



· 专家述评 ·



王文平，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属中山医院超声科主任，上海市超声质量控制中心主任，复旦大学超声医学与工程研究所副所长，上海市影像医学研究所副所长。从事超声医学研究近40年，研究方向为肝脏超声造影的基础与临床研究工作。先后担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专科分会主任委员，上海市生物医学工程学会超声医学工程分会主任委员等。兼任《中华超声影像学杂志》《中华超声医学杂志（电子版）》《肿瘤影像学》等核心期刊副主编、常务主编或编委等。在*Med Ultrason*、*Gastroenterol Hepatol*、*Scand J Gastroenterol*等SCI收录期刊上发表近百篇论文。上海市医学领军人才，荣获1992年中国青年科技奖、2011年上海市科技进步一等奖及2020年上海医学科技三等奖等多项奖项。

胰腺神经内分泌肿瘤的超声影像学研究与进展

董 怡，王文平

复旦大学附属中山医院超声科，上海 200032

[摘要] 胰腺神经内分泌肿瘤（pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN）是一种少见的胰腺肿瘤。不同病理学分级的pNEN的治疗方式不尽相同。术前行影像学检查对于pNEN的诊断及分级起着至关重要的作用。随着超声技术的不断发展，其在pNEN的诊治中发挥越来越重要的作用。本文拟对pNEN的超声影像学研究与进展作一述评。

[关键词] 胰腺癌；神经内分泌肿瘤；超声；诊断；病理学分级

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.001

中图分类号: R735.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0233-04

Research status and progress of ultrasound on pancreatic neuroendocrine neoplasm DONG Yi, WANG Wenping
(Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

[Abstract] Pancreatic neuroendocrine neoplasm (pNEN) is a rare pancreatic tumor. Different pathological grades of pNEN are treated differently. Preoperative imaging examination plays a vital role in the diagnosis and grading of pNEN. With the development of ultrasound techniques, ultrasound plays an increasingly important role in the diagnosis and treatment of pNEN. This article reviewed the research progress of ultrasound imaging of pNEN.

[Key words] Pancreatic cancer; Neuroendocrine neoplasm; Ultrasound; Diagnosis; Pathological grade

基金项目: 国家自然科学基金(82071942); 上海市浦江人才计划(2020PJD008); 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划(SHDC2020CR4060, SHDC2020CR1031B); 上海市科学技术委员会医学引导类项目(18411967200); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划(201840215); 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(20ZR1452800)

通信作者: 王文平 E-mail: puguang61@126.com

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN) 是胰腺罕见肿瘤, 占胰腺肿瘤的1%~10%, 其发病率为4~5/1 000 000人^[1]。近年来随着影像学检查技术及诊断水平的提高, pNEN的检出率有所上升。pNEN是起源于胰腺神经内分泌细胞且生物学行为高度异质性的肿瘤, 部分呈惰性生长, 也可以出现周围血管的侵犯和远处转移^[2]。作为腹部疾病的首选影像学诊断方式, 超声影像学技术在胰腺肿瘤尤其是pNEN的诊断治疗中发挥越来越重要的作用。本文就超声影像学技术在pNEN中的研究现状及进展作一述评。

1 B型超声 (B-mode ultrasound, BMUS)

BMUS凭借操作简便、价格低廉及无电离辐射等优势, 成为临床胰腺疾病首选的影像学检查方法。在BMUS检查中, pNEN主要表现为边界清楚、形态规则的圆形或类圆形均匀低回声实质团块, 较大的病灶内可出现囊变或坏死, 少数患者出现主胰管轻度扩张, 彩色多普勒血流成像 (color Doppler flow imaging, CDFI) 有时可以测及病灶内的彩色血流信号。而胰腺神经内分泌癌 (pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC) 呈浸润性生长, 多数病灶边界不清、形态不规则, 或因为病灶内出血坏死在BMUS上呈不均质低回声团块^[3]。由于pNEN在常规超声上的表现不具有特异性, 仅能显示胰腺病变的位置及形态学特征, 对pNEN的总体诊断效能欠佳, 其灵敏度为20%~64%。胰腺病灶的大小与病理学类型有一定相关性, Haba等^[4]纳入996例胰腺实性肿瘤, 发现 ≤ 10 mm的病灶中, 经病理学检查证实40.0%为pNEN, 而仅有22.5%为胰腺导管腺癌 (ductal adenocarcinoma of the pancreas, PDAC); 直径为10~20 mm的病灶中, 58.7%为PDAC, 14.0%为pNEN; 当病灶直径 > 20 mm时, 81.8%的病灶为PDAC, 而仅有2.8%的病灶为pNEN。这可能是由于多数微小pNEN的生物学惰性行为, 生长缓慢无明显侵袭性, 而PDAC恶性程度高, 疾病进展迅速, 发现时病灶多为晚期表现, 能早期诊断的患者较少^[5]。虽然BMUS能灵敏、清晰地发现pNEN病灶, 显示其形态学

特征, 判断其内是否有囊变或坏死区存在, 但不能显示病灶内微循环灌注特征, 需要结合其他影像学检查方法以提高pNEN的定性诊断效能。

2 超声弹性成像

超声弹性成像可以评估组织的硬度, 有助于胰腺疾病的诊断和鉴别诊断。应变弹性成像 (strain elastography, SE) 和剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 是临床上最常用的两种超声弹性成像方法。SE是指外部对组织缓慢施加一定外力并使组织产生一定形变, 通过计算组织的位移来评估组织的软硬程度, 这是一种定性的准静态弹性成像。而SWE通过瞬时剪切波产生的形变或声脉冲辐射力产生的位移来计算组织的剪切波速度, 通过剪切波速度定量评估组织的软硬程度^[6-7]。

pNEN是一类生物学行为高度异质性的肿瘤, 既可呈惰性生长, 也可以表现为侵袭性生长和远处转移, 而pNEC病灶内纤维组织比pNEN密集丰富, 且Ki-67增殖指数与病灶内纤维组织密度呈正相关^[8]。因此, 不同病理学分级的pNEN病灶内弹性硬度存在差异。一项meta分析^[9]发现, 内镜超声SE鉴别诊断胰腺良恶性肿瘤的灵敏度及特异度分别为95%~99%及67%~76%。Igne等^[10]的多中心研究发现, 入组的218例 < 15 mm的胰腺实性肿瘤中, 64%的pNEN在内镜超声SE检查时组织硬度低于或等于周围胰腺实质, 而96%的PDAC硬度高于周围胰腺实质, 其诊断胰腺恶性肿瘤的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度分别为84%、67%、56%、89%及73%。弹性应变率 (strain ratio, SR) 通过计算病灶内应变力与周围实质应变力比值, 定量评估胰腺病变的弹性硬度, 有助于鉴别诊断胰腺良恶性病变。以往研究^[11]结果显示, 胰腺恶性肿瘤的SR值明显高于pNEN, 其诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值分别为88.4%、78.8%、89.7%及76.9%。而pNEN组病灶的SR值与其他胰腺良性病变差异无统计学意义^[12]。Havre等^[13]用SR及视觉分类评分比较pNEC和pNEN的组织弹性硬度, 发现pNEC的SR和视觉分类评分均明显高于pNEN。

经腹部超声结合SWE技术,不需要施加外部压力即可定量测量腹腔脏器的剪切波弹性速度,其可重复性佳,观察者间一致性高^[14]。以往研究^[15]结果显示,pNEN的弹性剪切波平均值为 (3.63 ± 0.63) m/s,明显高于PDAC组病灶 $[(2.58 \pm 0.91)$ m/s]和慢性胰腺炎 $[(2.13 \pm 0.68)$ m/s]。另有研究^[15]显示,SWE速度值在胰腺良性肿瘤、恶性肿瘤及慢性胰腺炎三者之间也存在一定的重叠。目前未见评估SWE诊断及鉴别诊断pNEN准确度的前瞻性研究报道。

3 超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS)

近年来,CEUS凭借其操作简单、无肾毒性、可重复多次检查,以及实时、动态观察胰腺肿瘤微血管灌注等优势,已成为一种无创有效的诊断及鉴别诊断胰腺病变的方法^[16]。病理学上pNEN属于富血供肿瘤,病灶内微血管较周围胰腺实质丰富,坏死组织及纤维间质成分少。根据欧洲超声医学和生物学联合会(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB)指南,pNEN CEUS的典型表现包括动脉期病灶呈整体高增强或等增强,静脉期及延迟期多数病灶呈等增强,较大的病灶内可出现囊性变或坏死^[17-18]。CEUS较常规超声能明显提高胰腺疾病的诊断效能,其诊断的灵敏度、特异度及准确度分别为79.4%、99.4%及98.1%^[19-20]。

2018年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将pNEN分为3级,即神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET) G1(低级别)、NET G2(中级别)、NET G3(高级别)及神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC) G3(高级别)。不同分级的pNEN的治疗方式不尽相同。NET G3、NEC G3有复发及转移风险,通常需要扩大切除范围;NEC G3需同时进行辅助性全身化疗。pNEN的病理学分级也是预测预后的重要因素^[21]。临床上根据不同病理学分级选择相应的治疗策略,因此术前影像学检查对于pNEN

的诊断和分级至关重要。以往研究^[22]发现,CEUS的增强模式和pNEN的病理学分级及Ki-67增殖指数密切相关,NET G1、NET G2主要表现为均匀高增强,而NEC G3多数表现为不均匀高增强或低增强。内镜CEUS延迟期低增强诊断NEC G3的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度分别为94.7%、100%、100%、96.6%及97.9%,优于增强CT^[23]。进一步的动态CEUS及定量分析结果显示,在CEUS定量参数中,pNEN病灶的增强强度差(峰值强度-本底强度)、增强消退率(1~120 s时增强强度/峰值强度)及病灶与胰腺实质的增强比三者诊断NET G1/G2与NEC G3的准确度分别为96.7%、100.0%及100.0%^[24]。动态CEUS及定量拟合分析,将是未来实现术前无创鉴别及预测pNEN病理学分级的影像学方法。

近年来的一项研究^[22]在治疗前、治疗后3、6及12个月行CEUS检查,同时与增强CT检查对照,结果显示,pNEN从治疗前均匀高增强,逐渐转变为治疗后低增强或不均匀高增强,病灶内出现坏死无增强区,这一结果与增强CT的表现一致。CEUS在预测评估pNEN生长抑素类药物的治疗效果中,具有一定的应用前景。

4 总结和展望

超声影像学对pNEN的术前诊断、分期具有较高的价值,对治疗方法的选择具有指导意义,随着超声影像学技术的发展,近年来出现了与CEUS相关的治疗后疗效随访技术,有待未来进一步的临床研究来探讨及证实其安全性和有效性。

[参考文献]

- [1] LAWRENCE B, GUSTAFSSON B I, CHAN A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(1): 1-18, vii.
- [2] 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(10): 1335-1342.
- [3] SOFUNI A, TSUCHIYA T, ITOI T. Ultrasound diagnosis of pancreatic solid tumors [J]. *J Med Ultrason* (2001), 2020,

- 47(3): 359–376.
- [4] HABA S, YAMAOKA J, BHATIA V, et al. Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience [J] . *J Gastroenterol*, 2013, 48(8): 973–981.
- [5] SHARMA C, ELTAWIL K M, RENFREW P D, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990–2010 [J] . *World J Gastroenterol*, 2011, 17(7): 867–897.
- [6] DIETRICH C F, BAMBER J, BERZIGOTTI A, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) [J] . *Ultraschall Med*, 2017, 38(4): e16–e47.
- [7] SHIINA T, NIGHTINGALE K R, PALMERI M L, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 1: basic principles and terminology [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(5): 1126–1147.
- [8] PALAZZO M, NAPOLÉON B, GINCUL R, et al. Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos) [J] . *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1481–1488.
- [9] HU D M, GONG T T, ZHU Q. Endoscopic ultrasound elastography for differential diagnosis of pancreatic masses: a meta-analysis [J] . *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1125–1131.
- [10] IGNEE A, JENSSEN C, ARCIACONNO P G, et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study [J] . *Endoscopy*, 2018, 50(11): 1071–1079.
- [11] CARRARA S, DI LEO M, GRIZZI F, et al. EUS elastography (strain ratio) and fractal-based quantitative analysis for the diagnosis of solid pancreatic lesions [J] . *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1464–1473.
- [12] KONGKAM P, LAKANANURAK N, NAVICHARERN P, et al. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: a prospective single-blinded study [J] . *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(11): 1683–1689.
- [13] HAVRE R F, ØDEGAARD S, GILJA O H, et al. Characterization of solid focal pancreatic lesions using endoscopic ultrasonography with real-time elastography [J] . *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(6): 742–751.
- [14] D'ONOFRIO M, DE ROBERTIS R, CROSARA S, et al. Acoustic radiation force impulse with shear wave speed quantification of pancreatic masses: a prospective study [J] . *Pancreatol*, 2016, 16(1): 106–109.
- [15] GOERTZ R S, SCHUDERER J, STROBEL D, et al. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor [J] . *Eur J Radiol*, 2016, 85(12): 2211–2216.
- [16] PISCAGLIA F, BOLONDI L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23 188 investigations [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32(9): 1369–1375.
- [17] SIDHU P S, CANTISANI V, DIETRICH C, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) [J] . *Ultraschall Med*, 2018, 39(2): e2–e44.
- [18] PISCAGLIA F, NOLSØE C, DIETRICH C F, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications [J] . *Ultraschall Med*, 2012, 33(1): 33–59.
- [19] DIETRICH C F, BRADEN B, HOCKE M, et al. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound [J] . *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(6): 635–643.
- [20] 杨道辉, 张 琪, 于凌云, 等. 超声造影诊断胰腺神经内分泌肿瘤的临床应用价值 [J] . *肿瘤影像学*, 2018, 27(3): 145–149.
- [21] MOHAMED A, STROSBERG J R. Medical management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current strategies and future advances [J] . *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 721–727.
- [22] DEL PRETE M, 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.
- [23] ISHIKAWA R, KAMATA K, HARA A, et al. Utility of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for predicting the prognosis of pancreatic neuroendocrine neoplasms [J] . *Dig Endosc*, 2021, 33(5): 829–839.
- [24] TAKADA S, KATO H, SARAGAI Y, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound using time-intensity curve analysis predicts pathological grade of pancreatic neuroendocrine neoplasm [J] . *J Med Ultrason (2001)*, 2019, 46(4): 449–458.

(收稿日期: 2021-06-03 修回日期: 2021-06-27)