

原发性肝脏神经内分泌肿瘤1例 并文献复习

杨慧婷, 朱娴 [中南大学湘雅医学院附属株洲医院 核医学科 (PET-CT中心), 湖南 株洲 412007]

摘要: 原发性肝脏神经内分泌肿瘤 (primary hepatic neuroendocrine tumor, PHNET) 是一种罕见的肝脏恶性肿瘤, 缺乏特征性表现, 临床误诊及漏诊率高。本文回顾性分析1例经病理证实的PHNET患者的影像及临床资料并复习相关文献, 从正电子发射计算机体层显像 (positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、计算机体层成像 (computed tomography, CT) 的影像特点以及病理学特征进行总结, 以提高对该病的认识, 诊断PHNET的重点是通过多种检查排除肝外原发灶, 最终结合病理进行综合判断。

关键词: 原发性肝脏神经内分泌肿瘤; 氟-18-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机体层显像

Primary hepatic neuroendocrine tumor: a case report and literature review

Yang Huiting, Zhu Xian [Department of Nuclear Medicine (PET-CT Center), Zhuzhou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Hunan Zhuzhou 412007, China]

Abstract: Primary hepatic neuroendocrine tumor (PHNET) is a rare malignant liver tumor that lacks characteristic manifestations and has a high rate of clinical misdiagnosis and missed diagnosis. This article retrospectively analyzed the imaging and clinical data of a patient with PHNET confirmed by pathology, and reviewed relevant literature to summarize the imaging characteristics and pathological features of positron emission tomography and computed tomography (PET/CT), magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT), in order to improve the understanding of the disease. The key to diagnosing PHNET is to exclude primary lesions outside the liver through various examinations, and finally diagnosed based on pathological features.

Keywords: Primary hepatic neuroendocrine tumor; ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography

原发性肝脏神经内分泌肿瘤 (primary hepatic neuroendocrine tumor, PHNET) 是一种罕见的肝恶性肿瘤, 本文现对1例经氟-18-氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 正电子发射计算机体层显像 (positron emission tomography and computed tomography, PET/CT) 诊断及病理证实的PHNET进行分析总结并对该病的影像特点进行文献复习, 为影像诊断及临床诊疗提供参考。

1 临床资料

1.1 主诉 患者女性, 61岁, 主因“间断上腹部疼痛4年, 再发加重2个月”于2023年11月21日入院。

1.2 现病史 患者于2019年11月左右无明显诱因出现上腹部疼痛, 以右上腹明显, 呈间歇性绞痛, 向背部放射性胀痛, 在株洲市新兴医院行超声示“胆囊结石,

胆囊炎”, 予输液治疗, 症状缓解。2个月前患者再次出现上述症状并逐渐加重, 为求进一步治疗就诊于中南大学湘雅医学院附属株洲医院门诊, 完善腹部超声提示“胆囊肿大、其内低回声团: 胆泥? 其他? 胆囊多发结石、胆囊炎”。门诊以“胆囊结石伴慢性胆囊炎”收住入院。起病以来精神可, 进食少, 睡眠可, 二便正常, 体质量无明显减轻。

1.3 既往史 既往“胆囊炎、胆囊结石”病史4年余。

1.4 入院后诊疗经过 入院后完善实验室检查, 肝功能: γ -谷氨酰转氨酶 (γ -glutamyl transferase, GGT) 69.0 U/L (参考范围7.0~45.0 U/L); 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 3.40 $\mu\text{g/L}$ (参考范围0~7.0 $\mu\text{g/L}$); 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 6.74 $\mu\text{g/L}$ (参考范围0~5.0 $\mu\text{g/L}$); 糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 52.17 $\mu\text{g/L}$ (参考范围0~30.0 $\mu\text{g/L}$), 其余实验室检查未见明显异常。

1.5 入院后辅助检查 上腹部计算机体层成像(computed tomography, CT)平扫+增强示肝右前叶及左内叶大片状低密度灶,增强扫描明显不均匀强化,延迟期进一步强化。肝门区多发增大淋巴结,大者短径约16 mm(图1)。胆囊体积增大,壁增厚,内可见两枚结节状稍高密度影。肝脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫示肝右前叶及左内叶大片状稍长 T_1 、稍长 T_2 信号影,压脂

像呈稍高信号,边界不清,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)呈高信号,相应表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)呈稍低信号影。肝门区多发增大淋巴结,大者短径约16 mm。胆囊体积增大,壁增厚,胆囊内信号不均匀,内可见2个短 T_2 信号影。肝内外胆管未见明显扩张(图2、图3)。 ^{18}F -FDG PET/CT示肝内多发片状低密度影伴糖代谢增高灶,大者位于肝S4段,约 $71 \times$

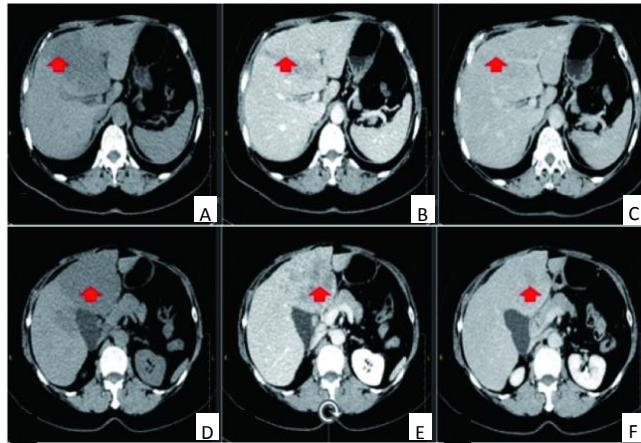


图1 61岁女性原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者上腹部CT平扫+增强图

注: A、D示肝右前叶及左内叶可见大片状低密度灶,边界欠清晰; B、E示增强扫描病灶明显不均匀强化; C、F示延迟期显示病灶进一步强化。

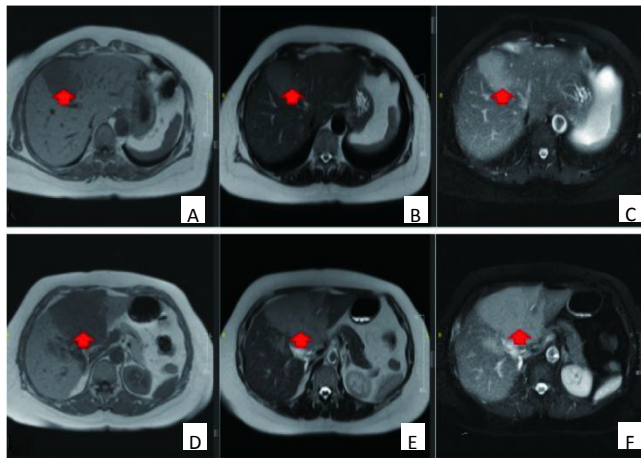


图2 61岁女性原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者肝脏MRI平扫图

注: A、D示肝右前叶及左内叶呈大片状稍长 T_1 影; B、E示病灶呈稍长 T_2 信号影; C、F示压脂像呈稍高信号。

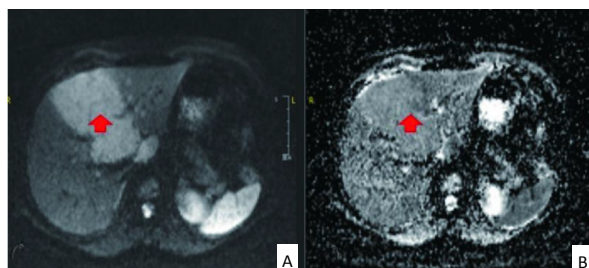


图3 61岁女性原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者肝脏DWI+ADC图

注: A示病灶DWI呈高信号; B示病灶ADC呈稍低信号。

79 mm, 最大标准摄取值 (max standard uptake value, SUV_{max}) 10.6; 肝门区多发糖代谢增高肿大淋巴结, 大者短径约16 mm, SUV_{max} 14.6; 多处骨质破坏伴显像剂分布异常浓聚影, SUV_{max} 11.3 (图4)。胃镜示: 慢性萎缩性胃炎C1型并肠化? 胃角病理结果示: (胃角黏膜) 黏膜轻度慢性炎, 区域病灶呈慢性萎缩性胃炎改变。肠镜示: 横结肠息肉。肝脏肿块穿

刺病理示: (肝脏穿刺标本) 考虑神经内分泌肿瘤 (G3)。免疫组织化学检查示: CK-pan (+)、CK19 (弱+)、CK7 (-)、Hepatocyte (-)、CD56 (+)、嗜铬粒蛋白A (chromogranin A, CgA) (-)、突触素 (synaptophysin, Syn) (弱+)、Ki-67 (热点区约45%)、TTF-1 (-) (图5)。结合上述检查, 最终诊断为PHNET。

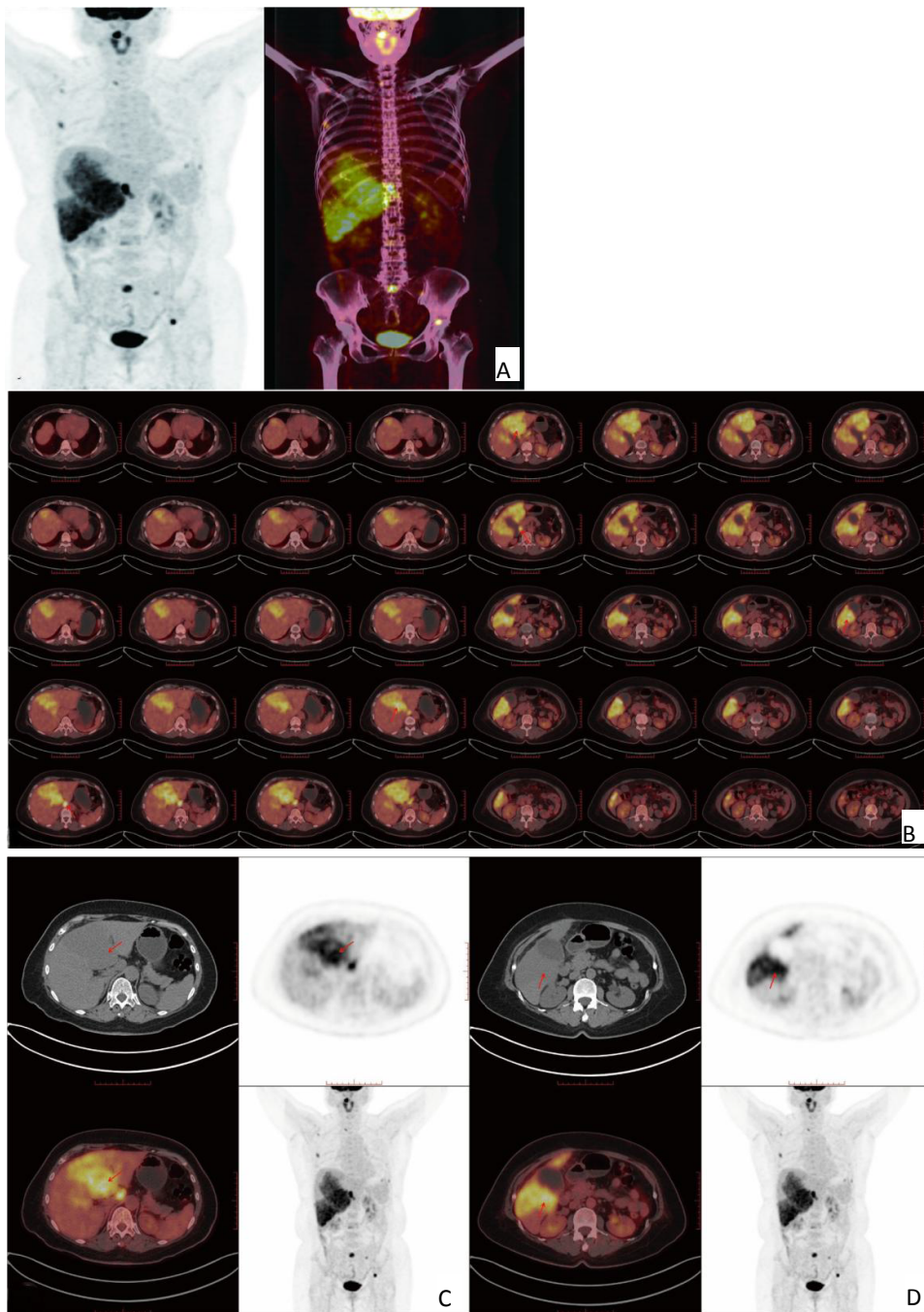
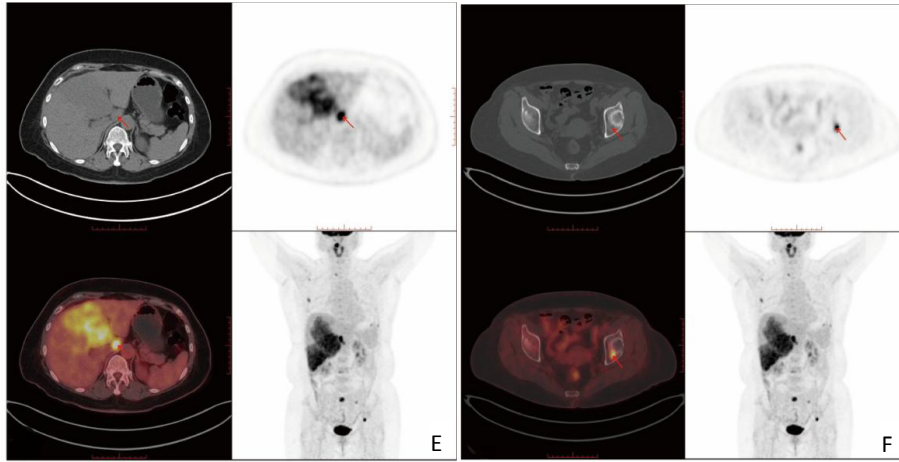


图4 61岁女性原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者头部+躯干 ^{18}F -FDG PET/CT图

注: A 示患者 ^{18}F -FDG全身病灶分布情况; B 示肝脏横断位连续图谱(层厚5 mm); C、D 示肝内多发片状低密度影, 糖代谢增高, SUV_{max} 10.6; E 示肝门区肿大淋巴结, 糖代谢增高, SUV_{max} 14.6; F 示骶椎呈溶骨性骨质破坏改变, 糖代谢增高, SUV_{max} 11.3。



续图4 61岁女性原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者头部+躯干¹⁸F-FDG PET/CT图

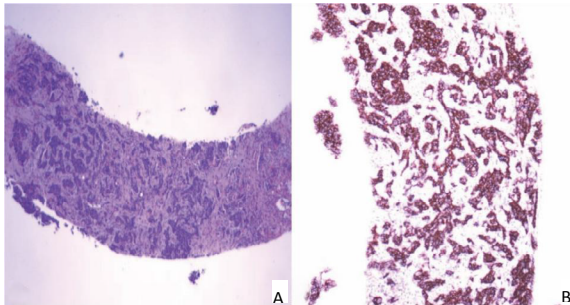


图5 61岁女性原发性肝脏神经内分泌肿瘤患者肝组织HE染色($\times 20$)及免疫组织化学($\times 40$)图

注: A为肝组织HE染色, 送检组织内见小圆形细胞梁索状增生; B为免疫组织化学染色(Envision法), 结果示CD56(+)、Syn(弱+)、Ki67(热点区约45%)。

2 讨论

神经内分泌肿瘤是一类起源于神经内分泌细胞肽能神经元的异质性肿瘤, 好发于胃肠道、胰腺等消化系统^[1]。原发于肝脏的神经内分泌肿瘤十分罕见, 仅占神经内分泌肿瘤的0.5%^[2,3]。部分神经内分泌肿瘤患者可有皮肤潮红等特异性神经内分泌症状, 而PHNET患者一般无类癌综合征表现, 多因肿瘤弥漫生长导致腹部胀痛不适就诊, 临床误诊及漏诊率高。目前认为鉴别诊断PHNET的重点是通过PET/CT、内镜等手段排除其他原发灶可能, 再结合病理学及免疫检测综合判断^[4-7]。

¹⁸F-FDG PET/CT通过反映肿瘤内葡萄糖代谢情况, 对G2~G3级神经内分泌肿瘤有较好的诊断灵敏度, 目前被广泛用于神经内分泌肿瘤的诊断^[1,6]。PHNET在¹⁸F-FDG PET/CT中多表现为等密度或低密度肿块影, 分化越差、侵袭性越高的神经内分泌肿瘤病灶摄取阳性率越高, G1摄取阳性率为40%, G2约70%, G3则高达93%, 因此¹⁸F-FDG PET/CT在识别低分化内分泌肿瘤中具有一定的指导意义^[3,8]。神经内分泌肿瘤具有明显的肿瘤异质性, 不同显像剂对

不同类型受体表达具有选择性, 如DOTATATE是针对生长抑素受体2 (somatostatin receptor 2, SSTR2) 表达的特异性探针, ⁶⁸Ga-DOTATATE可识别SSTR2高表达或分化较好的病灶^[9,10], 不同显像剂联合应用能多角度反映肿瘤的生物行为并提供肿瘤组织的代谢活性, 可进一步提高疾病的诊断及病理的准确分期, 为临床治疗提供更多信息^[1,9,11-13]。

PHNET的CT平扫影像多表现为肝内单发或多发低密度影, 增强扫描强化^[14,15], 可分为“快进快出型”“慢进慢出型”及“混合型”3种强化方式。“快进快出型”可能与肝动脉供血丰富有关, “慢进慢出型”呈持续性强化表现则可能与PHNET内纤维组织增生有关^[2,16]。PHNET影像表现还可能与肿瘤分级相关: G1级肿瘤多为单发, 病灶在动脉期迅速强化; G2级肿瘤呈环形强化; G3级肿瘤以多发常见, 增强后实性成分持续强化, 且病理分级越高, 肿瘤细胞包膜越倾向于不完整或无包膜^[15,17,18]。神经内分泌肿瘤T₁WI多表现为低信号或混杂低信号, T₂WI为高信号或混杂高信号, DWI表现为弥散受限的高信号, ADC低信号, ADC值与肿瘤恶性程度呈负相关, 若MRI具有血管侵犯、淋巴结肿大或坏死征, 则倾向于低分化肿瘤诊断, MRI增强扫描可见多房状改变^[6,17-20]。上述影像表现也与本病例基本一致。

PHNET诊断依赖于病理学诊断。镜检下PHNET肿瘤细胞小, 肿瘤细胞形态可表现为巢团状、岛屿状, 小梁或条索状结构不等分布, 分化差的区域细胞多形性及核分裂象明显, 核质比例大, 核染色深, 细胞表现为实性、筛状生长。Syn与CgA在神经内分泌肿瘤中表达特异性较高, 但目前尚无特异性的免疫组织化学标志物鉴别肝内病灶是PHNET还是转移性神经内分泌肿瘤。神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、Syn及CgA三者联合应用可提高PHNET诊断率^[6,21]。

PHNET分级参照神经内分泌肿瘤标准,按Ki-67指数和核分裂数分为G1~G3级:G1级为每10个高倍视野中核分裂象<2个和(或)Ki-67指数<3%,G2级为每10个高倍视野中核分裂象为2~20个和(或)Ki-67指数3%~20%;G3级为每10个高倍视野中核分裂象>20个和(或)Ki-67指数>20%^[6,21-23]。该病例送检组织内见小圆形细胞梁索状增生,免疫组织化学染色结果示CD56(+)、Syn(弱+)、Ki67(热点区约45%),与上述病理特征基本相符。

PHNET表现不典型、缺乏特征性,常需与其他疾病进行鉴别。单发病灶与常见的肝占位原因相鉴别:①原发性肝癌:患者大多有肝炎或AFP特异性增高病史,具有典型的“快进快出”影像学特点,可有假包膜、门静脉栓等影像表现^[24,25],且S-100、Syn、NSE、CgA、CD56等免疫组织化学标志物在原发性肝癌中几乎不表达。②胆管细胞癌:肝内外胆管走行僵硬伴不规则扩张,门静脉期及延迟期表现为持续性强化,但动脉期强化程度低于PHNET,且动脉期胆管细胞癌表现出病灶边缘强化^[22,26]。③慢性肝脓肿:一般表现为形态欠规则的软组织密度影,病灶内可见大量胶原纤维组织或肉芽组织增生,伴有小灶性坏死及小脓肿形成,周围可伴炎性水肿;动脉期轻度强化或无明显强化,门静脉期及延迟期呈持续性延迟强化,且大部分为分隔状强化^[26]。多发病灶常需与转移瘤相鉴别:①其他肝外转移瘤:多有其他原发肿瘤病史,常见于胃肠道肿瘤,并伴随CEA等肿瘤标志物特异性升高,而PHNET肿瘤标志物水平一般不升高;典型的转移瘤T₂WI常为肝内多发高信号影,病灶中央为著,增强扫描边缘呈环形强化,呈“牛眼征”^[27,28]。②肝内转移性神经内分泌肿瘤:若患者伴有皮肤潮红等特异性神经内分泌症状常提示转移性,此外,与转移性内分泌肿瘤影像相比,PHNET一般表现为病灶较大,病灶轮廓不规则,呈分叶状,病灶信号欠均、ADC值较低等特点^[1,22,29]。

综上,PHNET十分罕见,缺乏特征性表现,需完善全身检查排除肝外器官病灶,再结合肿瘤细胞组织学形态及相关免疫组织化学表达特征方可考虑诊断。全身PET/CT显像具有灵敏度高及病灶定位准确等优势,不同显像剂联合应用能从多角度反映肿瘤的生物行为,可进一步提高影像诊断水平,为临床诊治提供更多信息。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌

- 肿瘤整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床,2023,50(8):385-397.
- [2] 周元龙,李思柔,郭岩松,等. 1例原发性肝脏神经内分泌肿瘤的诊治[J]. 山东医药,2023,63(3):81-83.
- [3] TORBENSON M, VENKATESH S K, HALFDANARSON T R, et al. Primary neuroendocrine tumors and primary neuroendocrine carcinomas of the liver: a proposal for a multidisciplinary definition[J]. Hum Pathol,2023,132:77-88.
- [4] 刘哲,李晓明,蔡守旺,等. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤误诊分析[J]. 中华转移性肿瘤杂志,2020,3(1):52-56.
- [5] YANG X R, LI Y L, LI Z Y, et al. Primary hepatic neuroendocrine neoplasms: imaging characteristics and misdiagnosis analysis[J]. Front Oncol,2024,14:1391663.
- [6] 张思琦,任咪,徐军明,等. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤的诊治现状[J]. 肝脏,2022,27(12):1344-1347.
- [7] 刘松涛,刘梅,渠亚超,等. 4例原发性肝脏神经内分泌肿瘤临床分析及文献复习[J]. 实用肝脏病杂志,2022,25(2):251-254.
- [8] TANG Y, CHEN X, LU X, et al. Case report: primary hepatic neuroendocrine tumor: two cases report with literature review[J]. Front Oncol,2023;13:1225583.
- [9] 林禹,高华萍,石洪成. ¹⁸F-FDG与⁶⁸Ga-DOTATATE全身PET/CT显像在神经内分泌肿瘤中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2023,43(11):644-648.
- [10] 李剑秋,徐耀红,李佳. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像在神经内分泌肿瘤诊断及病理分级中的应用研究[J]. 中国CT和MRI杂志,2024,22(8):111-113.
- [11] PANAGIOTIDIS E, ALSHAMMARI A, MICHPOULOU S, et al. Comparison of the impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med,2017,58(1):91-96.
- [12] KAEMMERER D, KUNZE A, ROBILLER F C, et al. Primary neuroendocrine neoplasia of the liver[J]. Clin Nucl Med,2021,46(5):409-410.
- [13] FABRITTIUS M P, SOLTANI V, CYRAN C C, et al. Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. Cancer Imaging,2023,23(1):92.
- [14] 袁丹丹,刘静曹,笑婉,等. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤三期增强扫描CT特征[J]. 临床放射学杂志,2020,39(12):2462-2465.
- [15] LI D, HE Y, XIE G, et al. Imaging characteristics and pathological analysis of primary hepatic neuroendocrine neoplasms[EB/OL]. (2023-11-06)[2025-09-20]. <https://www.eurekaselect.com/article/135940>.
- [16] 陈超,牛忠锋,施伟,等. I型神经纤维瘤病合并肝脏原发神经内分泌肿瘤一例[J]. 中华医学杂志,2021,101(20):1535-1536.
- [17] 王睿婷,丁玉芹,钟莲婷,等. 原发性肾脏神经内分泌肿瘤的CT和MRI表现[J]. 复旦学报(医学版),2023,50(2):196-201.
- [18] 王立侠,蒋涛. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤影像学表现及病理对照[J]. 实用放射学杂志,2017,33(7):1029-1032.
- [19] 田静,郭虹,冉启胜,等. 乳腺神经内分泌癌的MRI表现[J]. 中国医学影像学杂志,2023,31(2):135-138.
- [20] 史东立,马良,李宏军. 原发肝脏神经内分泌肿瘤的临床及影像特征[J]. 磁共振成像,2020,11(8):655-658.
- [21] 黄晶,付莉,苗娜. 肝脏原发及转移性神经内分泌肿瘤36例临床病理分析[J]. 陕西医学杂志,2024,53(1):127-131.
- [22] 李家开,王敏,袁静,等. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的CT和磁共振成像表现[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39(8):600-606.
- [23] SHAH M H, GOLDNER W S, BENSON A B, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2. 2021. NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Cane Netw,2021,19(7):839-868.
- [24] RAZIK A, MALLA S, GOYAL A, et al. Unusual primary neoplasms of the adult liver: review of imaging appearances and differential diagnosis[J]. Curr Probl Diagn Radiol,2022,51(1):73-85.
- [25] 丁建华,张波,邓国莉. CT和MRI动态增强扫描诊断和评估原发性肝癌患者微血管浸润价值研究[J]. 实用肝脏病杂志,2024,27(1):109-112.
- [26] 覃夏丽,赵凡玉,杨朋,等. 肝脏局灶性慢性炎症性病变的影像及病理对照分析[J]. 实用放射学杂志,2022,38(5):755-758,772.
- [27] 覃夏丽,黄仲奎,陈钺地,等. 单发性肝转移瘤的CT与MRI特征分析[J]. 广西医科大学学报,2020,37(9):1677-1680.
- [28] 王馨,于振鹏. ¹⁸F-FDG PET/CT动态成像诊断原发性肝癌与肝转移瘤的价值[J]. 安徽医科大学学报,2024,59(5):869-873.
- [29] 朴勇男,王海屹,马露,等. 肝脏原发性神经内分泌肿瘤的MRI特征[J]. 中华放射学杂志,2018,52(2):125-130.

收稿日期:2024-09-29