.7)	
无	99(86.8)	69(100.0)	29(76.3)	1(14.3)	
胰管扩张					0.019
有	12(10.5)	4(5.8)	5(13.2)	3(42.9)	
无	102(89.5)	65(94.2)	33(86.8)	4(57.1)	
肝转移					<0.001
有	8(7.0)	0	5(13.2)	3(42.9)	
无	106(93.0)	69(100.0)	33(86.8)	4(57.1)	

注:括号内为百分比(%)。

表 4 三组中病灶的信号特征及比较 (个)

信号特征	合计 (N=114)	G1 (N=69)	G2 (N=38)	G3 (N=7)	P 值
T ₁ WI					0.808
低信号	107(93.9)	65(94.2)	35(92.1)	7(100.0)	
等信号	7(6.1)	4(5.8)	3(7.9)	0	
T ₂ WI					0.375
低信号	4(3.5)	3(4.3)	1(2.6)	0	
等信号	18(15.8)	13(18.8)	5(13.2)	0	
高信号	92(80.7)	53(76.8)	32(84.2)	7(100.0)	
动脉期					0.003
低强化	19(17.3)	8(11.8)	6(16.7)	5(83.3)	
等强化	15(13.6)	11(16.2)	4(11.1)	0	
高强化	76(69.1)	49(72.1)	26(72.2)	1(16.7)	
门脉期					<0.001
低强化	12(10.9)	5(7.4)	2(5.6)	5(83.3)	
等强化	23(20.9)	18(26.5)	5(13.9)	0	
高强化	75(68.2)	45(66.2)	29(80.6)	1(16.7)	
延迟期					0.001
低强化	9(8.2)	4(5.9)	1(2.8)	4(66.7)	
等强化	24(21.8)	17(25.0)	6(16.7)	1(16.7)	
高强化	77(70.0)	47(69.1)	29(80.6)	1(16.7)	
强化不均匀	69(62.7)	34(50.0)	29(80.6)	6(100.0)	0.001
两期联合 [#]					0.002
高-高	65(59.1)	40(58.8)	24(66.7)	1(16.7)	
高-等低	11(10.0)	9(13.2)	2(5.6)	0	
等-等高	15(13.6)	11(16.2)	4(11.1)	0	
低-等高	9(8.2)	5(7.4)	4(11.1)	0	
低-低	10(9.1)	3(4.4)	2(5.6)	5(83.3)	

注:括号内为百分比;# 动脉期和门静脉期。

本研究中进一步按病灶在动脉期及门脉期的强化特点进行分型,共分为 5 型:高-高、高-等低、等-等高、低-等高和低-低型,发现 G1 和 G2 组中以高-高型为主(分别占 60%和 67%),而 G3 组中主要表现为低-低型(83%),三组之间强化方式的差异有统计学意义($P=0.002$)。进一步两两比较,G1 和 G2 组间肿瘤在不同期相的强化特点及动-静脉期的强化方式上的差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,本组结果显示,级别越高,病灶越倾向于不均匀强化($P=0.001$)。

不同 MRI 表现对预测 PNENs 分级的诊断效能见表 5~6。不同 MRI 征象鉴别 G3 与 G1~G2 的敏感度均值为 43.1%~85.7%,特异度均值为 71.1%~95.8%。周围血管/脏器侵犯及低-低型强化方式的敏感度及特异度均较高,分别为 85.7%、91.9%和 82.9%、95.5%。并且,不同 MRI 征象鉴别 G3 与 G1~G2 的阴性预测值均很高(均值为 92.0%~99.8%)。不同 MRI 征象鉴别 G1 与 G2~G3 的敏感度及特异度为 58.9%~100.0%,特异度为 18.4%~53.1%。边界清楚、无周围脏器/血管侵犯、无胰管扩张及无肝转移均具有较高的敏感度(90%以上),但特异度最高只有 33.0%。而强化特征及强化方式的敏感度及特异度均较低。

进一步把有诊断意义的 MRI 征象组合在一起作为诊断标准时,诊断敏感度和特异度见表 7~8。符合边界不清楚、胰周血管/脏器侵犯、肝转移、低-低型强化方式这 5 个征象中的任意两个及以上特征时,诊断敏感度及特异度分别达 100%和 87%。不同 MRI 征象组合鉴别 G1 与 G2~G3 敏感度及特异度有所不同,符合边界清楚、直径 $\leq 2\text{cm}$ 、无胰周血管/脏器侵犯、无肝转移及高-高型强化方式这 5 个征象中的任意 4 个或以上时,诊断具有相对较高的敏感度(91%)及特异度(49%)。

讨 论

PNENs 的病理分级与其生物学行为、患者的预后及治疗方式的选择密切相关。既往已有研究表明 MDCT 及 PET-CT 有助于 PNENs 的术前分级^[28-30],

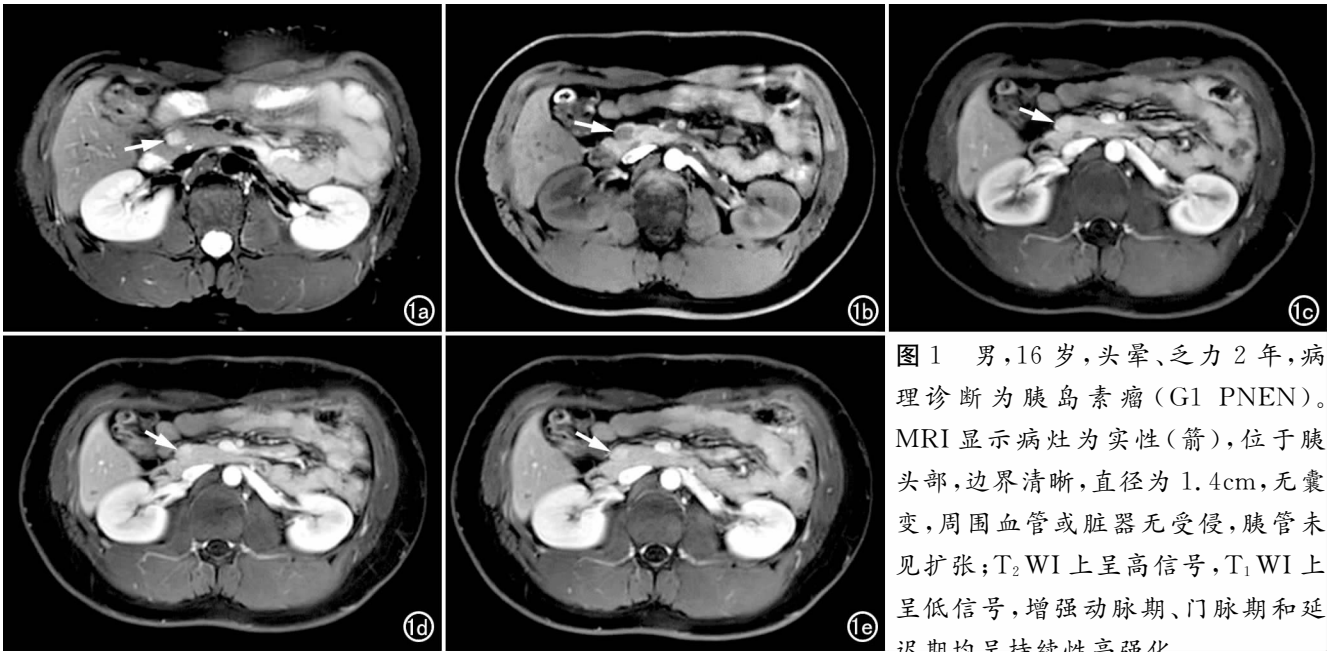


图 1 男,16 岁,头晕、乏力 2 年,病理诊断为胰岛素瘤(G1 PNEN)。MRI 显示病灶为实性(箭),位于胰头部,边界清晰,直径为 1.4cm,无囊变,周围血管或脏器无受侵,胰管未见扩张;T₂WI 上呈高信号,T₁WI 上呈低信号,增强动脉期、门脉期和延迟期均呈持续性高强化。

a) T₂WI; b) T₁WI; c) 动脉期; d) 门脉期; e) 延迟期。

表 5 不同 MRI 征象鉴别 G3 与 G1~G2 的诊断效能

MRI 征象	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
边界不清	71.2(29.0~96.3)	95.8(89.4~98.5)	50.1(18.7~81.3)	98.3(93.2~100.0)
囊变	71.4(29.0~96.3)	71.6(61.4~79.4)	14.4(4.7~30.0)	97.4(91.0~100.0)
周围脏器/血管侵犯	85.7(42.1~99.6)	91.9(84.6~96.1)	40.6(16.3~67.7)	99.2(94.5~100.0)
胰管扩张	43.1(9.9~81.6)	92.2(84.6~96.1)	25.3(5.5~57.2)	96.1(90.1~98.9)
肝转移	43.4(9.9~81.2)	94.8(89.4~98.5)	38.7(8.5~75.5)	92.0(90.6~99.0)
动脉期低或等强化	83.1(35.9~99.6)	72.3(62.5~80.5)	15.9(5.0~31.1)	98.9(92.9~100.0)
门脉期低或等强化	83.4(35.9~100.0)	71.1(61.2~79.6)	14.6(4.8~30.1)	98.7(92.8~100.0)
低-低型强化	82.9(35.9~100.0)	95.5(89.1~98.4)	50.1(18.7~81.3)	99.8(94.6~100.0)

注:括号内为 95%可信区间。

表 6 不同 MRI 征象鉴别 G1 与 G2~G3 的诊断效能

MRI 征象	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
边界清楚	99.8(94.8~100.0)	22.2(11.2~37.1)	65.7(56.4~75.3)	100.0(69.2~100.0)
无囊变	83.1(71.6~90.7)	53.1(37.9~68.3)	73.1(61.8~82.5)	67.2(49.0~81.4)
无周围脏器/血管侵犯	99.8(94.8~100.0)	33.0(20.0~49.0)	70.4(59.6~78.5)	99.7(78.2~100.0)
无胰管扩张	94.2(85.8~98.4)	18.4(8.0~2.1)	64.2(53.6~73.0)	67.2(34.9~90.1)
无肝转移	100.0(94.8~100.0)	18.4(8.0~32.1)	65.4(55.2~74.1)	99.5(63.1~100.0)
动脉期高强化	72.3(59.9~82.3)	36.1(21.6~52.0)	64.9(52.7~75.1)	44.3(27.2~62.1)
门脉期高强化	66.4(53.7~77.2)	29.4(15.7~44.6)	60.2(48.0~71.1)	34.3(19.1~52.2)
高-高型强化方式	58.9(46.2~70.6)	41.2(25.6~56.7)	62.2(48.6~73.3)	38.2(23.8~53.5)

注:括号内为 95%可信区间。

表 7 MRI 征象组合鉴别 G3 与 G1~G2 的诊断效能

征象数	敏感度(%)	特异度(%)
1	100	75
2	100	87
3	57	97
4	43	99
5	14	99

表 8 MRI 征象组合鉴别 G1 与 G2~G3 的诊断效能

征象数	敏感度(%)	特异度(%)
1	100	5
2	100	16
3	100	25
4	91	49
5	43	78

注:MRI 征象包括边界不清楚、直径≥3cm、胰周血管/脏器侵犯、肝转移和动-静脉期呈低-低型强化方式。

亦有少数研究以 MRI 为基础,对 PNENs 的分级进行术前预测和评估^[23-26],然而,由于样本量偏小或者研究方向的选择等问题,这些研究中多将 G1 与 G2 组、或者 G2 与 G3 组合并,从统计的角度来看,这种分组数

注:MRI 征象包括边界清楚、直径≤2cm、无胰周血管/脏器侵犯、无肝转移及动-静脉期呈高-高型强化方式。

据的合并会带来信息的掩盖,从而影响结论的准确性。故本研究在较大样本量的基础上,探讨 PNENs 的常规 MRI 表现与病理分级的关系。总的来说,本组研究结果显示,不同级别的 PNENs 影像学表现有一定差

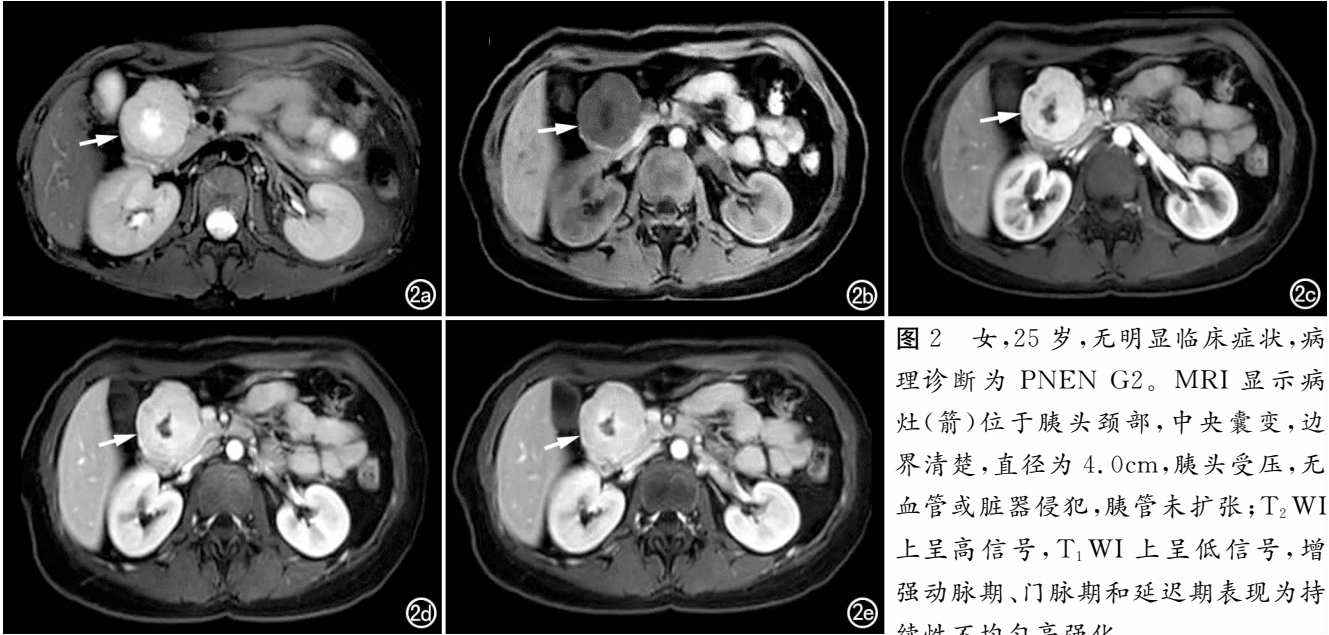


图 2 女,25 岁,无明显临床症状,病理诊断为 PNEN G2。MRI 显示病灶(箭)位于胰头颈部,中央囊变,边界清楚,直径为 4.0cm,胰头受压,无血管或脏器侵犯,胰管未扩张;T₂WI 上呈高信号,T₁WI 上呈低信号,增强动脉期、门脉期和延迟期表现为持续性不均匀高强化。

a) T₂WI; b) T₁WI; c) 增强扫描动脉期; d) 增强扫描门脉期; e) 增强扫描延迟期。

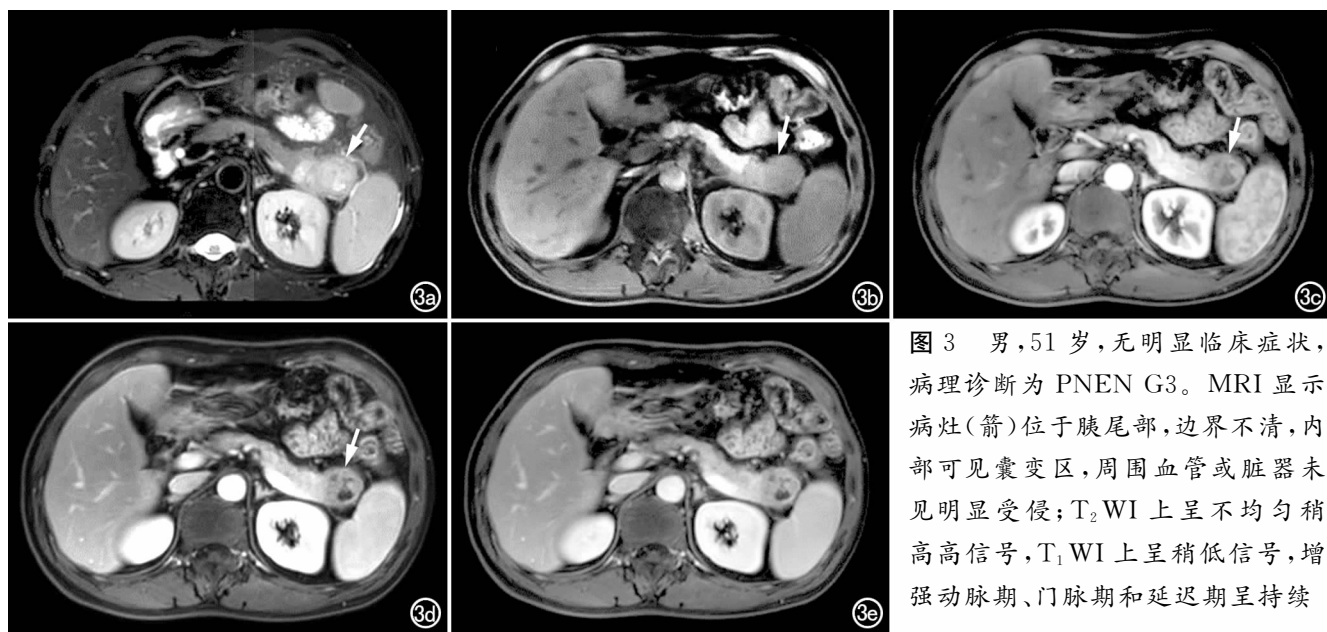


图3 男,51岁,无明显临床症状,病理诊断为 PNEN G3。MRI 显示病灶(箭)位于胰尾部,边界不清,内部可见囊变区,周围血管或脏器未见明显受侵; T_2 WI 上呈不均匀稍高高信号, T_1 WI 上呈稍低信号,增强动脉期、门脉期和延迟期呈持续

性不均匀低强化。a) T_2 WI; b) T_1 WI; c) 动脉期; d) 门脉期; e) 延迟期。

异。边界不清、囊变、低强化、胰周血管或脏器侵犯及肝转移在高级别 PNENs 中更常见,这可能与 PNENs 的病理分级是基于核分裂数及 Ki67 指数有关,因为这两者与病灶增生及恶性程度有关^[25]。G1 和 G2 PNENs 在增强扫描不同期相的强化特点及整体强化方式上表现出高度的一致性。

本研究结果显示,不同病理分级 PNENs 患者的年龄和性别的差异无统计学意义,这与 Lotfalizadeh 等^[27]的研究结果一致。此外,本研究中胰岛素瘤在有功能性 PNENs 中的出现率最高,约占 83%,这与 Okabayashi 等^[31]的研究结果基本一致。大量研究结果显示,无功能者 PNENs 的发病率要明显高于有功能者,占比达 60%~80%^[32]。本研究中无功能 PNENs 患者占 52%,与文献报道基本一致。

本组研究中,在鉴别 G3 与 G1~G2 PNENs 时,边界不清、周围血管/脏器侵犯和低-低型强化方式这 3 个征象的诊断敏感度(71%~86%)和特异度(71%~95%)较高,尽管胰管扩张和肝转移这 2 个征象的诊断敏感度较低,但特异度均达到 90%以上,并且所有征象的阴性预测值均高于 90%。进一步将边界不清、直径 ≥ 3 cm、胰周血管或脏器侵犯、肝转移和增强动静脉期呈低-低型强化方式这 5 个征象进行不同的组合来鉴别 G3 与 G1~G2 PNENs,结果显示随着组合征象数量的增加,诊断敏感度逐渐降低,而特异度逐渐增高(75%~99%)。这说明当出现病灶边界不清、胰管扩张、周围血管或脏器侵犯和肝转移时,肿瘤的分级为 G3 的可能性较大,这与既往的许多研究结果基本一致^[5,23,25]。在鉴别 G1 与 G2~G3 时,边界清

晰、无囊变、周围血管或脏器无明显受侵、无胰管扩张和无转移这 5 个征象的诊断敏感度(83%~100%)和阳性预测值(64%~73%)较高,但特异度较低(18%~53%)。进一步将直径 ≤ 2 cm、无胰周血管/脏器侵犯、无肝转移及增强动静脉期图像上呈高-高型强化方式这 5 个征象进行不同的组合来鉴别 G1 与 G2~G3 时,特异度均较低(5%~78%),说明上述 5 个征象对鉴别 G1 与 G2~G3 的诊断效能较低,这一方面可能是由于 G1 和 G2 PNENs 在这些征象上有所重叠,一方面也可能因为本研究中 G3 PNENs 的例数较少。有研究结果显示胰管扩张在不同分级 PNENs 间的差异无统计学意义^[24,27],但这一结果与本研究结果并不一致,本组研究中发现胰管扩张征象在 G1 与 G3 组间的差异有统计学意义,笔者分析认为,造成上述结论不一致的原因可能是上述研究中 G3 组的病灶数量太少(3 个),也或者因为本研究中 G1 组中病灶多位于胰腺体尾部,而 G3 组中病灶多位于胰腺的头颈部。肝脏为 PNENs 最常发生远处转移的部位^[33],本研究中所有发生远处转移者转移灶均位于肝脏。

肿瘤血供丰富一直是 PNENs 的重要特征。既往有研究发现病灶在 CT 上的强化方式与肿瘤的血管密度有关,动脉期低强化多见于高级别 PNENs 中,肿瘤细胞的分化较差,患者的总生存时间较短^[30,34,35]。本研究中,大部分 G1 和 G2 PNENs 在增强扫描动脉期、门脉期及延迟期图像上表现为显著强化,两组间此征象出现率的差异无统计学意义,而大部分 G3 PNENs 在三期增强扫描图像上呈低强化或中等强化,G3 与 G1~G2 组间肿瘤强化特征的差异具有统计学意义,

而 G1 与 G2~G3 组间此征象出现率的差异统计学意义。上述结果一方面表明 G1 与 G2 PNENs 的强化方式相似,另一方面表明肿瘤在不同期相增强图像上的强化特点有助于高级别 PNENs 的鉴别,这与既往的研究结果相符^[5,24,36]。另外,有研究表明在鉴别 G3 与 G1~G2 PNENs 时,以门脉期强化比(门脉期病灶 CT 值与正常胰腺实质 CT 值的比值)低于 1.1 为阈值,可获得较高的鉴别诊断敏感度、特异度及优势比(分别为 92.3%、80.5%和 49.6%)^[5]。本研究中,动脉期及门脉期的强化特征鉴别 G3 与 G1~G2 PNENs 的敏感度及特异度分别为 83%和 70%;以动脉期联合门脉期的强化方式进行分型,低-低型强化方式的鉴别诊断敏感度及特异度(分别为 83%和 96%)最高,进一步验证了动脉期及门脉期低强化是鉴别 G3 与 G1~G2 PNENs 的重要特征。

本研究亦存在一些不足:第一,本研究属于回顾性研究,仅纳入了已行 MRI 检查及手术切除的患者,可能存在一定的病例选择偏倚;第二,由于 G3 PNENs 的发病率很低,本研究中 G3 组的样本量仍相对较少,因此难以进行有效的多因素回归分析。

综上所述,不同级别的 PNENs 的 MRI 表现有一定差异。病灶边界不清、囊变、胰周血管或脏器侵犯、肝转移及增强扫描呈低强化等征象有助于高级别 PNENs 的诊断。

参考文献:

- [1] Zerbi A, Falconi M, Rindi G, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(6): 1421-1429.
- [2] Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18 (Suppl 1): S1-S16.
- [3] Klimstra D, Modlin I, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems[J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 707-712.
- [4] Klöppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(6): 595-597.
- [5] Kim D, Kim H, Kim K, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5): 1375-1383.
- [6] Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. the large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGENTNE)[J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 98(2): 156-168.
- [7] Halfdanarson T, Rabe K, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward

- improved survival[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(10): 1727-1733.
- [8] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 153-171.
- [9] Ramage J, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)[J]. *Gut*, 2012, 61(1): 6-32.
- [10] Bilimoria K, Tomlinson J, Merkow R, et al. Clinicopathologic features and treatment trends of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 9,821 patients[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(11): 1460-1467; discussion 1467-1469.
- [11] Alexiev B, Darwin P, Goloubeva O, et al. Proliferative rate in endoscopic ultrasound fine-needle aspiration of pancreatic endocrine tumors: correlation with clinical behavior[J]. *Cancer*, 2009, 117(1): 40-45.
- [12] Rebours V, Cordova J, Couvelard A, et al. Can pancreatic neuroendocrine tumour biopsy accurately determine pathological characteristics[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(11): 973-977.
- [13] Weynand B, Borbath I, Bernard V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index[J]. *Cytopathology*, 2014, 25(6): 389-395.
- [14] Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(1): 32-38.
- [15] Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor [J]. *Surgery*, 2011, 150(1): 75-82.
- [16] Manfredi R, Bonatti M, Mantovani W, et al. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behaviour[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(11): 3029-3039.
- [17] Cappelli C, Boggi U, Mazzeo S, et al. Contrast enhancement pattern on multidetector CT predicts malignancy in pancreatic endocrine tumours[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(3): 751-759.
- [18] Koito K, Namieno T, Nagakawa T, et al. Delayed enhancement of islet cell carcinoma on dynamic computed tomography: a sign of its malignancy[J]. *Abdominal imaging*, 22(3): 304-306.
- [19] Takumi K, Fukukura Y, Higashi M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(8): 1436-1443.
- [20] Gallotti A, Johnston R, Bonaffini P, et al. Incidental neuroendocrine tumors of the pancreas: MDCT findings and features of malignancy[J]. *AJR*, 2013, 200(2): 355-362.
- [21] Kim J, Eun H, Kim Y, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(5): 1338-1347.
- [22] 刘黎明,唐艳华,王海屹,等. 多层 CT 对胰腺神经内分泌肿瘤病

- 理分级的可行性[J]. 中华放射学杂志, 2016, (2): 105-109.
- [23] 李冬成, 杨莹, 丁燕萍, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的 CT 诊断[J]. 放射学实践, 2014, 48(12): 1448-1451.
- [24] Kim J, Eun H, Kim Y, et al. Staging accuracy of MR for pancreatic neuroendocrine tumor and imaging findings according to the tumor grade[J]. *Abdominal Imaging*, 2013, 38(5): 1106-1114.
- [25] Wang Y, Chen Z, Yaghmai V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(5): 1071-1079.
- [26] de Robertis R, Cingarlini S, Tinazzi Martini P, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: magnetic resonance imaging features according to grade and stage[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(2): 275-285.
- [27] Lotfalizadeh E, Ronot M, Wagner M, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumour grade with MR imaging features; added value of diffusion-weighted imaging[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(4): 1748-1759.
- [28] Tomimaru Y, Eguchi H, Tatsumi M, et al. Clinical utility of $^{2-18}$ F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in predicting World Health Organization grade in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Surgery*, 2015, 157(2): 269-276.
- [29] Sadowski S, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 588-596.
- [30] Luo Y, Dong Z, Chen J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: correlation between MSCT features and pathological classification[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(11): 2945-2952.
- [31] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6): 829-837.
- [32] Fitzgerald T, Hickner Z, Schmitz M, et al. Changing incidence of pancreatic neoplasms; a 16-year review of statewide tumor registry[J]. *Pancreas*, 2008, 37(2): 134-138.
- [33] Panzuto F, Merola E, Rinzivillo M, et al. Advanced digestive neuroendocrine tumors; metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome[J]. *Pancreas*, 2014, 43(2): 212-218.
- [34] D'assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T_2 -weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2013, 268(2): 390-399.
- [35] Rodallec M, Vilgrain V, Couvelard A, et al. Endocrine pancreatic tumours and helical CT; contrast enhancement is correlated with microvascular density, histoprognostic factors and survival[J]. *Pancreatol*, 2006, 6(1-2): 77-85.
- [36] Kim J, Lee J, Park J, et al. Solid pancreatic lesions; characterization by using timing bolus dynamic contrast-enhanced MR imaging assessment—a preliminary study[J]. *Radiology*, 2013, 266(1): 185-196.

(收稿日期: 2018-02-03 修回日期: 2018-05-20)