



· 专题论著 ·



王文平，复旦大学附属中山医院超声科主任、教授、博士生导师。兼任中华医学会超声医学分会副主任委员，上海市医学会超声医学分会候任主任委员，上海市超声质控中心主任，中国医师协会超声医学分会常务委员，上海市生物医学工程学会超声医学工程专业委员会主任委员，上海市超声医学工程学会副会长，复旦大学超声医学与工程研究所副所长，上海市医学影像研究所副所长。已发表论文100多篇，获上海市科技进步一等奖等多项奖项。

肝脏神经内分泌肿瘤的超声造影表现及与病理分级的对照研究

汪瀚韬^{1,2}，王文平^{1,2}，张小龙²，徐亚丹²，张炜彬²，韩红¹，朱正³，董怡¹

1. 复旦大学附属中山医院超声科，上海 200032；
2. 上海市影像医学研究所，上海 200032；
3. 江苏太仓市第一人民医院，江苏 太仓 215400

【摘要】 目的：分析肝脏神经内分泌肿瘤的超声造影表现特征，探讨超声造影对肝脏神经内分泌肿瘤的诊断价值及病理分级预测价值。方法：选取2009年9月—2017年9月就诊于复旦大学附属中山医院的34例肝脏神经内分泌肿瘤患者，其中25例由肝脏穿刺活检或手术病理证实，9例由原发灶病理结合增强CT/MRI检查证实。所有患者术前均行超声造影检查。根据病理结果，参照世界卫生组织（World Health Organization, WHO）2010年消化系统神经内分泌肿瘤分级标准，将肿瘤病理分级分为G1、G2和G3级。G2与G3级病灶间定量指标的比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验，定性指标的比较采用Fisher精确概率法。结果：34例肝脏神经内分泌肿瘤病理分级为G1级0例，G2级21例，G3级13例；病灶平均开始增强时间、达峰时间、消退时间分别为（ 16.2 ± 4.7 ）、（ 22.0 ± 5.5 ）和（ 42.9 ± 23.4 ）s；在动脉期增强过程中，79.4%（27/34）的病灶表现为整体增强，20.6%（7/34）的病灶表现为向心性增强；增强达峰时，61.8%（21/34）的病灶呈均匀增强，26.5%（9/34）的病灶呈不均匀增强，11.8%（4/34）的病灶呈环形增强；门静脉期，所有病灶均表现出不同程度的减退，其中32.3%（11/34）的病灶呈轻度减退，67.7%（23/34）的病灶呈明显减退；延迟期所有病灶均呈明显减退。与肝实质增强情况相比，病灶的增强-减退模式可表现为“快进快出”、“同进快出”及“慢进快出”3种。其中52.9%（18/34）的病灶呈“快进快出”，38.3%（13/34）的病灶呈“同进快出”，8.8%（3/34）的病灶呈“慢进快出”。G2与G3级病灶间增强-减退模式的差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），而增强时间、增强方式、峰值表现和减退程度的差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。结论：肝脏神经内分泌肿瘤的超声造影表现具有一定特征，病灶的增强-减退模式对肝脏神经内分泌肿瘤病理分级的预测有一定价值。

【关键词】 肝肿瘤；神经内分泌肿瘤；超声造影

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.002

中图分类号: R730.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639 (2018) 03-0134-06

基金项目：国家自然科学基金项目（81571676）；上海市医学领军人才项目。

通信作者：王文平 E-mail: puguang61@126.com

Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) characteristics of hepatic neuroendocrine neoplasm (hNEN) correlation with pathological grade WANG Hantao^{1,2}, WANG Wenping^{1,2}, ZHANG Xiaolong², XU Yadan², ZHANG Weibin², HAN Hong¹, ZHU Zheng³, DONG Yi¹ (1. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Institute of Imaging Medicine, Shanghai 200032, China; 3. The First Hospital of Taicang, Taicang 215400, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: WANG Wenping E-mail: puguang61@126.com

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) characteristics of hepatic neuroendocrine neoplasm (hNEN) and to investigate its clinical values of CEUS in predicting pathological grading of hNEN. **Methods:** From Sep. 2009 to Sep. 2017, images of CEUS were analyzed retrospectively in 34 cases of hNEN confirmed by pathology and imaging in Zhongshan Hospital, Fudan University. The CEUS characteristics including enhancement time, enhancement pattern, manifestations of peak time, washout degree of enhancement and wash in-wash out model of lesions were observed by two ultrasound doctors who had at least five-year working experience. These 34 cases were divided into 3 grades (G1, G2 and G3) according to World Health Organization 2010 classification of gastroenteropancreatic NEN. The differences in CEUS characteristics among different grades were compared. **Results:** The average time to start, time to peak and time to decline were (16.2 ± 4.7), (22.0 ± 5.5) and (42.9 ± 23.4) s respectively. Two patterns of enhancement were observed during the enhancement progression: global enhancement and centripetal enhancement. Of the 34 hNEN cases, 79.4% (27/34) of lesions showed global enhancement and 20.6% (7/34) of lesions showed centripetal enhancement. As for the manifestations of peak time, 61.8% (21/34) of lesions showed homogeneously enhanced pattern, while 26.5% (9/34) of lesions showed inhomogeneously enhanced pattern and 11.8% (4/34) of lesions showed rim-like enhanced pattern. The enhancement of all lesions washed out at portal venous phase with different degree. Of the 34 hNEN cases, 32.3% (11/34) of lesions showed mild washout and 67.7% (23/34) of lesions showed remarkable washout. All lesions showed remarkable washout at delay phase. Compared with liver parenchyma, 52.9% (18/34) of hNEN lesions showed "fast in and fast out", 38.3% (13/34) of hNEN lesions showed "synchronous in and fast out" and 8.8% (3/34) of hNEN lesions showed "slow in and fast out". A greater percentage of "fast in and fast out" was found in G2 lesions (76.2%, 16/21) than in G3 lesions (15.4%, 2/13) with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** CEUS can provide useful information in diagnosing hNEN. The wash in-wash out model of CEUS may preoperatively predict the pathological grading of hNEN.

[**Key words**] Liver neoplasm; Neuroendocrine neoplasm; Contrast enhanced ultrasound

肝脏神经内分泌肿瘤 (hepatic neuroendocrine neoplasm, hNEN) 是一种临床上比较少见的异质性肿瘤, 该类肿瘤多为肠道、胰腺等处肿瘤转移所致, 原发性的肝脏神经内分泌肿瘤则十分少见。WHO 2010年消化系统肿瘤最新分类中的观点认为, 所有的hNEN都具有不同程度的恶性潜能。根据肿瘤增殖指数 (Ki-67) 和核分裂象数两个指标, 可将其分为G1、G2和G3共3个病理级别^[1]。研究表明, 这种分级方法在判断hNEN患者预后方面有着较高的参考价值^[2]。本研究旨在探讨hNEN的超声造影 (contrast enhanced ultrasonography, CEUS) 表现特征, 并通过比较不同病理级别hNEN的超声造影表现, 评价超声造影在对预测

hNEN病理分级的价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2009年9月—2017年9月就诊于复旦大学附属中山医院的hNEN患者34例。其中男性20例, 女性14例; 年龄22~83岁, 平均 (56.7 ± 12.6) 岁。25例由肝脏穿刺或手术病理诊断证实, 余9例由原发病灶病理诊断结合增强CT/MRI证实。根据病理结果, 按照2010年WHO分级标准, 将34例hNEN病理分级分为G1, G2和G3共3个级别; 其中G1为0例, G2为21例, G3为13例。

1.2 超声仪器与检查方法

选用LOGIQ E9、PHILIPS TU22、PHILIPS EPIQ7、TOSHIBA Aplio500和Esaote MyLab Twice等型号超声诊断仪, 探头频率范围1~6 MHz。造影前, 先使用二维灰阶条件细致扫描整个肝脏, 寻找目标病灶; 找到病灶后, 选择谐波造影条件, 行CEUS检查(多发时选择最大的一枚病灶)。造影剂为博莱克科技(武汉)有限公司生产的声诺维(SonoVue), 以团注法经肘正中静脉推入体内(注射剂量为1.5~2.4 mL), 之后使用5 mL 0.9% NaCl溶液冲管。整个过程从造影计时开始持续至造影后300 s, 同时对造影全过程进行录像。

1.3 图像分析

由2名具有5年以上工作经验的超声科医师共同对造影录像进行阅读和分析。分析的主要内容包括病灶增强时间、增强方式、峰值表现、减退程度和增强-减退模式等。

1.3.1 增强时间

① 开始增强时间: 造影剂开始在病灶内出现的时间; ② 达峰时间: 病灶内造影剂聚集最多的时间; ③ 消退时间: 造影剂开始退出病灶, 病灶强度弱于肝实质的时间。

1.3.2 增强方式

增强方式, 即造影剂开始进入病灶内部的动态方式, 可分为以下几种。① 整体增强: 在观察切面中, 造影剂在病灶内部各区域几乎同时出现, 并快速填充病灶; ② 向心性增强: 在观察切面中, 造影剂首先出现在病灶周边, 然后迅速向中心填充。

1.3.3 峰值表现

峰值表现, 即病灶内造影剂聚集最多时的声像图表现, 可分为以下几种。① 均匀增强: 病灶各个区域均有强化, 造影剂分布均匀; ② 不均匀增强: 病灶大部分区域有强化, 但造影剂分布不均匀, 可出现一处或几处无强化区域; ③ 环形增强: 造影剂主要分布于病灶周边区域, 表现为一至数毫米的高回声环, 中央部分无造影剂填充或仅少量填充。

1.3.4 减退程度

① 轻度减退: 造影剂并未完全退出, 病灶强度稍弱于周围肝实质, 表现为稍低回声; ②

明显减退: 造影剂廓清明显或仅少量残留, 病灶强度明显弱于周围肝实质, 表现为低回声或无回声。

1.3.5 增强-减退模式

① 快进快出: 病灶快于肝实质强化, 快于肝实质减退; ② 同进快出: 病灶与肝实质同步强化, 快于肝实质减退; ③ 慢进快出: 病灶晚于肝实质强化, 早于肝实质减退。

1.3.6 增强时相

① 动脉期: 造影剂注入后的0~40 s; ② 门静脉期: 造影剂注入后的41~120 s; ③ 延迟期: 造影剂注入后的121~200 s。

1.4 统计学处理

G2和G3级hNEN病灶的增强时间比较使用 t 检验或Mann-Whitney U 检验; 增强方式、峰值表现、减退程度和增强-减退模式比较使用Fisher精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

34例肝脏NEN患者在注射造影剂后病灶均有不同程度的增强, 并在门静脉期及延迟期快速减退。病灶平均开始增强时间为 (16.2 ± 4.7) s, 达峰时间为 (22.0 ± 5.5) s, 消退时间为 (42.9 ± 23.4) s; 在增强过程中, 79.4% (27/34) 的病灶表现为整体增强, 20.6% (7/34) 的病灶表现为向心性增强; 增强达峰时, 61.8% (21/34) 的病灶呈均匀增强, 26.5% (9/34) 的病灶呈不均匀增强, 11.8% (4/34) 的病灶呈环形增强(图1); 门静脉期, 所有病灶均表现出不同程度的减退, 其中32.3% (11/34) 的病灶呈轻度减退, 67.7% (23/34) 的病灶呈明显减退; 延迟期所有病灶均呈明显减退(图2)。与肝实质增强情况相比, 52.9% (18/34) 的病灶呈“快进快出”, 38.3% (13/34) 的病灶呈“同进快出”, 8.8% (3/34) 的病灶呈“慢进快出”(图3、4)。另外, 23.5% (8/34) 的病灶在增强过程中出现始终未增强区域。G2级和G3级hNEN病灶CEUS表现的差异如表1所示, 两组病灶间增强-减退模式的差异有统计学意义($P<0.05$)。

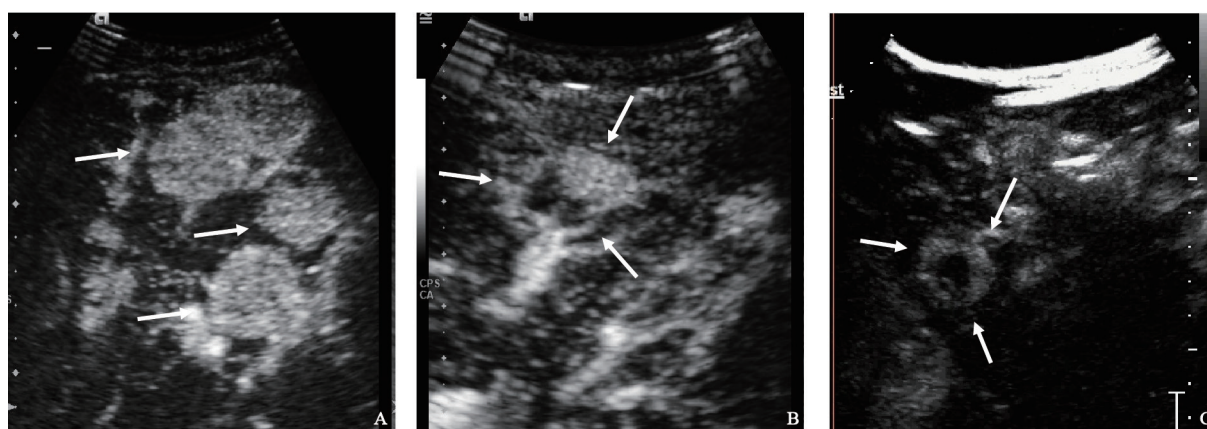


图1 hNEN病灶增强达峰时的表现

A: 均匀增强; B: 不均匀增强; C: 环形增强 (病灶位置如箭头所示)

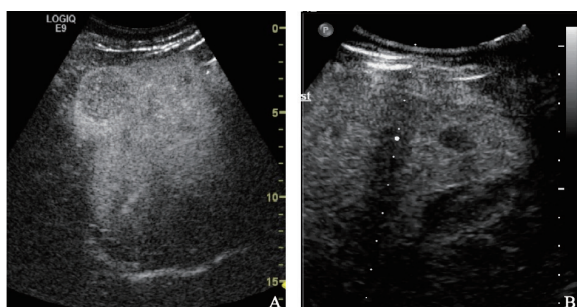


图2 hNEN病灶在门脉期减退程度

A: 轻度减退; B: 明显减退 (病灶位置如箭头所示)

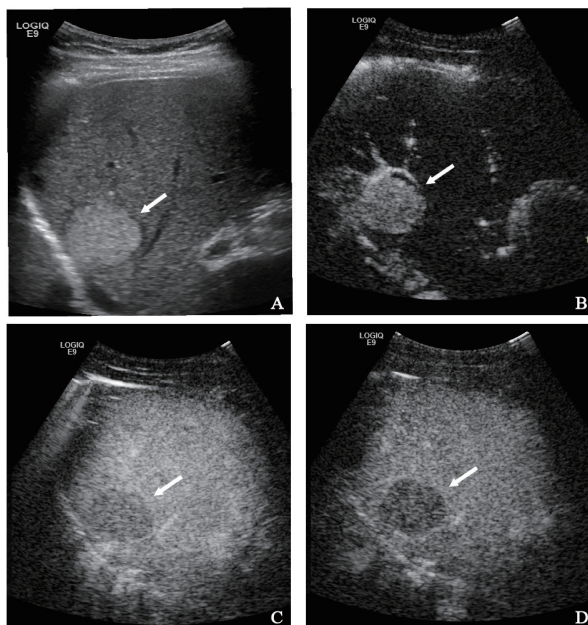


图3 hNEN病理G2级病灶在常规超声显示为高回声(A); 病灶早于周围肝实质增强(B), 早于肝实质减退(C), 呈“快进快出”模式; 延迟期病灶呈低回声改变(D)

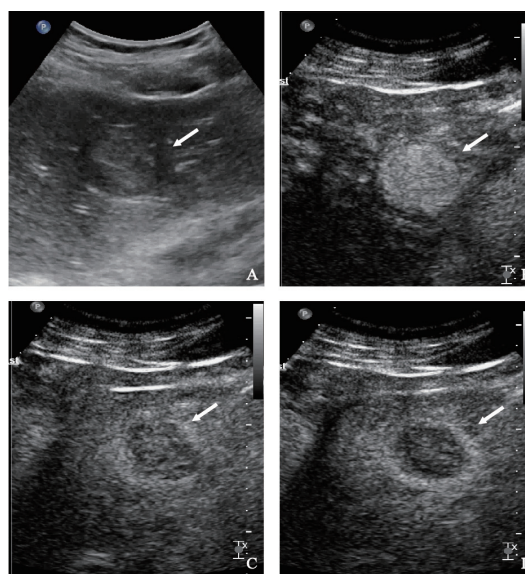


图4 hNEN病理G3级病灶在常规超声显示为高回声(A); 病灶与肝实质同步增强(B), 早于肝实质减退(C), 呈“同进快出”模式; 延迟期病灶呈低回声改变(D)

表1 G2和G3级肝脏NEN的CEUS表现

CEUS	G2	G3	P值
	(N=21)	(N=13)	
开始时间/t/s	15.7±4.6	17.1±4.9	0.400
达峰时间/t/s	21.5±5.5	22.9±5.7	0.492
消退时间/t/s	41.5±14.6	45.3±33.7	0.650
增强方式			
整体增强	18 (85.7%)	9 (69.2%)	0.248
向心性增强	3 (14.3%)	4 (30.8%)	
峰值表现			
均匀/不均匀增强	20 (95.2%)	10 (76.9%)	0.274
环形增强	1 (4.8%)	3 (23.1%)	
减退程度(门静脉期)			
轻度减退	9 (42.9%)	2 (15.4%)	0.104
明显减退	12 (57.1%)	11 (84.6%)	
增强-减退模式			
快进快出	16 (76.2%)	2 (15.4%)	0.001
同进/慢进快出	5 (23.8%)	11 (84.6%)	

3 讨 论

NEN过去曾被认为是一种惰性生长、侵袭性低于一般癌症的良性肿瘤, 临床医师和病理学家习惯将之命名为“类癌”。随着研究的不断深入, 人们逐渐认识到此类肿瘤不仅可以表现为低度恶性的缓慢生长, 也可以表现出高度的恶性生物学行为^[3]。目前大部分学者认同的观点为所有NEN均为至少具有潜在恶性的一组异质性肿瘤^[1]。NEN好发于胰腺、胃肠等消化系统, 虽然部分NEN恶性程度较低, 但肝脏转移的发生率很高。文献报道40%~90%的NEN患者以肝占位为首发症状而就诊^[4]。超声检查凭借着经济、方便、实时、无放射性等优势, 一直以来是肝脏肿瘤筛查的首选影像学检查手段。但常规灰阶超声仅能从形态学方面对肝肿瘤进行评价; 彩色多普勒显像则易受脏器运动、肿瘤位置等因素的干扰, 对病灶血流的显示存在一定的局限性。近年来, 随着第二代超声造影剂的研制和CEUS的发展, 这种现象得到了很大改观。超声造影剂作为一种强散射体, 进入血液循环后增加了血液的回声强度和多普勒信号。在谐波造影状态下, 造影剂与组织间的回声差异增加, 提高了病灶的检出率及低速血流的显示率。相比于其他增强影像学检查(如增强CT/MRI), CEUS能够动态、实时、连续地观察肝肿瘤开始增强到减退完毕的整个过程, 能很好地反映肿瘤血供特征。另外, CEUS还具有造影剂发生不良反应的概率低、不受金属植入物的限制等优势。本研究结果显示, 肝脏NEN病灶CEUS的增强-减退模式主要为“快进快出”或“同进快出”两种, 与肝内常见恶性肿瘤如转移性肝癌和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)类似, 特别是门静脉期迅速减退为低增强的特征, 较好地反映出肝脏NEN恶性肿瘤的本质。从增强方式上看, 本研究中肝脏NEN以整体增强常见, 占79.4%; 其余20.6%的病灶表现为向心性增强, 具体表现为造影剂从肿瘤周围快速线形填入中央, 与典型的肝血管瘤所呈现的周围结节样缓慢的填充方

式有所不同。文献报道的肝脏NEN病灶表现为向心性增强的比例为70%~83%, 明显高于本研究^[5-7], 原因可能是本研究中一些病灶直径较小使得增强方式难以辨别。从峰值表现上看, 本研究中大部分肝脏NEN表现为均匀增强, 体现了该肿瘤多血供的特点。部分病灶在增强过程中出现始终未增强区, 可能系该区域病灶发生出血、坏死或其主要成分为纤维结构, 导致造影剂填入较少有关。

2010年WHO根据肿瘤增殖指数和核分裂象将消化系统NEN分为G1~G3共3个级别, 其中G1、G2级代表分化较好的NEN, 被称为“神经内分泌瘤”; G3则代表分化差的NEN, 被称为“神经内分泌癌”, 预后相对较差。目前已经有较大样本的研究证实, 该分级系统在预测患者预后方面有较高的参考价值^[8-9]。因此, 在选择合适的治疗方案前获得正确的病理分级十分必要。相关研究表明, 不同分化程度的hNEN病灶在血供丰富程度上有差异。CEUS凭借着实时、动态等成像特点在评价肿瘤血供方面有着很大的优势。Massironi等^[6]分析18例hNEN的CEUS图像发现, 病灶的肿瘤增殖指数越高, 即分化程度越差, 其动脉期完成灌注的时间越长。本研究中, G2和G3级hNEN病灶在增强时间、增强方式、峰值表现及减退程度方面的差异均无统计学意义。但从增强-减退模式上看, G2级病灶多表现为“快进快出”, 而G3级病灶多表现为“同进快出”或“慢进快出”。本研究结果提示, CEUS增强-减退模式对hNEN病灶的分级预测有一定提示作用。

本病应重点与肝内常见恶性肿瘤HCC和转移性肝癌进行鉴别诊断。HCC通常发生在肝硬化、慢性肝病等疾病基础上, 临床上患者乙型肝炎表面抗原和血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等指标多呈阳性, 患者还可以有门静脉高压和脾肿大等症状, 而这些症状较少发生于hNEN患者。HCC和hNEN均为肝内富血供肿瘤, 因此CEUS表现有类似之处, 如两者的增强方式均以整体增强为主, 增强-减退模式均以“快进快出”常见。但本研究中部分hNEN表现为“同进快出”, 而此类增强-

消退模式在HCC中鲜有报道。林晓娜等^[10]通过对CEUS增强时间进行细致的分析和比较发现, hNEN比HCC更早减退为等、低增强, 这与Onofrio等^[11]的观点一致。

综上所述, hNEN的CEUS表现具有一定特征, 如增强方式主要为整体增强, 达峰时多表现为均匀增强, 增强-减退模式以“快进快出”或“同进快出”为主。CEUS的增强-减退模式对其病理分级的评估有一定价值: G2级病灶多呈“快进快出”, G3级病灶多呈“同进快出”或“慢进快出”。

[参考文献]

- [1] BOSMAN F T, CARNEIRO F, HRUBAN R H, et al. WHO classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2010: 16.
- [2] 赵婧, 杨博, 徐晨, 等. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤临床病理分类及预后分析 [J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(2): 102-106.
- [3] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识 [J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(4): 257-262.
- [4] SOMMER W H, ZECH C J, BAMBERG F, et al. Fluid-fluid level in hepatic metastases: a characteristic sign of metastases of neuroendocrine origin [J]. Euro J Radiol, 2012, 81(9): 2127-2132.
- [5] 徐晓蓉, WOLFRAM W, 徐辉雄. 消化系神经内分泌肿瘤超声造影表现特征分析 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(10): 872-877.
- [6] MASSIRONI S, CONTE D, SCIOLA V, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours [J]. Digest Liver Dis, 2010, 42(9): 635-641.
- [7] DORFFEL Y, WERMKE W. Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography [J]. Ultraschall Med, 2008, 29(5): 506-514.
- [8] STROSBURG J R, CHEEMA A, WEBER J, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(22): 3044-3049.
- [9] STROSBURG J R, WEBER J M, FELDMAN M, et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(4): 420-425.
- [10] 林晓娜, 陈洁, 徐明, 等. 肝脏神经内分泌肿瘤与肝细胞癌超声特征的比较研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2017(11): 986-989.
- [11] ONOFRIO M, CROSARA S, et al. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions [J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(1): 56.

(收稿日期: 2018-01-03 修回日期: 2018-05-30)