

· 专题论著 ·



董 怡，医学博士，副教授，博士研究生导师，复旦大学附属中山医院超声科主任医师。兼任中华医学会超声医学分会青年委员会委员，上海市医学会超声医学专科分会青年委员会副主任委员，中国医师协会超声医师分会腹部组专业委员，中国医疗保健国际交流促进会超声分会国际交流学组委员，2020版世界超声医学和生物学联合会（World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, WFUMB）肝脏超声造影指南专家组成员。入选2020年度“上海市浦江人才计划”，美国哈佛大学医学院附属麻省总医院博士后访问学者，意大利帕维亚大学、德国维尔茨堡大学访问学者。担任*Clin Hemorheol Microcirc*、*BIO Integration*、

《临床超声医学杂志》编委。作为项目负责人承担国家自然科学基金面上项目、国家自然科学基金青年基金、上海市科学技术委员会科技引导类项目、上海市卫生和计划生育委员会面上项目、上海中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（2020—2022年）重大临床研究项目及临床青年研究项目等多项课题。

胰腺神经内分泌肿瘤CEUS表现与病理学分级的相关性研究

杨道辉¹，韩 序²，张 琪¹，于凌云¹，邱艺杰¹，董 怡¹，楼文晖²，王文平¹

1. 复旦大学附属中山医院超声科，上海 200032；
2. 复旦大学附属中山医院胰腺外科，上海 200032

[摘要] 目的：探讨胰腺神经内分泌肿瘤（pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN）的超声造影（contrast-enhanced ultrasound, CEUS）图像特征与病理学分级的相关性。方法：回顾并分析49例经穿刺或手术后病理学检查证实的pNEN的术前CEUS图像，观察并记录超声声像图表现及CEUS增强—消退改变，并将CEUS表现与病理学分级作相关性分析。结果：最终病理学检查结果显示15例病灶为神经内分泌瘤（neuroendocrine tumor, NET）G1，23例病灶为NET G2，11例病灶为NET G3或神经内分泌癌（neuroendocrine carcinoma, NEC）。所有病灶在常规灰阶超声检查时都表现为低回声实质团块。动脉期NET G1病灶以整体均匀增强为主（11/15，73.3%），NET G3/NEC以不均匀增强为主（8/11，72.7%； $P<0.05$ ）。从增强程度来看，NET G1、NET G2、NET G3/NEC病灶在CEUS动脉期多数表现为高或等增强（93.3%、82.6%及72.7%）；在CEUS静脉期，NET G1病灶以高增强或等增强为主（14/15，93.3%），而44.1%的NET G2和NET G3/NEC病灶呈低增强改变（ $P<0.05$ ）。CEUS延迟期，NET G1病灶以高增强或者等增强为主（13/15，86.7%），而67.6%（23/34）的NET G2和NET G3/NEC病灶呈低增强表现（ $P<0.05$ ）。结论：pNEN的CEUS表现与其病理学分级具有一定的关联。CEUS静脉期或延迟期始终呈整体均匀高增强或等增强的病灶提示为NET G1。

[关键词] 胰腺神经内分泌肿瘤；超声造影；病理学分级；术前预测

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.002

中图分类号: R735.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0237-08

基金项目：国家自然科学基金（82071942）；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）；上海市浦江人才计划（2020PJD008）；上海中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）

通信作者：董 怡 E-mail: dong.yi@zs-hospital.sh.cn

Correlation analysis between CEUS features and pathological grades of pancreatic neuroendocrine tumors

YANG Daohui¹, HAN Xu², ZHANG Qi¹, YU Lingyun¹, QIU Yijie¹, DONG Yi¹, LOU Wenhui², WANG Wenping¹

(1. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pancreatic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: DONG Yi E-mail: dong.yi@zs-hospital.sh.cn

[**Abstract**] **Objective:** To explore the correlations between contrast-enhanced ultrasound (CEUS) features of pancreatic neuroendocrine neoplasm (pNEN) and their pathological grades. **Methods:** In this retrospective study, 49 cases of operation or biopsy and histopathological proven pNEN lesions were included. Ultrasound and CEUS examinations were performed preoperatively. Using histopathological results as final gold standard, imaging features of ultrasound and CEUS were analyzed and compared among neuroendocrine tumor (NET) G1, NET G2, NET G3 or neuroendocrine carcinoma (NEC) groups. **Results:** Final histopathological results included 15 cases of NET G1, 23 cases of NET G2 and 11 cases of NET G3/NEC. During the arterial phase of CEUS, most NET G1 were homogeneously enhanced (11/15, 73.3%), while most NET G3/NEC lesions were heterogeneously enhanced (8/11, 72.7%; $P < 0.05$). As for the enhancement degree, the majority of NET G1, NET G2, NET G3/NEC lesions were hyper or iso-enhanced during the arterial phase. During the venous phase, most NET G1 lesions showed hyper or iso-enhancement (14/15, 93.3%), meanwhile 44.1% of the NET G2 and NET G3/NEC lesions showed hypo-enhancement. Most NET G1 lesions were hyper-enhanced or iso-enhanced during the late phase (13/15, 86.7%), meanwhile 67.6% (23/34) of the NET G2 and NET G3/NEC lesions were hypo-enhanced. **Conclusion:** CEUS enhancement features of pNEN related to their pathological grades. Homogeneous hyper- or iso-enhancement during the late phase of CEUS might indicate the possible diagnosis of NET G1.

[**Key words**] Pancreatic neuroendocrine neoplasm; Contrast-enhanced ultrasound; Pathological grade; Preoperative prediction

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN) 是一类起源于神经内分泌细胞的罕见的胰腺肿瘤, 其发病率逐年上升^[1]。超声凭借其无创、简便、实时及可反复多次检查的优势, 成为临床胰腺肿瘤筛查及术前评估的常用影像学手段。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 能够灵敏地显示胰腺肿瘤内部的微循环血流灌注^[2-3], 通过实时、动态显示病灶内造影剂增强—消退的改变, 为胰腺肿瘤的术前诊断及鉴别诊断提供信息^[4-6]。

pNEN的病理学分级是疾病预后及远期生存的独立预测指标^[7]。术前通过影像学手段无创性地诊断及预测pNEN的病理学分级, 有助于为临床制订合理的诊疗计划提供影像学信息, 目前CEUS在这方面报道较少。本研究通过回顾并分析经穿刺或手术后病理学检查证实的pNEN病灶术前CEUS的表现特点, 探讨pNEN病灶的病理学分级与CEUS增强—消退特征的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾并分析2011年6月—2019年5月经穿刺

或手术后病理学检查证实的共49例pNEN病灶的常规超声及CEUS表现, 其中男性21例, 女性28例, 平均年龄 (51.90 ± 13.21) 岁。所有患者均行术前常规超声及CEUS检查, 其中48例为胰腺单发病灶, 1例为胰腺多发病灶, 多发病灶选取最大病灶行CEUS检查。

1.2 仪器与方法

所有的病灶都采用常规超声及低机械指数下实时灰阶CEUS观察。采用荷兰Philips公司的iU22、德国Siemens公司的Acuson Oxana 2、美国GE公司的Logic E9彩色多普勒超声诊断仪。使用低频腹部探头, 探头频率为1~5 MHz。患者取平卧位, 检查时先行常规灰阶超声检查。随后, 采用低机械指数下实时谐波CEUS检查 (机械指数: 0.05~0.30)。造影剂使用意大利Bracco公司生产的声诺维 (SonoVue), 每次使用前用5 mL生理盐水充分振荡混匀后, 经肘正中静脉团注2.4 mL混悬液, 再用5 mL生理盐水冲管。在注入造影剂的同时, 对胰腺病灶进行实时连续观察, 存储并记录造影剂注入后3 min内胰腺病灶的CEUS动态增强—消退过程。

1.3 超声观察指标

常规超声观察胰腺病灶的数目、部位、大

小、内部回声、主胰管有无扩张等。CEUS时观察胰腺病灶在CEUS各时相的增强程度及增强方式。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）CEUS指南^[8]，胰腺CEUS分为动脉期（10~30 s）、静脉期（31~120 s）及延迟期（>120 s）。以周围正常胰腺为参照，连续动态地观察胰腺病灶的增强方式及增强程度。

47例pNEN病灶经手术及术后病理学检查证实，2例pNEN病灶经超声内镜引导下胰腺肿块穿刺病理学检查证实，所有患者均行H-E染色及免疫组织化学染色分析。根据神经内分泌肿瘤2017年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）病理学分级标准分为：神经内分泌瘤（neuroendocrine tumor, NET）G1，核分裂象<2个/10 HPF和Ki-67增殖指数≤2%；NET G2，核分裂象2~20个/10 HPF和Ki-67增殖指数为3%~20%；NET G3，核分裂象>20个/10 HPF和Ki-67增殖指数>20%，形态学分化好；神经内分泌癌（neuroendocrine carcinoma, NEC），核分裂象>20个/10 HPF和Ki-67增殖指数>20%，形态学分化差。目前WHO推荐Ki-67增殖指数>55%作为诊断NET G3和NEC的阈值。既往研究^[9-10]结果显示，NET G1和NET G2病灶预后明显好于NET G3与NEC。因此本研究将NET G3与NEC分为一组进行比较研究。

1.4 统计学处理

所有常规超声及CEUS图像由2名有经验的医师判断（分别有5、10年腹部CEUS经验）。采用SPSS 22.0软件进行统计学分析，定量参数采用*t*检验，定性资料采用 χ^2 检验比较。胰腺病灶CEUS静脉期及延迟期增强程度、增强方式与病理学分级间关系指数采用Spearman法比较， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 pNEN病灶病理学分级

根据神经内分泌肿瘤2017年WHO病理学分

级标准，最终病理学检查结果显示，15例pNEN病灶的Ki-67增殖指数均≤2%，为NET G1；23例病灶为NET G2，Ki-67增殖指数平均值6.28%；1例病灶为NET G3，10例病灶为NEC，NET G3病灶和所有NEC病灶Ki-67增殖指数均≥40%。1例多发病灶的pNEN患者病理学检查结果显示所有病灶核分裂象<2个/10 HPF和Ki-67增殖指数≤2%，最终病理学诊断为NET G1。病理大体标本下，4例NET G1、6例NET G2与6例NET G3/NEC病灶内出现囊变。

2.2 常规超声检查表现

常规灰阶超声结果显示，23例病灶位于胰头部，15例病灶位于胰腺体部，11例病灶位于胰腺尾部。NET G1病灶的平均大小为（30.4±15.7）mm，NET G2病灶的平均大小为（36.6±18.0）mm，NET G3/NEC病灶的平均大小为（39.0±19.0）mm，其间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

在常规灰阶图像上，所有的pNEN病灶呈低回声实质团块。10.2%（5/49）的pNEN病灶内出现钙化样强回声，32.7%（16/49）的pNEN病灶内出现不规则无回声区，8.2%（4/49）的pNEN患者伴有主胰管扩张（主胰管管径>3 mm）。

统计结果表明，pNEN病灶的大小、主胰管扩张、病灶内出现钙化或囊变等征象在NET G1、NET G2及NET G3/NEC之间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，表1）。

表1 NET G1、NET G2及NET G3/NEC患者常规二维超声图像特征与病理学分级

超声特征	NET G1 (n=15)	NET G2 (n=23)	NET G3/NEC (n=11)	P值
病灶大小/mm	30.4±15.7	36.6±18.0	39.0±19.0	> 0.05
主胰管扩张				> 0.05
有	0	2	2	
无	15	21	9	
病灶内钙化				> 0.05
有	0	2	3	
无	15	21	8	
病灶内囊变				> 0.05
有	4	6	6	
无	11	17	5	

2.3 CEUS表现

CEUS动脉期, 多数pNEN病灶呈高增强或等增强表现 (NET G1 93.3%、NET G2 82.6%、NET G3/NEC 72.7%)。从动脉期增强方式来看, NET G1病灶以整体均匀增强为主 (11/15, 73.3%), NET G3/NEC病灶以整体不均匀增强为主 (8/11, 72.7%, $P<0.05$); 而NET G1与NET G2、NET G2与NET G3/NEC病灶增强方式差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

CEUS静脉期, NET G1病灶仍以高增强或者等增强为主 (14/15, 93.3%), 而43.5%的NET G2和45.5%的NET G3/NEC病灶快速消退, 呈低增强改变 ($P<0.05$)。CEUS延迟期, NET G1

病灶以高增强或等增强为主 (86.7%, 图1), 而多数NET G2 (56.5%) 和NET G3/NEC病灶 (90.1%) 呈低增强改变 ($P<0.05$, 图2、3, 表2)。

2.4 CEUS表现与病理学分级的相关性

NET G1、NET G2及NET G3/NEC病灶的动脉期增强方式与其病理学分级具有一定相关性, NET G3/NEC病灶动脉期多数呈不均匀增强, 而NET G1和NET G2病灶以均匀增强为主 ($r=0.33$, $P<0.05$)。静脉期及延迟期增强程度与病理学分级分别呈低度负相关 ($r=-0.33$, $P<0.05$) 及中度负度相关 ($r=-0.57$, $P<0.05$, 表3)。

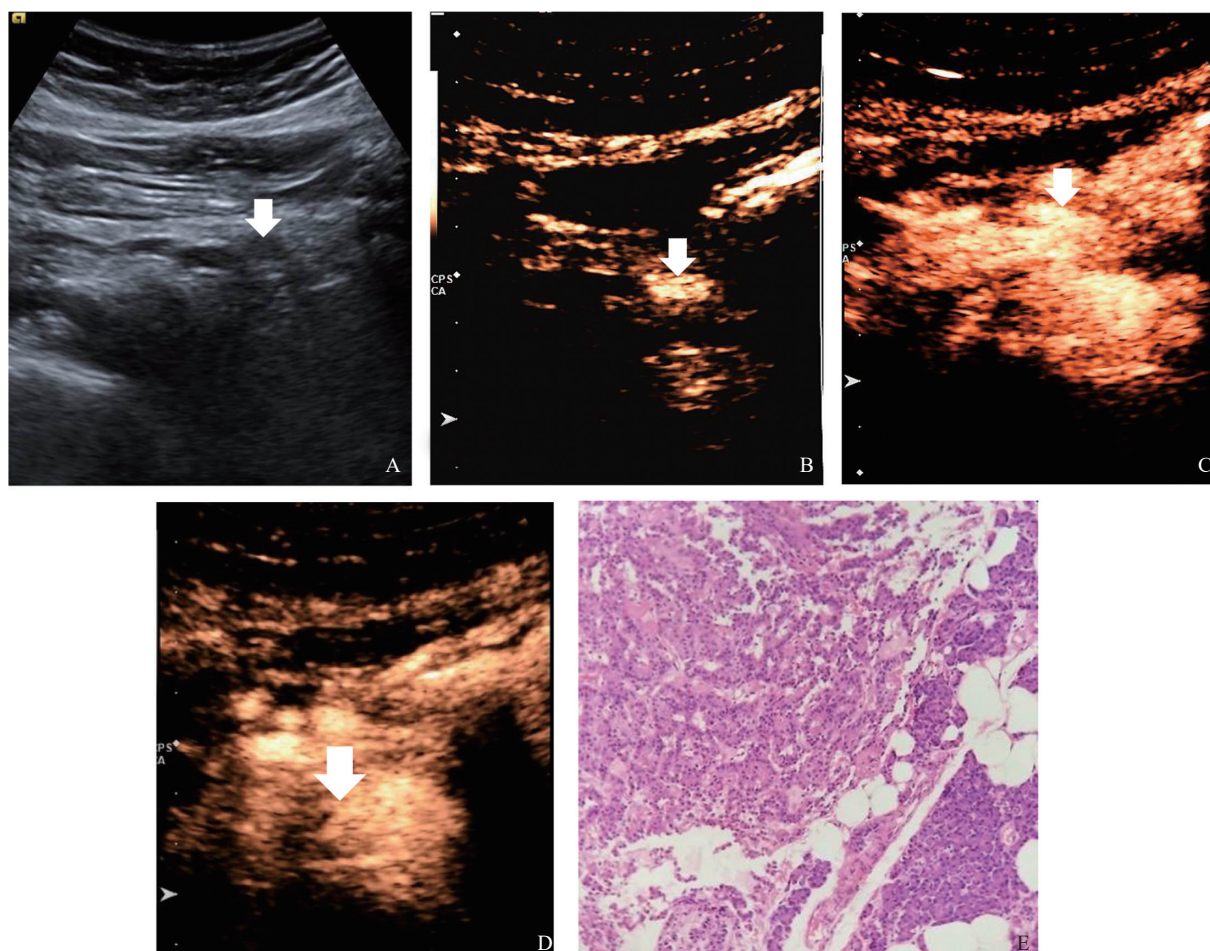


图1 典型病例1 (胰体部NET G1) 的超声表现

A: 常规灰阶超声示胰体部低回声实质占位 (箭头所示), 最大径11 mm; B: CEUS动脉期表现为均匀、快速高增强 (箭头所示); C: CEUS静脉期表现为增强程度高于周围胰腺实质 (箭头所示); D: CEUS延迟期表现为始终高于周围胰腺实质 (箭头所示); E: 最终经手术后病理学检查证实为胰体部神经内分泌肿瘤, 病理学分级NET G1, Ki-67增殖指数约2%, 核分裂象少见 (H-E染色, $\times 20$)。

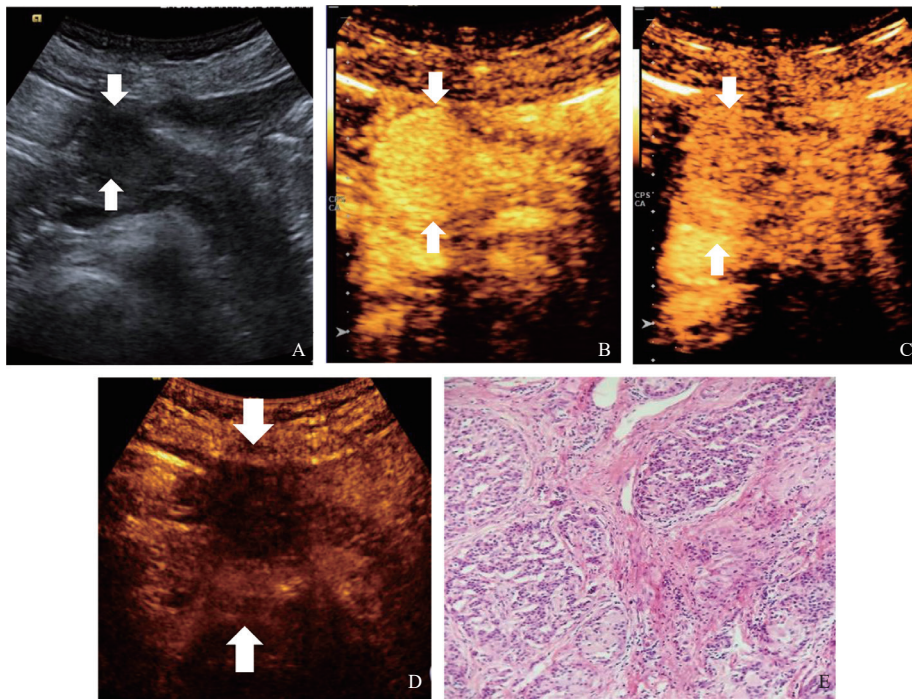


图2 典型病例2 (胰体部NET G2) 的超声表现

A: 常规灰阶超声示胰头部低回声实质占位 (箭头所示), 最大径29 mm; B: CEUS动脉期呈高增强表现 (箭头所示); C: CEUS静脉期呈等增强表现 (箭头所示); D: CEUS延迟期呈低增强表现 (箭头所示); E: 最终经手术后病理学检查证实为胰体部神经内分泌肿瘤, 病理学分级NET G2, Ki-67增殖指数约10%, 核分裂象3个/10 HPF (H-E染色, $\times 20$)。

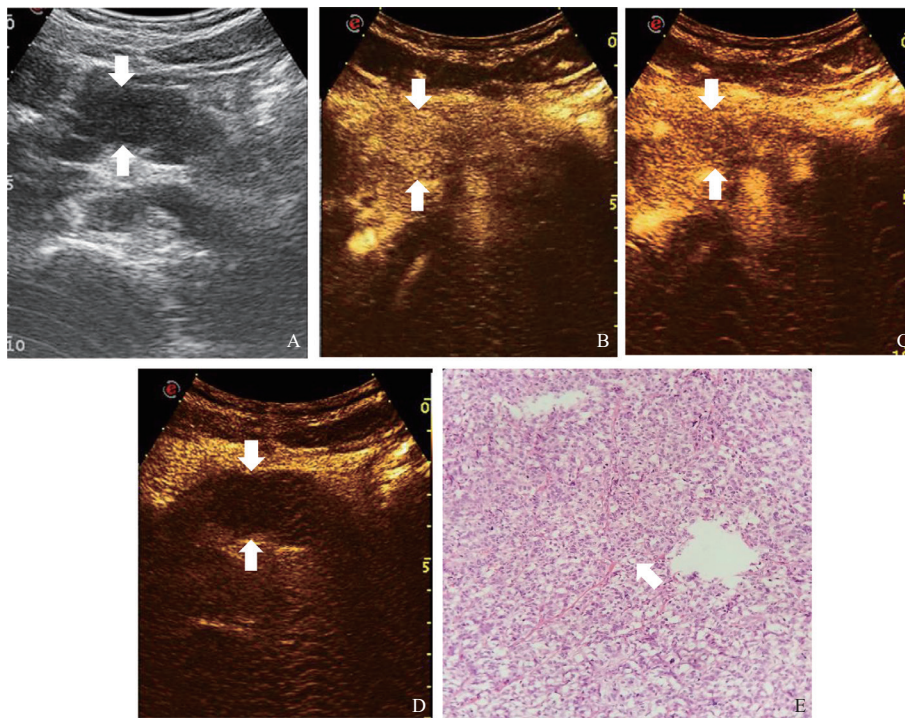


图3 典型病例3 (胰体部NET G3) 的超声表现

A: 常规灰阶超声示胰体部稍低回声实质占位 (箭头所示), 最大径35 mm; B: CEUS动脉期呈高增强表现 (箭头所示); C: CEUS静脉期呈不均匀稍低增强表现 (箭头所示); D: CEUS延迟期呈低增强表现 (箭头所示); E: 最终经手术后病理学检查证实为胰体部神经内分泌肿瘤, 病理学分级NET G3, Ki-67增殖指数约40%, 核分裂象9个/10 HPF (H-E染色, $\times 20$)。

表2 NET G1、NET G2及NET G3/NEC病灶CEUS增强程度及增强方式比较

病理学分级	动脉期增强方式		动脉期增强程度		静脉期增强程度		延迟期增强程度	
	均匀	不均匀	高或等增强	低增强	高或等增强	低增强	高或等增强	低增强
NET G1 (<i>n</i> =15)	11	4	14	1	14	1	13	2
NET G2 (<i>n</i> =23)	12	11	19	4	13	10	10	13
NET G3/NEC (<i>n</i> =11)	3	8	8	3	6	5	1	10
χ^2 值	5.27		2.01		7.10		16.30	
<i>P</i> 值	0.075		0.420		0.033		0.000	

表3 不同病理学分级pNEN与CEUS增强方式及增强程度的相关性

病理学分级	动脉期不均匀增强率	静脉期低增强率	延迟期低增强率
NET G1	26.7% (4/15)	6.7% (1/15)	13.3% (2/15)
NET G2	47.8% (11/23)	43.5% (10/23)	56.5% (13/23)
NET G3/NEC	72.7% (8/11)	45.5% (5/11)	9.1% (10/11)
<i>r</i> 值	0.33	-0.33	-0.57
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

现有的神经内分泌肿瘤2017年WHO病理学分级标准根据Ki-67增殖指数与核分裂数,将pNEN分为NET G1、NET G2、NET G3及NEC; pNEN的病理学分级越高,则肿瘤增殖活性越高,越容易发生淋巴结转移和远处转移,预后越差^[11-12]。目前,临床上NET G1和NET G2首选外科手术治疗,而NET G3及NEC提倡综合治疗,包括外科手术治疗、全身化疗、靶向治疗、射频消融治疗及介入化疗栓塞等^[13-14]。外科手术是治疗NET G1、NET G2的首选治疗方案,其术后预后良好,NET G1、NET G2患者的术后中位生存期分别大于16、8年。但NET G3及NEC患者术后预后差,中位生存期不足1年^[15]。Martin-Perez等^[16]研究结果显示,即使晚期的NET G1级pNEN的5年生存率(63%)也明显优于早期高级别(Ki-67增殖指数>20%)pNEN的5年生存率(17%)。因此术前用影像学方法无创、

准确地预测肿瘤的pNEN病理学分级,有助于临床选择最优的治疗方案,改善患者预后。

pNEN病灶的大小与疾病的分期和预后密切相关,病灶最大径越大,提示其临床分期及病理学分级越高^[13, 17]。本研究结果显示,NET G1、NET G2及NET G3/NEC病灶最大径与病理学分级呈正相关。但也有研究^[18]表明pNEN病灶大小对于预测疾病恶性程度的准确度仅为50%,另有研究^[19]发现,约33%小于2 cm的无功能pNEN出现局部淋巴结转移。因此,单纯依据pNEN病灶大小预测疾病的预后准确度低,且假阴性率高。以往研究^[20-23]结果显示,pNEN患者主胰管扩张较少。本研究结果显示,主胰管扩张这一超声表现对于鉴别NET G1、NET G2和NET G3/NEC病灶差异无统计学意义($P>0.05$)。pNEN病灶的大小、钙化、囊变及主胰管扩张等声像图特征不能准确地预测疾病的病理学分级^[21-22]。在本研究结果中,钙化和囊变等常规超声表现在不同病理学分级的pNEN病灶中差异无统计学意义($P>0.05$)。

以声诺维为代表的第二代“纯血池”造影剂能进入胰腺组织及病灶的毛细血管网,实时、清晰、准确地显示病灶及周围胰腺实质的微循环血流灌注。CEUS在胰腺疾病的诊断、鉴别诊断中得到了广泛应用^[24-26]。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,由此也决定了其特征性的CEUS增强-消退表现。以往研究^[27]显示,CEUS动脉期高增强诊断pNEN的准确度、灵敏度及特

异度分别为73.8%、83.3%及60.0%。本研究中83.7% (41/49) 的pNEN动脉期亦呈典型高增强或等增强表现。

曾有研究^[10, 22, 28-29]利用计算机体层成像 (computed tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 研究pNEN的增强方式与病理学分级的相关性, 结果显示pNEN病灶的CT/MRI增强方式与病理学分级存在一定的相关性。但增强CT及增强MRI无法实时、动态观察病灶的增强—消退特征, 且增强CT及增强MRI对比剂为非纯血池造影剂, 延迟期造影剂外渗至细胞外间质在一定程度上影响pNEN病灶及周围胰腺实质的增强程度, 在临床应用上存在一定的局限性^[30]。D'Onofrio等^[31]研究显示, 术前CEUS判断胰腺病灶微循环特征的准确度优于增强CT。造影剂的微泡直径仅约3 μm , 不会渗出至细胞外间质, 能实时动态地观察病灶微循环的增强-消退改变。

Palazzo等^[9]研究结果显示, CEUS动脉期呈不均匀增强的pNEN病灶肿瘤内微血管密度稀疏, 纤维组织成分密集, 容易发生转移, 病灶Ki-67增殖指数明显高于均匀增强的pNEN病灶, 具有更高的侵袭性。相关研究^[25, 32]也发现, CEUS动脉期表现为不均匀增强的pNEN病灶, 具有更高的Ki-67增殖指数, 也更容易发生肝转移。CEUS表现有助于术前评估和预测pNEN病灶的恶性程度, 虽然这些研究结果显示Ki-67增殖指数与CEUS表现具有一定的相关性, 但是各研究中心之间Ki-67增殖指数的取值不尽相同, 无法简单、有效地广泛运用于临床。本研究通过比较CEUS增强表现, 发现NET G1、NET G2、NET G3/NEC病灶在静脉期及延迟期的增强程度与病理学分级存在一定的相关性。静脉期及延迟期低增强表现提示为NET G2或NET G3/NEC。NET G1病灶CEUS动脉期以均匀增强表现为主, 而NET G3/NEC病灶则以不均匀增强为主 ($P < 0.05$)。NET G1、NET G2及NET G3/NEC病灶在动脉期的增强方式与病理学分级呈低度相关 ($r = 0.33$, $P < 0.05$)。因此, CEUS动脉期pNEN病灶呈均匀增强提示可能为低级别pNEN。

CEUS通过实时、动态观察pNEN病灶动脉期增强方式、静脉期及延迟期增强程度, 有助于术前无创预测pNEN肿瘤病理学分级。

综上所述, pNEN的CEUS表现具有一定的特征, CEUS动脉期均匀高增强提示为NET G1。动脉期不均匀高增强及静脉期、延迟期低增强提示为NET G2或NET G3/NEC的可能。CEUS有助于术前预测pNEN的病理学分级, 为临床制订合理的诊疗决策提供影像学支持。

[参 考 文 献]

- [1] HALFDANARSON T R, RABE K G, RUBIN J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(10): 1727-1733.
- [2] FAN Z H, LI Y, YAN K, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions—a comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(9): 1385-1390.
- [3] 王延杰, 孙利, 严昆, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤超声造影表现与病理对照 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(3): 207-211.
- [4] 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.
- [5] 张琪, 杨道辉, 于凌云, 等. 超声造影在诊断肿块型自身免疫性胰腺炎中的临床价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 35(1): 35-38.
- [6] DIETRICH C F, JENSSEN C. Modern ultrasound imaging of pancreatic tumors [J]. *Ultrasonography*, 2020, 39(2): 105-113.
- [7] SCARPA A, MANTOVANI W, CAPELLI P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(6): 824-833.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] HORIGUCHI S, KATO H, SHIRAHARA H, et al. Dynamic computed tomography is useful for prediction of pathological grade in pancreatic neuroendocrine neoplasm [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(4): 925-931.
- [11] PAVEL M, BAUDIN E, COUVELARD A, et al. ENETS

- consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary [J] . *Neuroendocrinology*, 2012, 95(2): 157-176.
- [12] LEE L, ITO T, JENSEN R T. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies [J] . *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(12): 1029-1050.
- [13] 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.
- [14] AKIROV A, LAROUCHE V, ALSHEHRI S, et al. Treatment options for pancreatic neuroendocrine tumors [J] . *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 828.
- [15] DEGUELTE S, DE MESTIER L, HENTIC O, et al. Preoperative imaging and pathologic classification for pancreatic neuroendocrine tumors [J] . *J Visc Surg*, 2018, 155(2): 117-125.
- [16] 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 (RGETNE) [J] . *Neuroendocrinology*, 2013, 98(2): 156-168.
- [17] LUO G P, JAVED A, STROSBERG J R, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society systems [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(3): 274-280.
- [18] 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.
- [19] GRATIAN L, PURA J, DINAN M, et al. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States [J] . *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11): 3515-3521.
- [20] ISHIKAWA T, ITOH A, KAWASHIMA H, et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors [J] . *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(6): 951-959.
- [21] 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.
- [22] KIM D W, KIM H J, KIM K W, 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.
- [23] 王明亮, 纪元, 谢艳红, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的MRI征象及与病理学分级的对照研究 [J] . *中华放射学杂志*, 2017, 51(2): 136-140.
- [24] KITANO M, KUDO M, YAMAOKA K J, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography [J] . *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2): 303-310.
- [25] 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.
- [26] D'ONOFRIO M, BIAGIOLI E, GERARDI C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and contrast-enhanced endoscopic ultrasound (ECEUS) for the differentiation of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis [J] . *Ultraschall Med*, 2014, 35(6): 515-521.
- [27] SERRA C, FELICANI C, MAZZOTTA E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors [J] . *Pancreas*, 2013, 42(5): 871-877.
- [28] LUO Y J, DONG Z, CHEN J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: correlation between MSCT features and pathological classification [J] . *Eur Radiol*, 2014, 24(11): 2945-2952.
- [29] 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.
- [30] CHEN C H, YANG C C, YEH Y H, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography of ductal pancreatic adenocarcinomas: correlation with digital subtraction angiography findings [J] . *J Clin Ultrasound*, 2004, 32(4): 179-185.
- [31] D'ONOFRIO M, MALAGÒ R, ZAMBONI G, et al. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT [J] . *Pancreatol*, 2005, 5(4-5): 398-402.
- [32] MALAGÒ R, D'ONOFRIO M, ZAMBONI G A, et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors [J] . *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 192(2): 424-430.

(收稿日期: 2021-06-02 修回日期: 2021-06-27)