

# CT 特征鉴别非富血供胰腺神经内分泌肿瘤与胰腺导管腺癌的初步研究



黄子星, 于浩鹏, 李谋, 汪翊, 宋彬

四川大学华西医院放射科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 探索能用于鉴别非富血供胰腺神经内分泌肿瘤(pNEN)与胰腺导管腺癌(PDAC)的CT特征。方法 回顾性纳入四川大学华西医院2010年5月至2017年5月期间经过病理确诊为非富血供pNEN和PDAC的患者,分析二者的CT特征,通过多元逻辑回归筛选CT特征并计算其诊断效能。结果 40例非富血供pNEN(无功能性33例,功能性7例)及80例PDAC患者纳入本研究。非富血供pNEN与PDAC间差异有统计学意义的特征包括肿瘤位置、肿瘤长径、肿瘤边界、肿瘤实质均匀、肿瘤内钙化及肿瘤内血管影( $P<0.05$ )。将各项有统计学意义的特征经过多元逻辑回归分析后提示肿瘤边界[OR为14.63,95%CI为(2.82,75.99)]和肿瘤内钙化[OR为4.00,95%CI为(1.03,15.59)]能够独立鉴别出非富血供pNEN。再根据有统计学意义的特征最终得出非富血供pNEN与PDAC鉴别诊断的多元逻辑回归模型,其诊断敏感性为65.00%,95%CI为(48.3,79.4);特异性为85.00%,95%CI为(75.3,92.0);受试者工作特征曲线下面积为0.780,95%CI为(0.695,0.850)。结论 CT特征多元逻辑回归模型可应用于非富血供pNEN与PDAC鉴别诊断,其中肿瘤边界及肿瘤内钙化2种特征在非富血供pNEN与PDAC鉴别诊断中有一定的应用价值。

**【关键词】** 胰腺神经内分泌瘤;胰腺导管腺癌;CT;多元逻辑回归

## CT features differentiate nonhypervascular pancreatic neuroendocrine neoplasm and pancreatic ductal adenocarcinoma: preliminary study

HUANG ZiXing, YU HaoPeng, LI Mou, WANG Yi, SONG Bin

Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: SONG Bin, Email: cjr.songbin@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To explore CT features that can be used to identify nonhypervascular pancreatic neuroendocrine neoplasm (pNEN) and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods** The patients with pathologically confirmed the pNEN and PDAC were retrospectively included from May 2010 to May 2017. The CT features were analyzed. The CT features were extracted by the multivariate logistic regression, and their diagnostic performance was calculated. **Results** Forty patients with the nonhypervascular pNEN (33 unfunctional, 7 functional) and 80 patients with the PDAC were included in this study. The features of significant differences between the nonhypervascular pNEN and the PDAC included: the location, long diameter, margin, uniform lesions, calcification, and vascular shadows of the lesion. The margin [OR 14.63, 95% CI (2.82, 75.99)] and calcification [OR 4.00, 95% CI (1.03, 15.59)] of the lesion could independently identify the nonhypervascular pNEN. The multivariate logistic regression model of the differential diagnosis of the nonhypervascular pNEN and PDAC was obtained through the significant differences. The diagnostic sensitivity was 65.00%, 95% CI (48.3, 79.4); specificity was 85.00%, 95% CI (75.3, 92.0); and area under the receiver operating curve was 0.780, 95% CI (0.695, 0.850). **Conclusions** Multivariate logistic regression model of CT features is helpful for differential diagnosis of nonhypervascular pNEN and PDAC. Features of margin and calcification of lesion are more valuable in differential diagnosis of nonhypervascular pNEN and PDAC.

**【Keywords】** pancreatic neuroendocrine neoplasm; pancreatic ductal adenocarcinoma; computed tomography; multivariate logistic regression

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN) 来源于胰腺导管细胞和腺泡细胞的多能干细胞, 占有胰腺肿瘤的 1% ~ 2%<sup>[1]</sup>。pNEN 按照分化程度分为胰腺神经内分泌瘤和胰腺神经内分泌癌, 高、中分化 pNEN 为胰腺神经内分泌瘤, 低分化 pNEN 为胰腺神经内分泌癌<sup>[2]</sup>。近年来, 我国对 pNEN 的报道亦逐渐增多, 但国内现阶段 pNEN 的流行趋势、临床特征以及防治状况仍不甚明晰。有文献<sup>[3-4]</sup>报道在 2001 ~ 2010 年期间国内的 pNEN 发病率呈逐渐升高趋势, 这可能是得益于影像学检查手段的广泛使用。多期增强 CT 是胰腺疾病的主要检查手段, 也是 pNEN 诊疗指南和专家共识推荐的主要检查手段<sup>[2]</sup>。pNEN 典型的 CT 表现为境界清楚的富血供肿瘤, 在多期增强 CT 动脉期明显强化, 较小的肿瘤一般均匀强化, 较大的肿瘤可能会存在囊变、坏死、纤维化、钙化等, 常呈不均匀明显强化<sup>[5-7]</sup>。若 pNEN 发生淋巴结转移、肝脏转移, 其转移灶也表现为富血供, 在动脉期显示明显。也有一些研究<sup>[8-12]</sup>结果提示, 有部分的 pNEN 在增强扫描动脉期表现为等强化或弱强化, 即非富血供表现, 而这种表现可能会导致与胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 鉴别困难。因此, 有必要对这部分非富血供 pNEN 进行更一步的研究, 以期帮助其与 PDAC 的鉴别诊断。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入四川大学华西医院 2010 年 5 月至 2017 年 5 月期间经过病理确诊为 pNEN 和 PDAC 的患者。

非富血供 pNEN 纳入标准: ① 治疗前 1 个月内进行腹部多期增强 CT 扫描; ② pNEN 增强扫描动脉期病灶强化程度低于周围正常胰腺实质或与周围胰腺实质一致; ③ 病灶最大横截面长径  $\geq 10$  mm。排除标准: ① pNEN 增强扫描动脉期病灶强化高于周围正常胰腺实质; ② 扫描前接受过其他治疗 (化疗、放疗、核素治疗、靶向治疗等); ③ CT 图像出现病灶区域有伪影。按照 1 : 2 匹配相同年龄段 (以 10 年为年龄段) 的 PDAC 患者, 以入院时间先后顺序, 每例非富血供 pNEN 匹配的 PDAC 纳满即止。

PDAC 患者纳入标准: ① 治疗前 1 个月内进行腹部多期增强 CT 扫描; ② 病灶最大横截面长径  $\geq 10$  mm。排除标准: ① 扫描前接受过其他治疗

(化疗、放疗、核素治疗、靶向治疗等); ② CT 图像出现病灶区域有伪影; ③ PDAC 增强扫描病灶强化程度高于周围正常胰腺实质。

### 1.2 CT 扫描

CT 扫描采用西门子 (Siemens Somatom Definition FLASH)、飞利浦 (Brilliance 64) 扫描机, 120 ~ 140 kV, 210 mA, 层厚 2 ~ 5 mm。采用高压注射器注入非离子对比剂 (碘海醇, 300 g/L), 剂量为 1.5 mL/kg, 注射流率为 2.0 ~ 3.0 mL/s, 采用触发式扫描, trigger 位于腹主动脉, 当 CT 值大于 100 HU 时触发动脉期扫描, 动脉期扫描后 35 s 进行门静脉期扫描。

### 1.3 图像分析

由 2 名具有 13 年及 5 年腹部影像特征诊断经验的医师在未知病理结果情况下共同协商分析图像。需要观察的 CT 包括: 肿瘤位置、肿瘤长径 (取轴位上最大层面的最长径)、肿瘤边界、肿瘤实质均匀、肿瘤内钙化、肿瘤内囊变、门静脉期强化程度升高、远端胰管管径扩张 (管径  $> 3$  mm)、周围血管侵犯<sup>[13]</sup>。

### 1.4 统计学方法

所有统计分析在 SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) 及 Medcalc Software v.15.8 (Ostend, Belgium) 中完成。定量指标以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 形式表述, 同时满足正态分布及方差齐性时用独立样本  $t$  检验, 否则使用 Mann-Whitney 非参数检验; 定性指标采用卡方 ( $\chi^2$ ) 检验分析组间差异; 通过多元逻辑回归筛选目标影像学特征; 计算各项特征的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 下面积、敏感性、特异性、比值比 (odds ratio, OR) 及各自的 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 判断相关 CT 影像学指标的鉴别诊断价值。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 非富血供 pNEN 和 PDAC 患者的一般特征及 CT 特征比较

40 例非富血供 pNEN (无功能性 33 例, 功能性 7 例。典型病例的 CT 图像见图 1。)及 80 例 PDAC 患者纳入本研究, 患者的各项特征见表 1。从表 1 可见, 非富血供 pNEN 与 PDAC 间差异有统计学意义的特征包括肿瘤位置、肿瘤长径、肿瘤边界、肿瘤实质均匀、肿瘤内钙化、病灶内有血管影 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 多元逻辑回归分析非富血供 pNEN 和 PDAC

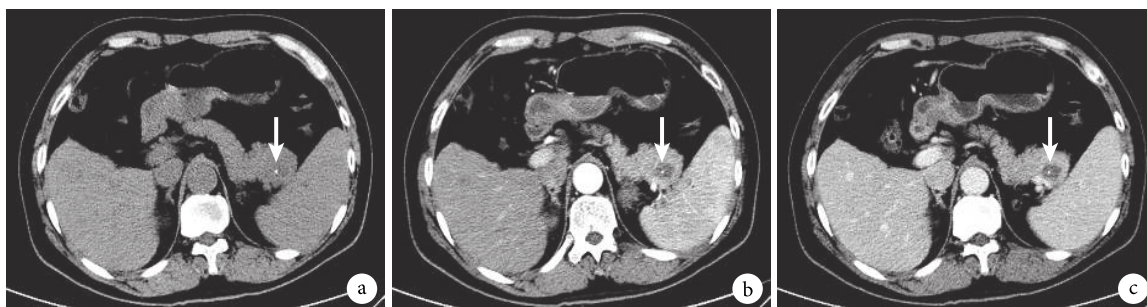


图 1 示 54 岁的男性非富血供 pNEN 患者的 CT 图

a: 平扫; b: 动脉期; c: 门静脉期。肿瘤(白箭)位于胰尾,平扫 CT 图像上呈稍低密度并可见肿瘤内点状钙化灶,动脉期及门静脉期 CT 图像均呈乏强化并可见病灶边界清楚

表 1 非富血供 pNEN 与 PDAC 患者的一般特征及 CT 特征比较

特征	非富血供 pNEN 患者 (n=40)	PDAC 患者 (n=80)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	50±13	50±14	-
性别 (男/女, 例)	23/17	52/28	0.424
肿瘤位置 (头/体/尾, 例)	14/3/23	57/4/19	0.001
肿瘤长径 (mm, $\bar{x}\pm s$ )	52.8±33.4	33.2±12.9	0.001
肿瘤边界 (清楚/不清楚, 例)	14/26	2/78	<0.001
肿瘤实质均匀 (是/否, 例)	27/13	38/42	0.038
肿瘤内囊变 (是/否, 例)	10/30	9/71	0.052
肿瘤内钙化 (是/否, 例)	9/31	5/75	0.021
门静脉期强化程度升高 (是/否, 例)	17/23	25/55	0.223
肿瘤内血管影 (是/否, 例)	23/17	27/53	0.013
远端胰管直径扩张 (是/否)	6/34	22/58	0.127
周围血管侵犯 (是/否)	18/22	29/51	0.355

### 患者的 CT 特征

将单因素分析中各项有统计学意义的特征经过多元逻辑回归后提示肿瘤边界 [ $\beta=2.683$ ,  $SE=0.841$ ,  $OR=14.63$ , 95%CI 为 (2.82, 75.99),  $P=0.001$ ] 和肿瘤内钙化 [ $\beta=1.387$ ,  $SE=0.693$ ,  $OR=4.00$ , 95%CI 为 (1.03, 15.59),  $P=0.045$ ] 能够独立鉴别出非富血供 pNEN。

### 2.3 多元逻辑回归模型分析 CT 特征对非富血供 pNEN 和 PDAC 患者的鉴别诊断价值

各项有统计学意义的特征鉴别诊断 pNEN 和 PDAC 的敏感性和特异性见表 2。通过各项有统计学意义的特征最终得出非富血供 pNEN 与 PDAC 鉴别诊断的多元逻辑回归模型函数方程为： $\text{logit}(P) = -2.462 + 0.027 \times \text{肿瘤长径 (mm)} + 2.683 \times \text{肿瘤边界 (清楚 0/不清 1)} + 1.688 \times \text{肿瘤实质 (均匀 0/不均 1)} + 2.72 \times \text{肿瘤内血管影 (是 0/否 1)} + 1.387 \times \text{肿瘤内钙化 (是 0/否 1)}$ ，其诊断的敏感性为 65.00%，95%CI 为 (48.3, 79.4)；特异性为 85.00%，95%CI 为 (75.3, 92.0)；受试者工作特征曲线下面积为 0.780，95%CI 为 (0.695, 0.850)。见图 2。

### 3 讨论

pNEN 是一种恶性程度较低的肿瘤，即使合并肝转移的 pNEN 也有着比 PDAC 更好的长期生存率<sup>[3,14-16]</sup>。pNEN 的诊断主要依靠影像学的诊断，其典型影像表现为动脉期明显强化，这与 PDAC 是完全的不同<sup>[17]</sup>。但是仍有部分的 pNEN 并不表现为动脉期明显强化，对临床的鉴别诊断造成了困难。pNEN 和 PDAC 的治疗方式是完全不同的<sup>[18-22]</sup>。因此，是否能准确诊断非富血供 pNEN 将会很大程度上影响治疗计划的制定。

表 2 非富血供 pNEN 与 PDAC 鉴别诊断中存在显著差异特征的敏感性、特异性及比值比

特征	敏感度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	OR (95%CI)
肿瘤长径 (>39 mm)*	55.00 (38.5, 70.7)	80.00 (69.6, 88.1)	1.04 (1.02, 1.07)
边界清楚	35.00 (20.6, 51.7)	97.50 (91.3, 99.7)	21.00 (4.47, 98.61)
肿瘤内存在钙化	22.50 (10.8, 38.5)	93.75 (86.0, 97.9)	4.36 (1.35, 14.04)
肿瘤内存在血管影	57.50 (40.9, 73.0)	66.25 (54.8, 76.4)	2.61 (1.19, 5.69)
肿瘤实质均匀	52.50 (41.0, 63.8)	67.50 (50.9, 81.4)	2.30 (1.04, 5.08)

\* 括号中的数值为截断值



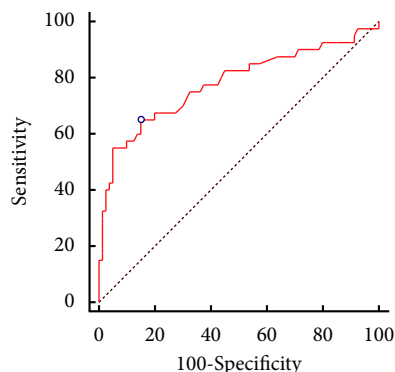


图2 多元逻辑回归模型鉴别非富血供 pNEN 和 PDAC 曲线下面积

既往对于非富血供 pNEN 的影像研究很少,最近有相关的 MRI 研究提示肿瘤的边界清楚以及在门静脉期时成等强化或高强度是鉴别非富血供 pNEN 与 PDAC 有价值的特征<sup>[8]</sup>,这对我们的研究提供了一些可供借鉴之处。

笔者研究团队前期对小样本量的乏血供 pNEN 进行 CT 图像纹理分析研究,发现纹理分析鉴别乏血供 pNEN 和 PDAC 是可行的<sup>[23]</sup>,但纹理分析受影响因素较多<sup>[24]</sup>。因此,本研究立足于挖掘可视化影像特征的鉴别价值,通过对比非富血供 pNEN 与 PDAC 的 CT 图像得出多项可能应用于两者鉴别诊断的可视化特征,多元逻辑回归结果提示其中边界清楚及肿瘤实质均匀两项特征符合 pNEN 的病理学特征,即 pNEN 较 PDAC 更高的细胞密度以及更低的侵袭性<sup>[2,25]</sup>。

对于钙化征象,有研究<sup>[26-27]</sup>提示,CT 图像中 pNEN 较 PDAC 出现钙化的频率较高。虽然这些研究纳入的 pNEN 多数是典型的 pNEN,但也提示 pNEN 可能较 PDAC 更容易出现钙化,本研究的结果也符合这一特点,即非富血供 pNEN 也比 PDAC 更容易出现钙化。

pNEN 按是否分泌激素可分为功能性和无功能性,其中无功能性占多数<sup>[2,28]</sup>。无功能性 pNEN 不分泌大量激素,在早期很少表现出明显的临床征象,大部分无功能性 pNEN 患者在病灶体积较大对周围组织造成压迫时才会选择就诊,因此无功能性 pNEN 在初诊时肿块体积生长较大<sup>[28-29]</sup>。在本研究中非富血供 pNEN 大部分为无功能性 pNEN (33 例),因此本研究中非富血供 pNEN 与 PDAC 间长径比较差异有统计学意义,如前所述,这种差异主要是因为无功能性 pNEN 就诊时间更晚,肿瘤生长时间更长导致的,如果无功能性 pNEN 体检时被检出,其长径可能与 PDAC 没有差异。

病理结构上 pNEN 的瘤巢间有丰富的血窦,这是 PDAC 所不具有的病理特点,当肿瘤病灶体积越大,由边缘血管提供的血流无法满足病灶的血供,在较大病灶内常有管径较粗的供血动脉,因此非富血供 pNEN 中可出现血管影。

本研究存在一些不足:首先,本研究为回归性分析,对于纳入的病例可能存在一定偏倚;其次,非富血供 pNEN 样本量较少,pNEN 与 PDAC 的样本量不一致可能造成数据的不均衡,对于模型的临床应用可能产生影响。另外本研究没有对非富血供 pNEN 不同病理分级进行分组分析。

综上所述,CT 特征多元逻辑回归模型可以应用于非富血供 pNEN 与 PDAC 鉴别诊断,其中肿瘤边界清楚及钙化 2 种特征在非富血供 pNEN 与 PDAC 鉴别诊断中有一定的应用价值。

#### 参考文献

- Hallet J, Law CH, Cukier M, *et al*. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*, 2015, 121(4): 589-597.
- 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2016 年版). *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(10): 927-946.
- 张雨晴, 马莉, 贺宇彤, 等. 2001~2010 年中国胰腺神经内分泌肿瘤的临床流行病学特征分析. *中国肿瘤*, 2016, 25(5): 329-333.
- 张雨晴, 范金虎, 乔友林, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤的十年回顾性临床流行病学研究. *公共卫生*, 2016.
- 王齐艳, 黄子星, 吴明蓬, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的多层螺旋 CT 表现与其病理分级的关系. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2): 243-247.
- 张笑, 王齐艳, 黄子星, 等. 基于文献计量学的胰腺神经内分泌肿瘤的影像学研究热点分析. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(8): 1007-1013.
- 刘曦娇, 王威亚, 黄子星, 等. 胰腺神经内分泌瘤的影像学表现. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(10): 1126-1129.
- 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.
- Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, *et al*. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*, 2000, 216(1): 163-171.
- Stafford-Johnson DB, Francis IR, Eckhauser FE, *et al*. Dual-phase helical CT of nonfunctioning islet cell tumors. *J Comput Assist Tomogr*, 1998, 22(2): 335-339.
- De Robertis R, Tinazzi Martini P, Cingarlini S, *et al*. Digital subtraction of magnetic resonance images improves detection and characterization of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Comput Assist Tomogr*, 2017, 41(4): 614-618.
- Park HS, Kim SY, Hong SM, *et al*. Hypervascular solid-appearing serous cystic neoplasms of the pancreas: Differential diagnosis with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*, 2016, 26(5): 1348-1358.

- 13 Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, *et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*, 2014, 270(1): 248-260.
- 14 冯婷婷, 凌孙彬, 刘碧霞, 等. 非功能型胰腺神经内分泌肿瘤手术预后分析—一项基于 SEER 数据库的回顾性研究. *中国肿瘤*, 2017, 26(11): 910-914.
- 15 Ito T, Hijioka S, Masui T, *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 9-18.
- 16 Karakaxas D, Gazouli M, Liakakos T, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors: current opinions on a rare, but potentially curable neoplasm. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(8): 826-835.
- 17 Masciocchi M. Pancreatic imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(3): 761-781.
- 18 Baur AD, Pavel M, Prasad V, *et al.* Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol*, 2016, 57(3): 260-270.
- 19 Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): pii: E143.
- 20 Jin K, Xu J, Chen J, *et al.* Surgical management for non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms with synchronous liver metastasis: A consensus from the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET). *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 1991-2000.
- 21 Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, *et al.* Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNEs). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(1): 65-73.
- 22 Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, *et al.* Systematic review of active surveillance *versus* surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*, 2017, 104(1): 34-41.
- 23 张永嫦, 于浩鹏, 李谋, 等. CT 图像纹理分析鉴别乏血供胰腺神经内分泌肿瘤与胰腺导管腺癌. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(6): 748-753.
- 24 Berenguer R, Pastor-Juan MDR, Canales-Vázquez J, *et al.* Radiomics of CT features may be nonreproducible and redundant: influence of CT acquisition parameters. *Radiology*, 2018, 288(2): 407-415.
- 25 罗国培, 金凯舟, 程合, 等. 改良胰腺神经内分泌肿瘤分期的临床解读. *中国癌症杂志*, 2017, 27(5): 321-325.
- 26 Lesniak RJ, Hohenwarter MD, Taylor AJ. Spectrum of causes of pancreatic calcifications. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(1): 79-86.
- 27 Verde F, Fishman EK. Calcified pancreatic and peripancreatic neoplasms: spectrum of pathologies. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(11): 2686-2697.
- 28 Kuo JH, Lee JA, Chabot JA. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am*, 2014, 94(3): 689-708.
- 29 Manuel-Vazquez A, Ramia JM, Latorre-Fragua R, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors and intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a systematic review. *Pancreas*, 2018, 47(5): 551-555.

收稿日期: 2018-09-11 修回日期: 2018-09-27  
本文编辑: 蒲素清