

胃肠胰神经内分泌肿瘤的影像学研究进展

王杨迪, 宋晨宇, 石思雅, 李子平, 冯仕庭, 罗宴吉

【摘要】 胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NENs)是起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的罕见恶性肿瘤,临床表现多样。影像学检查是 GEP-NENs 重要的检测、随访手段,并可对疾病进行分期、分级。本文就 GEP-NENs 的影像学研究进展予以综述,重点介绍各种影像学检查方法的优缺点及其最新研究进展。

【关键词】 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像; 超声检查; 核素成像
【中图分类号】 R735; R814.42; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)09-1190-06
DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.09.023 开放科学(资源服务)标识码(OSID):



胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)起源于胃肠道及胰腺的肽能神经元和神经内分泌细胞,是一种少见的恶性肿瘤,表达或不表达神经内分泌标志物和产生多肽激素,临床表现常呈多样性,过去曾被称作类癌。近年来流行病学数据显示,GEP-NENs 的发病率明显上升,据统计 GEP-NENs 发病率约为每年每 10 万人中有 3 例发病^[1],这与疾病检查手段不断丰富和对疾病认识不断更新有关。GEP-NENs 中以胰腺发病率最高,其次为阑尾、直肠、小肠、胃、食管和胆囊^[2]。

临床表现及分类

2017 年 WHO 根据病变有丝分裂计数、Ki-67 标记指数以及是否存在坏死,将 GEP-NENs 分为 G1、G2 及 G3(表 1)。同时,通过 TNM 分期对肿瘤累及范围和对周围血管的侵袭性进行补充。

表 1 2017 WHO GEP-NENs 分级标准^[3]

分级	有丝分裂计数 (10 HPF)	Ki-67 指数 (%)
G1	<2	<3
G2	2~20	3~20
G3	>20	>20

依据 GEP-NENs 是否具有内分泌相关症状,将其分为功能性和非功能性 GEP-NENs。非功能性 GEP-NENs 约占 82%~85%,临床上并不表现出特定的症状,初诊原因通常是肿瘤压迫、转移或侵犯邻近组织脏器而出现临床症状;功能性 GEP-NENs 约占 15%~18%^[4,5],最常见的为胰岛素瘤及胃泌素瘤,通常分别以低血糖、消化性溃疡、腹泻等临床症状就诊,因而初

诊时病灶较小。嗜铬粒蛋白 A(chromograninA, CgA)在正常神经内分泌细胞和 GEP-NENs 的神经内分泌细胞分泌颗粒中表达,在诊断 GEP-NENs 中具有较高的敏感度(约为 94%)^[6]。由于约 80%的 GEP-NENs 为非功能性,这使得 GEP-NENs 的诊断更加困难,因此,术前诊断、分级、分类非常重要。GEP-NENs 的转移和侵袭能力取决于其病理亚型和特征,如分化程度、ki67 指数、有丝分裂率及是否存在坏死。

影像学检查概述及进展

GEP-NENs 具有较高的异质性,使其临床表现及预后差异较大。影像学检查能够整体观察肿瘤解剖、邻近侵犯范围及远处转移情况,对 GEP-NENs 的诊治及预后评估具有重要作用,因此,熟悉 GEP-NENs 的影像学研究进展能够为 GEP-NENs 的诊疗及预后评估提供重要依据。目前 GEP-NENs 的主要影像学检查方法包括 MSCT、MRI、生长抑素受体显像(somatostatin-receptor scintigraphy, SSRS)、正电子发射型计算机断层显像-CT(positron emission tomography-CT, PET-CT)和超声检查(ultrasound, US)。

1. MSCT

由于 MSCT 扫描速度快,组织对比度良好,是 GEP-NENs 首选的检查方法,可明确病灶的位置、范围及对周围组织和脏器的侵犯及远处转移情况,对肿瘤分期和确定诊疗计划具有重要作用。GEP-NENs 及其转移灶通常表现为富血供,静脉团注对比剂后,肿瘤通常于动脉晚期呈明显强化,但也有部分病灶呈低血供转移,在静脉期显示清晰^[7]。一般来说,通过增强 CT 检查大多数十二指肠-胰腺病变可被检出,然而小的胰岛素瘤和十二指肠胃泌素瘤常难以在 CT 上被发现。最近有研究证实,动脉期强化程度与肿瘤的分级呈负相关,在低分化的肿瘤中强化程度较低^[8]。

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院放射科
作者简介:王杨迪(1993-),女,辽宁沈阳人,博士研究生,主要从事影像诊断工作。
通讯作者:罗宴吉, E-mail: luoyj26@mail.sysu.edu.cn

近来相关研究提示胃肠道神经内分泌肿瘤的 CT 表现为肿瘤体积较大(>4.0 cm)、透壁生长浸润、肿瘤同时累及腔内和腔外、囊性改变或坏死、溃疡、肠系膜脂肪浸润、淋巴结增大等征象时,提示病变恶性程度更高^[9]。另有学者研究了 CT 表现与胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neuroendocrineneoplasms, pNENs)的肿瘤特征与遗传信息之间的关系,结果提示以下 CT 特征与端粒选择性延长(alternative lengthening of telomeres, ALT)的表型显著相关:肿瘤分叶状或不规则、肿瘤坏死、血管浸润、胰管扩张、肝转移;而胰管扩张、肝转移、肿瘤直径 ≥ 3 cm 是 ALT 表型的强预测因子^[10]。ALT 阳性 pNENs 患者的 5 年无病生存和 10 年疾病特异性生存期较 ALT 阴性者更短。上述结果表明 CT 征象可提示 GEP-NENs 的恶性程度与预测预后,但 CT 对于淋巴结转移检测的敏感度较低,仅为 60%~70%,这有待于其他检查方式的补充^[11,12]。CT 对于检测原发性小肠肿瘤也很有挑战性:CT 能有效地检测到淋巴结和远处转移,但有研究显示在多达 30% 的病例中,CT 无法发现原发病灶^[13]。但由于肿瘤常伴有明显的周围组织纤维化(纤维性反应),在 CT 检查中发现局部纤维化和肠系膜回缩征象,可能是原发肿瘤定位的间接标志或有力提示。如果小肠原发肿瘤未被发现,最终可考虑使用胶囊内镜进行补充检查,但此方法尚未进行常规应用,因为功能成像在大多数情况下都能有效地检测原发肿瘤。如果使用胶囊内窥镜,必须仔细考虑小肠梗阻的潜在手术风险^[14]。

双能 CT(dual-energy computed tomography, DECT)作为第一代双源 CT 于 2006 年推出,可以通过使用两种不同的 X 射线能谱来提高组织的检出^[15]。DECT 不仅可提供组织器官的解剖结构信息,还可获得虚拟平扫、单能量、碘基物质图及线性或非线性融合图像,为疾病的诊断提供新的方向。单能量成像可以获得更好的图像质量、信噪比及对比噪声比,碘基物质图通过定量碘浓度可准确地反映病变组织对碘对比剂的摄取,提供病变血供情况信息。能谱曲线通过曲线斜率来定量评估人体内不同化学成分的组成。此外,还可利用有效原子序数进行物质检测及鉴别^[16]。相关研究对双能 CT 在胰腺病变的检出进行了分析,在 55 keV 时胰腺病变平均信噪比明显高于常规图像($P=0.0002$),在进行临床诊断时能提供更好的客观图像质量^[17]。有学者研究了 NENs 肝转移与非肝硬化 HCC 的 DECT 表现,提示碘的摄取差异在两者鉴别诊断中具有一定价值,可为临床诊断提供参考^[18]。以上研究表明,DECT 的应用可以提高病灶检出率,同时降低 X 线辐射,同时也为 DECT 在 GEP-NENs 的

研究带来启示,相信 DECT 能在未来诊疗工作中提供更多信息。

2. MRI

典型的 GEP-NENs 通常表现为 T_1 WI 低信号, T_2 WI 高信号,其增强方式与增强 CT 相仿。MRI 以前主要作为 CT 的补充检查,MRI 可检出 CT 难以发现的病变或发现更多转移病灶。尽管相关指南中推荐通过三期增强 CT 扫描来评估肝转移病灶^[19],有研究表明,MRI 对检出较小的肝转移病灶更加敏感,在一项 64 例患者的研究中发现,MRI 检测到的肝转移灶的数量显著高于 CT ($P=0.02$)和生长抑素受体显像($P<0.0001$)^[20],钆塞酸增强 MRI 可优化亚厘米级肝转移的检测,同时,联合扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)对病灶进行检测,其检出率高于单独使用 MRI 序列^[21]。

近年来有研究总结了 MRI 特征与 pNENs 侵袭性的关系,病变 >2 cm、 T_2 WI 呈等或低信号、胰管扩张及 DWI 扩散受限提示 pNENs 具有高侵袭性^[22,23]。对部分胰腺病变,有时可附加磁共振胰胆管成像(Magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查,可更好地评估区域解剖、肿瘤与胰管、主胆管的关系,有助于手术方式的选择。肝胆特异性 MRI 对比剂的应用可以提高肝脏转移瘤的检出率。一项针对 101 个 NENs 肝转移病灶的研究表明,肝胆特异期可以提供更好的病变/肝实质信噪比,更好地显示病灶,肝胆特异期对肝转移瘤病灶的诊断敏感度达 99%,高于 CT 和 PET 检查^[24]。

近年来 DWI 在肿瘤检测中的应用受到广泛关注。Assignies 等^[25]研究表明,DWI 诊断 NENs 肝转移病灶较 T_2 WI 及动态钆增强成像更敏感(敏感度可达 71.0%~71.6%,特异度可达 88.9%~100%)。另外有学者在一项回顾性研究中发现与核素成像相比,全身 DWI-MRI 对 NENs 分期有更高的准确度(分别为 0.91 和 0.86)^[26]。将 DWI 加入常规 MRI 及全身 MRI 检查中,均发现其可以显示更多的转移灶,并导致超过 15% 的患者治疗策略的改变^[27]。相关研究表明,ADC 值与肿瘤病理分级之间存在相关性,恶性程度低的病灶其 ADC 值高于恶性程度高的病灶(平均 ADC 值分别为 $1.48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和 $1.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)^[28,29]。另有学者证实了这一观点,并提出以 ADC 值 $0.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为临界值,鉴别诊断胰腺神经内分泌癌(NEC)与胰腺神经内分泌瘤(G1/G2)的敏感度为 72.3%,特异度为 91.6%^[30]。

尽管现在最常用的诊断与随访方式仍是三期增强 CT 检查,但 MRI 因其较高的组织分辨能力在诊断肝转移灶方面具有独特优势,同时对病变术前分级诊断

亦有一定作用。相信随着 MRI 技术的不断发展,未来在 GEP-NENs 上的应用将会越来越广泛。

3. 超声检查

因肠气干扰,超声主要用于检查较固定的实质脏器,如胰腺、肝脏,且超声检查具有一定的检查者依赖性,对超声医生的临床能力有很高要求。在 6 项包括 153 例患者的腹部超声研究中,超声对 pNENs 病灶的检出率仅为 39% (17%~79%)^[7]。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 是一种新型的超声检查方式,其使用的超声对比剂可以提高病变与脏器背景的对比度,从而提高病灶的检出率及诊断符合率、敏感度及特异度。CEUS 还可明确病灶实性区域,提高病灶穿刺活检的有效率。相关研究对 48 例疑伴有肝转移的 NENs 患者行 CEUS 检查,其对病灶的诊断敏感度大大提高 (达 82%)^[31]。

经内镜超声 (endoscopic ultrasonography, EUS) 是诊断 pNENs 最敏感的方法^[7],且 EUS 结合了腔镜和超声,可鉴别病变是否为胃肠道壁内病变或壁外压迫性病变,此外 EUS 还可判断肿瘤与胰导管及邻近血管的关系,可用于评估手术的可行性及确定手术方式。同时 EUS 可行黏膜病变内镜下活检,对于 GEP-NENs 术前分期有重大意义。在针对 149 例 pNENs 患者的 3 项研究中,EUS 检出 pNENs 的敏感度为 86% (82%~93%),特异度为 92% (86%~95%)^[32-34]。通常情况下,当怀疑患者为胃泌素瘤或胰岛素瘤而其他检查未能发现肿瘤时,应当采用 EUS 仔细观察胰腺和十二指肠。Pais 等^[35]对比了 EUS、常规超声、CT 对 pNENs 的术前识别效果,结果显示经验丰富的超声医师操作 EUS 对肿瘤的定位敏感性最高,因此,尽管 EUS 相对 CT、US 来说为侵袭性检查,仍建议 GEP-NENs 患者 (包括已行其他方式检查出病灶的患者) 行 EUS 检查。近年来有学者将超声弹性技术应用用于 EUS 检查中,其对病灶恶性程度的判断有一定帮助^[36]。术中超声 (intraoperative ultrasound, IOUS) 是一种敏感的检测 GEP-NENs 的方法,仅考虑胰岛素瘤时 IOUS 的平均检出率为 92%,高于 EUS (86%)^[7];但因 IOUS 检查时间过长,且术中检查损伤性较大,目前应用尚不多。

US 具有检查者依赖性,因而优化检查技术至关重要。通过 CEUS 检查,可清晰显示常规超声上未显示或显示模糊的病灶,并提高穿刺活检的有效率。当临床考虑需进行经皮肝转移瘤射频消融术时,推荐术前进行 CEUS 检查。然而,CEUS 不能评估整个肝脏情况,故需其他检查方式如 CT 或 MRI 进行补充。EUS 及 IOUS 为侵入性检查方法,应视患者情况决定是否采用。

4. 核素成像

近年来核素成像发展迅速,本文主要介绍生长抑素受体类似物显像 (somatostatin-receptor scintigraphy, SSRS)、¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) PET/CT、¹⁸F-二羟苯丙氨酸 (dihydroxyphenylalanine, DO-PA) PET/CT 及 5-羟色胺酸 (5-hydroxytryptophan, 5-HTP) PET/CT。

生长抑素受体显像:生长抑素受体 (somatostatin-receptor, SSTR) 广泛分布于人体神经内分泌组织和其他一些脏器中,包括肾上腺、胰腺和前列腺等。生长抑素受体在很多肿瘤中都有表达,在 NENs 表达的类型为原始类型,这也成为了其分子成像的基础^[37]。SSRS 就是将放射性核素标记的生长抑素类似物引入体内,与肿瘤的 SSTR 特异结合而使肿瘤成像,SSRS 被认为是 GEP-NENs 诊断和分期的金标准。

目前,临床常用的 SSTR 靶向药物包括 Gallium-68 DOTA-Tyr3-octreotate (⁶⁸Ga-DOTATATE)、Gallium-68 DOTA NaI3-octreotide (⁶⁸Ga-DOTANOC) 和 gallium-68 DOTA-TyI3-octreotide (⁶⁸Ga-DOTATOC),统称为⁶⁸Ga-DOTA 相关肽,这些放射药物在 SSTR 阳性表达肿瘤的成像中检出率差异微小,它们的差异仅在于对受体亚型的亲和力不同。

⁶⁸Ga-DOTA 相关肽 PET/CT 在检测 GEP-NENs 中具有相当高的敏感度和特异度,Geijer 等^[38]发现,⁶⁸Ga-DOTATATE 检测 GEP-NENs 的敏感度和特异度分别为 0.93 (95% CI: 0.91~0.94) 和 0.96 (95% CI: 0.95~0.98),其 ROC 曲线下面积为 0.976。尤其在对原发灶不明患者的诊断中,⁶⁸Ga-DOTA 相关肽 PET/CT 更具优势。相关研究对 38 例不明原发灶的 NENs 患者进行⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检查,与增强 CT 相比,⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 对原发性肿瘤检测的敏感度提高了 50%,准确度提高了 30%^[39]。因此,推荐⁶⁸Ga-DOTA 相关肽 PET/CT 用于所有原发灶未知 NENs 患者的诊断。有研究表明,在疾病治疗前进行⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT 检查具有很高的价值,可以改变约 75% NENs 患者的治疗方案^[40]。

PET/MRI 在临床诊断中具有一定优势,可以提供更多病变信息。一项纳入 28 例高分化神经内分泌肿瘤 (G1、G2) 患者的研究中,评估了 PET/MRI 与 PET/CT 对远处转移的诊断效果,提示 PET/MRI 可以检测出更多的肝转移病灶,具有较高的敏感度^[41]。

SSTR PET/CT 的缺陷在于对胰头和胰腺勾突生理性摄取的误诊,或将副脾、胰腺内异位脾或脾脏病变误认为是 NENs 转移,以及将炎症性疾病 (如炎症性淋巴结或骨关节炎) 的轻至中度摄取误认为转移瘤^[7];结

合 PET/CT 或 PET/MRI 有助于提供更多解剖信息。

^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) PET/CT: ^{18}F -FDG PET/CT 是一种可以显示组织葡萄糖代谢活性的分子成像技术。葡萄糖代谢增高提示肿瘤侵袭和转移倾向,可以反映肿瘤恶性程度,因此, ^{18}F -FDG PET/CT 被认为是 G3 和一些增殖率高、进展较快的低级别 NETs 的首选示踪剂^[7]。由于放射性物质摄取程度随肿瘤分化程度而变化,约 70% 低级别 GEP-NENs 表达 SSTR,在 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 扫描中呈阳性,但 ^{18}F -FDG PET/CT 摄取较低,而高级别 GEP-NENs 则与之相反,联合使用 ^{18}F -FDG PET/CT 和 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 成像,对于明确 GEP-NENs 的诊断和分期具有重要的临床意义^[42]。

^{18}F -二羟苯丙氨酸 (dihydroxyphenylalanine, DOPA) PET/CT 及 5-羟色胺酸 (5-hydroxytryptophan, 5-HTP) PET/CT: 神经内分泌细胞具有胺前体摄取和脱羧作用,DOPA 为胺前体,放射性标记的 DOPA 被摄取并储存于神经内分泌细胞中使其显像。 ^{18}F -DOPA PET/CT 对高级别 GEP-NENs 的诊断敏感度较低 (为 25%),对低级别回肠 NENs 的诊断敏感度更高 (为 50%)^[43]。

5-HTP 是 5-羟色胺的前体,5-羟色胺为 NENs 分泌的肿瘤标志物,因此 5-HTP 可用于 GEP-NENs 的检测。相关研究显示 5-HTP PET/CT 诊断胰岛细胞瘤的敏感度为 100%^[44],表明其在胰岛素瘤的诊断中具有较高的应用价值。

影像学 with NENs 的疗效评估与预后预测

最常用于 GEP-NENs 疗效评估的检查方式为增强 CT。一项采用 CT 评估长效奥曲肽治疗晚期 GEP-NENs 患者疗效的研究结果表明,肿瘤长径缩小 10% 是对长效奥曲肽治疗反应的最佳早期预后预测指标^[45]。另外,随着影像学技术的发展,越来越多的学者试图通过评估肿瘤大小以外的其他参数,以便更早更精确地评估昂贵治疗方法的疗效,如在使用肿瘤血管生成抑制剂舒尼替尼 (sunitinib malate) 治疗中晚期 GEP-NENs 时,肿瘤密度较径线会有更为显著的变化,结合了肿瘤大小和密度变化的 Choi 标准显示出优于 RECIST 的评估效能,此外,还有研究提示 ADC 值可作为评估 NENs 肝转移放疗疗效的影像学指标^[46]。

对于超声在疗效评估中的作用,有研究针对 CEUS 在 pNENs 治疗后随访中的作用进行分析,结果表明在使用生长抑素受体抑制剂治疗后,CEUS 从基线的高血管性均匀增强向低血管性/高血管性不均匀增强转变,并且与 CT 影像表现存在显著的相关性^[47]。

几组研究均表明,治疗前 ^{68}Ga -dota 肽的 PET/CT 摄取可以预测放射性核素疗法 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 的疗效。Ezziddin 等^[48] 对 21 例使用 ^{177}Lu -DOTATATE 治疗患者的 61 个病灶进行了评估,提示 ^{68}Ga -DOTATOC 最大标准化摄取值 (maximal standard uptake value, SUVmax) 或平均标准化摄取值 (mean standard uptake value, SUVmean) 与第一个治疗周期肿瘤吸收剂量之间存在显著相关性。Kratochwil 等^[49] 的研究结果提示在 PRRT (^{90}Y -DOTATOC 或 ^{177}Lu -DOTATATE) 治疗前, ^{68}Ga -dota 肽在 PET/CT 上 SUVmax 高于 16.4 是预测 NENs 肝转移瘤稳定或缩小的敏感指标,治疗前进行 ^{68}Ga -dota 肽的 PET/CT 检测,对 NENs 的疗效预测具有一定作用。

增强 CT 和 MRI 是目前最广泛用于 GEP-NENs 的检查手段,在肿瘤诊断、分期及预测病理分级、评估疗效中具有重要价值。MRI 在检测 GEP-NENs 肝、骨、脑及淋巴结转移中具有更高的敏感性及特异性,而对于肺转移则需参考 CT 或功能成像。全身 MRI 检查可以更为全面、敏感地发现 GEP-NENs 转移病灶,但其检查时间较长,需要参考患者具体情况决定是否使用。US (包括 CEUS) 能够较好地显示实质性脏器,推荐在行细针穿刺活检前采用 CEUS 检查以提高肿瘤的活检成功率与准确率,EUS 及 IOUS 在检测胰岛细胞瘤时有较高的敏感度。各种核素成像方式近年来发展迅速,尤其表现在对生长抑素受体显像的研究上,临床实践证明联合应用 ^{18}F -FDG、 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 双扫描具有重要的临床意义,可以避免转移灶的漏诊,同时评估病变恶性程度。综上所述,不同的影像学检查方法具有各自优势,合理地选择不同的检查方式能够为 GEP-NENs 患者提供更有价值的诊疗评估及预后预测信息。

参考文献:

- [1] Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) [J]. Gut, 2012, 61(1): 6-32.
- [2] Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl): 150-153.
- [3] Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology, diagnosis and prognostic stratification [J]. Neuroendocrinology, 2017, 105(3): 196-200.
- [4] Öberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology [J]. Tumori, 2010, 96(5): 797-801.
- [5] Gut P, Czarnywojtek A, Baczynski M, et al. Clinical features of gastroenteropancreatic tumours [J]. Prz Gastroenterol, 2015, 10(3): 127-134.

- [6] Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the national cancer registry of Spain (RGETNE) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9):1794-1803.
- [7] Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3):212-244.
- [8] Belousova E, Karmazanovsky G, Kriger A, et al. Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades [J]. *Clin Radiol*, 2017, 72(2):150-158.
- [9] Feng ST, Luo Y, Chan T, et al. CT evaluation of gastroenteric neuroendocrine tumors: relationship between CT features and the pathologic classification [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(3):W260-266.
- [10] McGovern JM, Singhi AD, Borhani AA, et al. CT radiogenomic characterization of the alternative lengthening of telomeres phenotype in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(5):1020-1025.
- [11] Dahdaleh FS, Lorenzen A, Rajput M, et al. The value of preoperative imaging in small bowel neuroendocrine tumors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6):1912-1927.
- [12] Kim JH, Eun HW, Kim YJ, 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.
- [13] Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(6):1717-1751.
- [14] Bailey AA, Debinski HS, Appleyard MN, et al. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10):2237-2243.
- [15] Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience [J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(6):1510-1517.
- [16] 赵常红, 刘挨师, 郝粉娥. 双能 CT 碘图腹部临床应用及进展 [J]. *放射学实践*, 2018, 33(1):88-91.
- [17] Hardie AD, Picard MM, Camp ER, et al. Application of an advanced image-based virtual monoenergetic reconstruction of dual source dual-energy CT data at low keV increases image quality for routine pancreas imaging [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(5):716-720.
- [18] Kaltenbach B, Wichmann JL, Pfeifer S, et al. Iodine quantification to distinguish hepatic neuroendocrine tumor metastasis from hepatocellular carcinoma at dual-source dual-energy liver CT [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 105(8):20-24.
- [19] Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, et al. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT [J]. *Radiology*, 1998, 206(1):143-150.
- [20] Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1):70-78.
- [21] Kim YK, Lee MW, Lee WJ, et al. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (≤ 1.5 cm in diameter) [J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(3):159-166.
- [22] Canellas R, Lo G, Bhowmik S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: correlations between MRI features, tumor biology, and clinical outcome after surgery [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(2):425-432.
- [23] Kulali F, Semiz-Oysu A, Demir M, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in predicting the grade of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2018, 99(5):301-309.
- [24] Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor [J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(6):1432-1440.
- [25] 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 T₂-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging [J]. *Radiology*, 2013, 268(2):390-399.
- [26] Etchebehere EC, de Oliveira SA, Gumz B, et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(10):1598-1604.
- [27] Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, et al. Impact of Liver and whole-body diffusion-weighted MRI for neuroendocrine tumors on patient management: a pilot study [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(3):264-272.
- [28] Jang KM, Kim SH, Lee SJ, et al. The value of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for prediction of grading of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Acta Radiol*, 2014, 55(2):140-148.
- [29] Wang Y, Chen ZE, Yaghamai 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.
- [30] Guo C, Chen X, Xiao W, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms at magnetic resonance imaging: comparison between grade 3 and grade 1/2 tumors [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(7):1465-1474.
- [31] Mork H, Ignee A, Schuessler G, et al. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(5):652-662.
- [32] Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(26):1721-1726.
- [33] Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(3):378-384.

- [34] Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(9): 2271-2277.
- [35] Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M, et al. EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(7): 1185-1193.
- [36] Ignee A, Jenssen C, Arcidiacono PG, et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(11): 1071-1079.
- [37] Weckbecker G, Lewis I, Albert R, et al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(12): 999-1017.
- [38] Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(11): 1770-1780.
- [39] Kazmierczak PM, Rominger A, Wenter V, et al. The added value of ^{68}Ga -DOTA-TATE-PET to contrast-enhanced CT for primary site detection in CUP of neuroendocrine origin[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(4): 1676-1684.
- [40] Subramaniam RM, Bradshaw ML, Lewis K, et al. ACR practice parameter for the performance of gallium-68 DOTATATE PET/CT for neuroendocrine tumors[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(12): 899-908.
- [41] Berzaczky D, Giraudo C, Haug AR, et al. Whole-body ^{68}Ga -DOTANOC PET/MRI Versus ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a prospective study in 28 patients [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(9): 669-674.
- [42] Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 91-96.
- [43] Montravers F, Kerrou K, Nataf V, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine- ^{18}F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1295-1301.
- [44] Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body ^{11}C -5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(6): 3392-3400.
- [45] Luo Y, Chen J, Shen B, et al. CT evaluation of response in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors treated with long-acting-repeatable octreotide: what is the optimal size variation threshold? [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(12): 5250-5257.
- [46] Kukuk GM, Murtz P, Traber F, et al. Diffusion-weighted imaging with acquisition of three b-values for response evaluation of neuroendocrine liver metastases undergoing selective internal radiotherapy[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(2): 267-276.
- [47] Prete MD, 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.
- [48] Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(6): e141-147.
- [49] Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of ^{68}Ga DOTATOC-PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors[J]. *Mol Imaging Biol*, 2015, 17(3): 313-318.

(收稿日期: 2019-10-31 修回日期: 2019-11-26)