

## MSCT features of hepatic metastases of nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumor and pancreatic ductal adenocarcinoma

SU Jianwei<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup>, PEI Xiang<sup>2</sup>, SUN Yingshi<sup>3</sup>, CUI Yong<sup>3\*</sup>

(1. Department of Radiology, Daxing Teaching Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 102600, China; 2. Department of Radiology, Beijing Shunyi District Hospital, Beijing 101300, China; 3. Department of Radiology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education], Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore MSCT features of hepatic metastases of nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumor (PNET) and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and its value for differential diagnosis. **Methods** A total of 21 patients with nonhypervascular PNET and 56 patients with PDAC associated with hepatic metastases were analyzed retrospectively. The CT features of hepatic metastases including tumor number, distribution, size, fusion of lesions, abnormal hepatic perfusion and the CT enhancement degree were observed and analyzed. **Results** There was no significant difference of the tumor number, distribution and lesion fusion of hepatic metastases between nonhypervascular PNET and PDAC (all  $P > 0.05$ ). There was significant difference of the maximum diameter of hepatic metastases between nonhypervascular PNET and PDAC ( $P = 0.03$ ). The incidence of abnormal hepatic perfusion of PDAC was higher than that of nonhypervascular PNET (67.86% vs 28.57%,  $P < 0.01$ ). In arterial phase, portal phase and equilibrium phase, the enhancement index of hepatic metastases of nonhypervascular PNET were all higher than that of PDAC ( $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis showed that only the enhancement index in arterial phase was an independent factor for differentiating hepatic metastases between nonhypervascular PNET and PDAC, with AUC of 0.97. **Conclusion** The imaging features of hepatic metastases on MSCT is helpful for differentiating diagnosis of nonhypervascular PNET and PDAC.

**[Keywords]** pancreatic neoplasms; neuroendocrine tumors; adenocarcinoma; hepatic metastases; tomography, X-ray computed

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201903022

## 非富血供胰腺神经内分泌肿瘤与导管腺癌肝转移 MSCT 表现

苏建伟<sup>1</sup>, 张斌<sup>1</sup>, 裴响<sup>2</sup>, 孙应实<sup>3</sup>, 崔湧<sup>3\*</sup>

(1. 首都医科大学大兴教学医院放射科, 北京 102600; 2. 北京市顺义区医院放射科, 北京 101300; 3. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室医学影像科, 北京 100142)

**[摘要]** **目的** 探讨非富血供胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)与胰腺导管腺癌(PDAC)肝转移 CT 影像特征及其在二者

**[基金项目]** 国家自然科学基金(61520106004)、西藏自治区自然科学基金(XZ2017ZR-ZY01)。

**[第一作者]** 苏建伟(1980—),男,河北秦皇岛人,硕士,主治医师。研究方向:腹盆腔影像诊断。E-mail: sjweil@163.com

**[通信作者]** 崔湧,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室医学影像科,100142。

E-mail: yong.cui@outlook.com

**[收稿日期]** 2019-03-04 **[修回日期]** 2019-09-22

鉴别诊断中的价值。**方法** 回顾性分析 21 例非富血供 PNET 伴肝转移及 56 例 PDAC 伴肝转移患者的资料,分析其肝转移病灶数目、分布、大小、病灶融合、周围肝组织异常灌注、增强扫描强化程度等 CT 特征。**结果** 非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移病灶的数目、分布、病灶融合之间差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),非富血供 PNET 及 PDAC 肝转移灶的最大径差异有统计学意义( $P=0.03$ ),PDAC 肝转移灶周围肝组织异常灌注发生率(67.86%)多于非富血供 PNET 肝转移灶(28.57%),差异有统计学意义( $P<0.01$ ),非富血供 PNET 肝转移动脉期、门静脉期、平衡期强化指数高于 PDAC( $P<0.01$ )。Logistic 多因素分析显示动脉期强化指数是鉴别非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移的独立预测因素,鉴别诊断二者的 AUC 为 0.97。**结论** 非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移灶的 CT 影像特征有助于鉴别伴有肝转移的非富血供 PNET 与 PDAC。

**[关键词]** 胰腺肿瘤;神经内分泌瘤;腺癌;肝转移;体层摄影术,X 线计算机

**[中图分类号]** R735.9; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)11-1678-05

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, PNET)起自胰岛的神经内分泌细胞,约占胰腺肿瘤的 2%,其中 50%以上为恶性,是仅次于胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的胰腺原发肿瘤,发病率有逐年升高趋势<sup>[1-4]</sup>。PNET 影像表现多样,以富血供为其特征性表现。但 Jeon 等<sup>[5]</sup>研究显示,增强扫描中 50%的 PNET 表现为非富血供病灶,即动脉期强化等于或低于正常胰腺实质,此时与 PDAC 鉴别诊断困难;同时 PNET 与 PDAC 均易发生远隔转移且肝脏为最常见的转移器官,故对二者进行鉴别诊断具有重要意义。本研究通过对比非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移的 CT 表现,旨在为二者的鉴别诊断提供有价值信息。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2014 年 1 月—2018 年 10 月于北京大学肿瘤医院就诊的 65 例 PNET 肝转移及 367 例 PDAC 肝转移患者的临床及影像资料。65 例 PNET 患者中,27 例为非富血供病灶,其中 6 例扫描前曾接受化疗,余 21 例患者入组(PNET 组);367 例 PDAC 患者中,49 例影像学检查前接受手术治疗,86 例接受介入治疗,176 例接受术前化疗,余 56 例未经任何治疗者入组(PDAC 组)。所有疾病均经病理学证实。PNET 组( $n=21$ )中,男 11 例,女 10 例,年龄 19~65 岁,平均( $46.3 \pm 13.2$ )岁,其中 5 例行胰腺原发灶穿刺,13 例行肝转移灶穿刺,2 例行原发灶手术切除,1 例行腹腔肿物穿刺;病理为神经内分泌瘤 13 例,均为 G2 级,神经内分泌癌 8 例。PDAC 组( $n=56$ )中,男 41 例,女 15 例,年龄 22~79 岁,平均( $58.5 \pm 11.2$ )岁,其中 7 例行胰腺原发灶穿刺,47 例行肝转移灶穿刺,1 例行肝转移灶切除,1 例行腹腔转移结节切除。

**1.2 仪器与方法** 患者均接受 CT 平扫及增强扫描。采用 GE Discovery 750 HD CT 机或 GE 64

Lightspeed CT 机。扫描参数:管电压 120 kV,自动毫安秒,矩阵  $512 \times 512$ ,层厚 5 mm,层距 5 mm。增强扫描时以高压注射器经肘静脉团注对比剂碘海醇,剂量 1 mg/kg 体质量,流率 3.0~3.5 ml/s,分别于对比剂注射后 25~30 s、60~70 s、90~100 s 行动脉期、门静脉期、平衡期 3 期扫描。

**1.3 图像分析** 由 2 名主治医师、10 年以上工作经验的影像科医师在 CARESTREAM RIS GC 影像工作站采用双盲法评价图像,意见有分歧者协商达成一致。计量资料取二者平均值。主要观察肝转移病灶数目、分布、病灶融合、钙化及病灶周围肝组织异常灌注情况;测量最大病灶的最大横径;分别观察肝转移灶平扫相对密度及动脉期、门静脉期、平衡期的强化指数(与正常肝组织对比),并观察肝转移灶的强化方式。平扫相对密度=病灶平扫实质部分 CT 值/正常肝实质 CT 值、动脉期(门静脉期、平衡期)强化指数=病灶动脉期(门静脉期、平衡期)最高强化处 CT 值/动脉期(门静脉期、平衡期)正常肝实质 CT 值。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。计量资料服从正态分布者,以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用  $t$  检验,不服从正态分布者以秩平均值表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;增强扫描动脉期、门静脉期、平衡期强化指数采用 Logistic 回归方程行多因素分析,并以 ROC 曲线分析其预测价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

PNET 组及 PDAC 组肝转移灶数目、分布、病灶融合、病灶内钙化出现率及平扫相对密度差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。非富血供 PNET 肝转移灶最大径大于 PDAC( $P=0.03$ )。PDAC 肝转移灶周围肝组织异常灌注发生率(38/56,67.86%)高于非富血供 PNET(6/21,28.57%),差异有统计学意义( $P<0.01$ )。非富

血供 PNET 肝转移灶动脉期、门静脉期、平衡期强化指数均高于 PDAC( $P$  均  $< 0.01$ )。PNET 组及 PDAC 组肝转移灶强化方式差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 非富血供 PNET 肝转移灶以流出型为主, PDAC 肝转移灶以流入型及平台型为主。见表 1 及图 1、2。

Logistic 回归分析显示动脉期强化指数为鉴别非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移的独立预测因素( $P < 0.01$ , 表 2)。ROC 曲线示以动脉期强化指数为 1.02 鉴别 PNET 及 PDAC 肝转移灶的  $AUC = 0.97$  ( $P = 0.02$ )(图 3)。

表 1 非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移灶统计学分析

组别	分布(例)		病灶最大径 (mm)	平均最大径 (mm)	数目(例)			
	弥漫	局限			≤5 个	6~10 个	11~20 个	≥21 个
非富血供 PNET( $n=21$ )	16	5	48.24	47	4	2	3	12
PDAC( $n=56$ )	46	10	35.54	36	8	6	11	31
$t/\chi^2/Z$ 值	0.35		-2.22	-1.92	0.49			
$P$ 值	0.56 <sup>a</sup>		0.03 <sup>b</sup>	0.06 <sup>b</sup>	0.92 <sup>a</sup>			

组别	融合(例)		异常灌注(例)		钙化(例)		平扫相对密度
	是	未融合	阳性	阴性	阳性	阴性	
非富血供 PNET( $n=21$ )	10	11	6	15	2	19	0.71±0.09
PDAC( $n=56$ )	23	33	38	18	0	56	0.67±0.11
$t/\chi^2/Z$ 值	0.26		9.63		—		1.47
$P$ 值	0.61 <sup>a</sup>		$< 0.01^a$		0.07 <sup>c</sup>		0.15 <sup>d</sup>

组别	增强扫描			强化方式(例)		
	动脉期强化指数	门静脉期强化指数	平衡期强化指数	流出型	平台型	流入型
非富血供 PNET( $n=21$ )	1.48±0.36	0.97±0.18	0.94±0.16	15	3	3
PDAC( $n=56$ )	0.74±0.19	0.61±0.16	0.67±0.16	5	22	29
$t/\chi^2/Z$ 值	8.79	8.09	6.25	31.08		
$P$ 值	$< 0.01^d$	$< 0.01^d$	$< 0.01^d$	$< 0.01^a$		

注: a: 采用  $\chi^2$  检验; b: 以中位数表示, 采用 *Mann-Whitney U* 秩和检验; c: 采用 Fisher 精确检验; d: 采用独立样本  $t$  检验

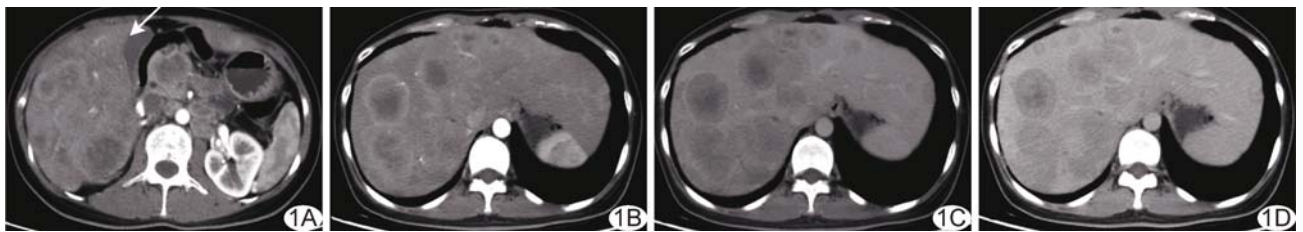


图 1 患者女, 29 岁, 胰腺神经内分泌癌 A. 胰腺原发肿瘤动脉期, 肿瘤呈乏血供表现(箭); B~D. 分别为肝转移动脉期、门静脉期及平衡期图像, 肝内多发转移灶动脉期明显强化(B), 门静脉期及平衡期强化减低(C、D)

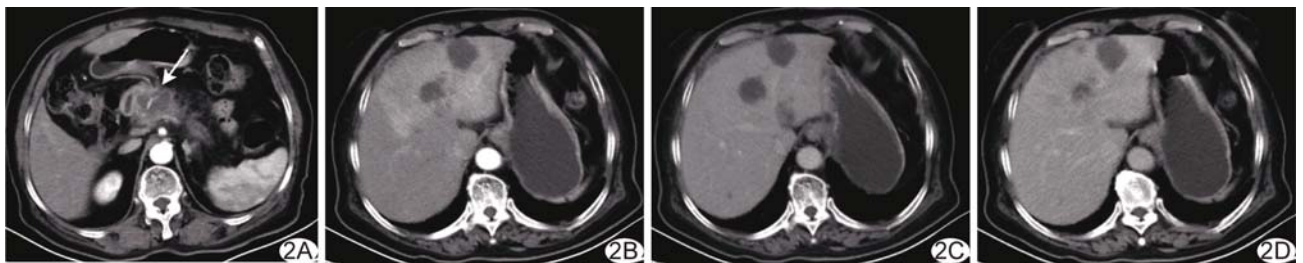


图 2 患者女, 73 岁, 胰腺中分化腺癌 A. 胰腺原发肿瘤动脉期, 肿瘤呈乏血供表现(箭); B~D. 分别为肝转移动脉期、门静脉期、平衡期图像, 肝转移灶呈动脉期低强化及周围肝组织异常灌注(B), 并可见延迟强化(C、D)

表 2 非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移灶三期增强扫描强化指数 Logistic 回归分析

评估方法	单因素分析		多因素分析	
	P 值	95%CI	P 值	95%CI
动脉期强化指数	<0.01	(0, 0.03)	<0.01	(0, 0.03)
门静脉期强化指数	0.23	(0, 30.33)	0.25	(0, 14.17)
平衡期强化指数	0.55	(0.01, 184.543.71)	—	—

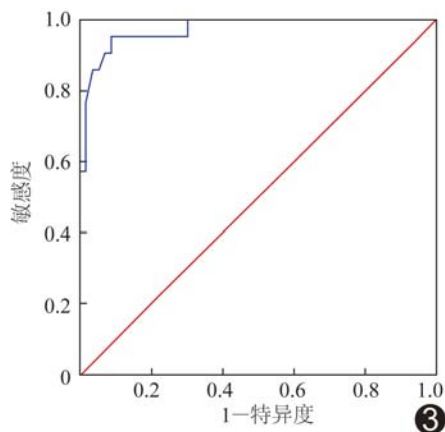


图 3 动脉期强化指数鉴别诊断非富血供 PNET 及 PDAC 肝转移灶的 ROC 曲线

### 3 讨论

#### 3.1 非富血供 PNET 与 PDAC 肝转移灶 CT 表现

PNET 在胰腺原发肿瘤中位居第 2 位,仅次于 PDAC,且发病率有逐年增高趋势<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[1-2,6]</sup>报道,PNET 的 5 年生存率可达 50%~80%,明显高于 PDAC。由于二者的 5 年生存率存在明显差异,临床治疗方式亦有较大差别,因此,精确诊断 PNET 及 PDAC 对于临床治疗及判断预后均有重要意义。Jeon 等<sup>[5]</sup>研究表明,约 49%~55%的 PNET 病灶增强扫描表现为非富血供病变,与 PDAC 鉴别诊断困难。此时,临床为获得正确的诊断,常需要通过有创的穿刺活检或手术方式,以获取病理结果。研究<sup>[6-7]</sup>报道,PNET 及 PDAC 均易发生肝脏转移,且二者肝转移灶 CT 影像表现不同。因此,认识非富血供 PNET 及 PDAC 肝转移灶 CT 影像特点将有助于二者的鉴别诊断,并能够指导临床进一步的检查及治疗,有可能避免不必要的有创检查。

3.2 CT 平扫的鉴别诊断价值 肝脏为非富血供 PNET 与 PDAC 的最常见远隔转移器官,其转移途径为经门静脉系统的血行转移<sup>[8]</sup>。本组病例中,二者肝转移多为多发病灶,表现为弥漫性随机分布,且大小不

均,符合肝脏血行转移灶的共同特点,与研究<sup>[7,9]</sup>报道相符,但非富血供 PNET 肝转移灶最大径较 PDAC 肝转移灶大。可能因为 PDAC 恶性程度高,生存期较短,出现肝转移时已进入疾病终末期,故 PDAC 肝转移灶相对较小;而非富血供 PNET 多为无

功能性,临床发现时转移灶已经较大,又因生存期长,致其肝转移灶相对较大<sup>[1,10]</sup>,本组中非富血供 PNET 肝转移灶最大径可达 20 cm。Poultides 等<sup>[11]</sup>报道,PNET 肝转移灶钙化发生率约为 27.4%,并认为其与原发灶是否存在钙化相关。本研究中,9.52%(2/21)非富血供 PNET 肝转移灶中出现钙化,低于 Poultides 等<sup>[11]</sup>报道,可能与纳入病例较少及 CT 密度分辨率不足有关;而 PDAC 肝转移灶中无一例出现钙化。

3.3 CT 增强扫描的鉴别诊断价值 本研究中,CT 增强扫描动脉期非富血供 PNET 肝转移灶周围肝组织异常灌注发生率低于 PDAC。虽然二者同来源于胰腺肿瘤,但二者生物学行为却有较大差异,PDAC 肝转移灶多呈侵袭性生长,周边血管易受累及,尤其是门静脉管壁较薄,压力较小,肿瘤易造成门静脉管腔狭窄,血供减少,动脉代偿血供增加,故表现为动脉期异常灌注;非富血供 PNET 肝转移灶肿瘤细胞侵袭性较差,对门静脉血管影响较小,故动脉期异常灌注出现率较低<sup>[10,12-13]</sup>。

研究<sup>[7,14]</sup>报道,PDAC 肝转移灶与其原发灶强化方式相近,表现为乏血供病变及延迟强化,且各增强扫描期相强化程度均低于正常肝实质;而非富血供 PNET 肝转移灶多表现为富血供,与原发灶表现不一致。Ronot 等<sup>[6]</sup>研究显示,PNET 肝转移灶 70%表现为动脉期高强化,56%表现为门静脉期低强化;Cui 等<sup>[7]</sup>研究亦显示,PNET 肝转移灶 73.9%表现为动脉期高强化,65.2%为动态增强扫描逐渐廓清,均与胰腺癌有明显差异。本研究中,非富血供 PNET 肝转移灶多表现为富血供及流出型的强化方式,PDAC 肝转移灶多表现为乏血供,以及平台型与流入型的强化方式;ROC 曲线亦表明,动脉期强化高于正常肝实质者,提示肝转移灶来源于非富血供 PNET。笔者认为,非富血供 PNET 及 PDAC 肝转移灶增强扫描表现存在明显差异,与二者病理基础有关。非富血供 PNET 肝转移灶内含有丰富的肿瘤细胞,仅含少量的纤维间质,故

动脉期肿瘤实质明显强化;PDAC 肝转移灶内含有丰富的纤维间质,肿瘤细胞含量相对较少,且细胞外含有大量的胶原和透明质酸等复杂物质,造成动脉期肿瘤实质强化不明显,并出现延迟强化,二者病理成分不同造成了其不同的强化方式<sup>[3,15]</sup>。因此认为,相对于 PDAC,动脉期高强化及流出型强化方式是非富血供 PNET 肝转移灶较特征性表现。

本研究的不足之处:① PNET 属于较少见胰腺原发肿瘤,表现为非富血供者尤其少,故本研究样本量较小;② PNET 根据 WHO 分级又分为 G1、G2、G3 三级,三者影像表现存在一定差异<sup>[16-17]</sup>,而本研究未对非富血供 PNET 患者进行 G1、G2、G3 分组。

综上所述,非富血供 PNET 肝转移灶 CT 增强扫描较特征性的表现为富血供及流出型的强化方式,与 PDAC 肝转移存在明显差异。

#### [参考文献]

- [1] Fraenke M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(6):691-703.
- [2] Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Endosc*, 2017, 50(6):537-545.
- [3] Salaria SN, Shi C. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Pathol Clin*, 2016, 9(4):595-617.
- [4] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(1):1-18;vii.
- [5] Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al. Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: Differential diagnosis from pancreatic ductal adenocarcinomas at MR imaging-retrospective cross-sectional study. *Radiology*, 2017, 284(1):77-87.
- [6] Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, et al. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol*, 2017, 89:156-162.
- [7] Cui Y, Li ZW, Li XT, et al. Dynamic enhanced CT: Is there a difference between liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor and adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(64):108146-108155.
- [8] Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(3):413-422.
- [9] 崔湧, 史燕杰, 陈颖, 等. 胃肠胰神经内分泌癌与伴神经内分泌分化腺癌肝转移 CT 影像鉴别. *临床放射学杂志*, 2017, 36(10):1441-1445.
- [10] Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic ductal adenocarcinoma and its variants. *Surg Pathol Clin*, 2016, 9(4):547-560.
- [11] Poultsides GA, Huang LC, Chen Y, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Radiographic calcifications correlate with grade and metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(7):2295-2303.
- [12] Ishibashi T, Satoh A, Hama H, et al. Transient heterogeneous enhancement on dual-phase helical CT of liver. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1996, 56(9):629-633.
- [13] 原春辉, 陶连元, 修典荣. 胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的治疗策略. *中华外科杂志*, 2017, 55(9):650-654.
- [14] Danet IM, Semelka RC, Leonardou P, et al. Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(3):809-817.
- [15] Whatcott CJ, Diep CH, Jiang P, et al. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3561-3568.
- [16] Lotfalizadeh E, Ronot M, Wagner M, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumour grade with MR imaging features: Added value of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol*, 2017, 27(4):1748-1759.
- [17] Chen X, Wang Z. Differences between grades G1 and G2 hypovascular pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic neuroendocrine carcinoma. *Radiology*, 2017, 285(1):331-332.