

神经内分泌肿瘤影像诊断

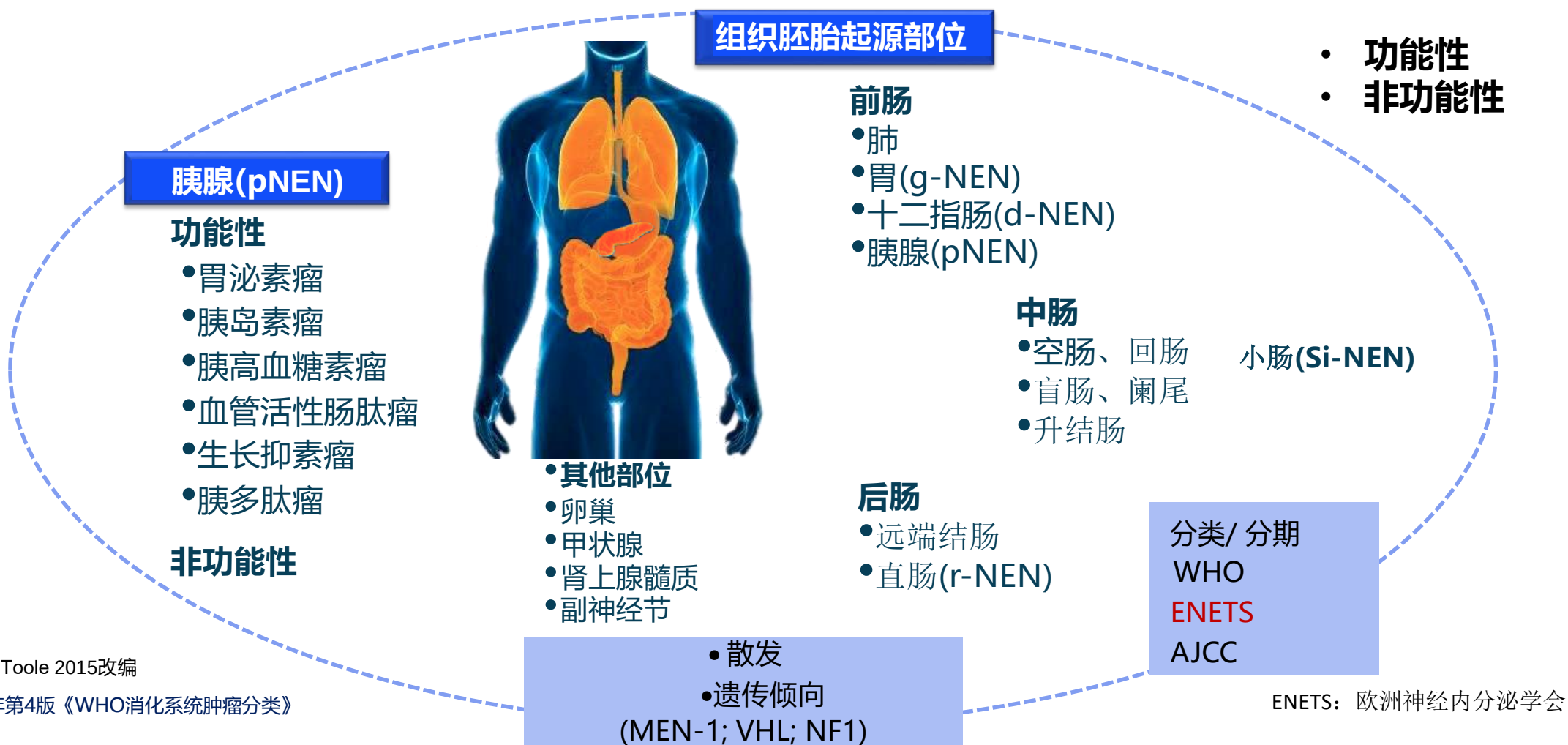
付 正

山东省肿瘤医院PET/CT中心

VX:13606375493

一 概述：神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)的复杂性与异质性

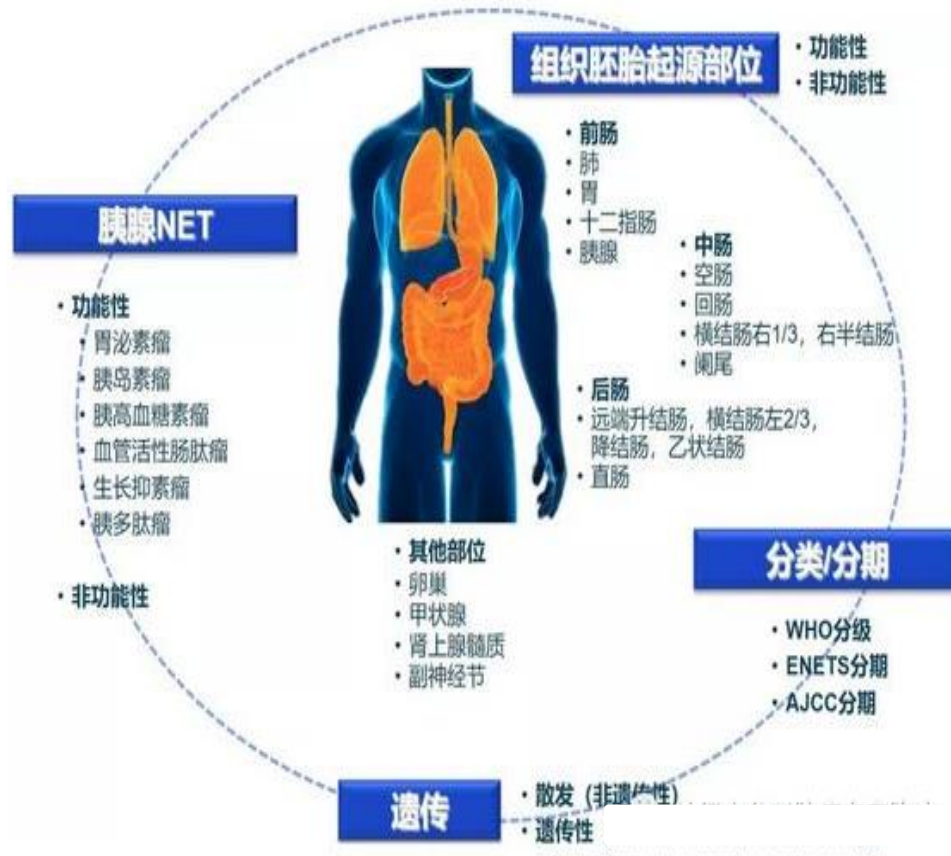
一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤



根据O'Toole 2015改编

2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NEN)



■ 神经内分泌细胞

合成, 储存和释放肽类激素和生物活性胺的细胞, 中枢和外周, 包括胃肠胰腺、肺、甲状腺、皮肤、肾上腺等, 广泛分布各器官系统, 称弥漫性神经内分泌系统 (diffuse neuroendocrine system, DNES)

■ 神经内分泌肿瘤 (NEN): 起源于上述细胞的肿瘤, 异质性很大, 但具有恶性潜能, 分为NET (neuroendocrine tumor) 和 NEC (neuroendocrine carcinoma)

■ 胃肠道和胰腺发生的NEN和肺的NEN最常见, 胃肠胰NEN约占全身NEN的70%左右, 胰腺NEN最常见。

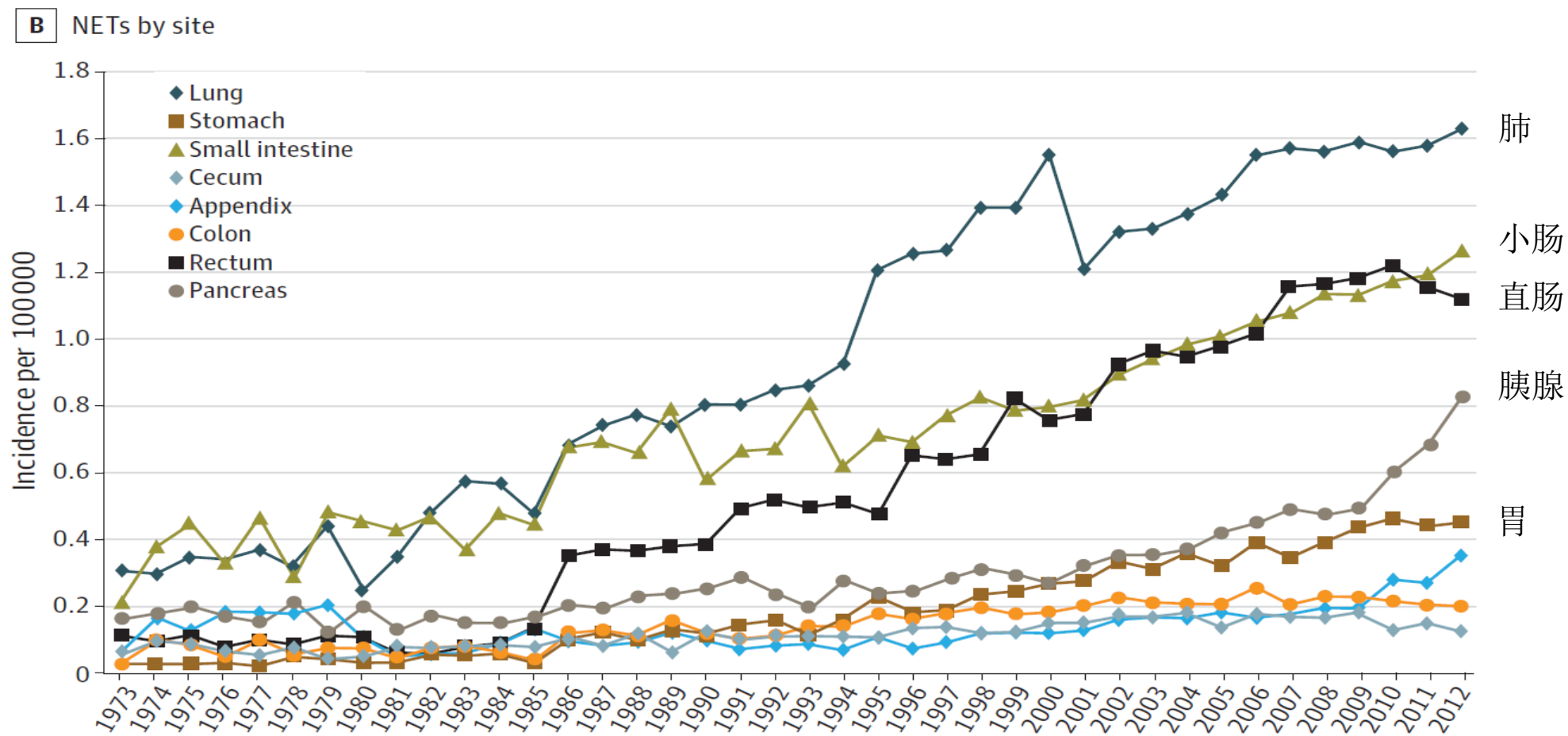
■ NEN分类: 功能性和无功能性

DNES来源的肿瘤细胞产生的激素入血引起各种内分泌紊乱的临床表现, 成为功能性肿瘤, 但70%左右的肿瘤产生的激素不能分泌入血或仅产生激素前体。不引起内分泌紊乱临床症状, 称为无功能性肿瘤 (依赖于临床症状而非免疫组化结果)

根据O'Toole 2015改编

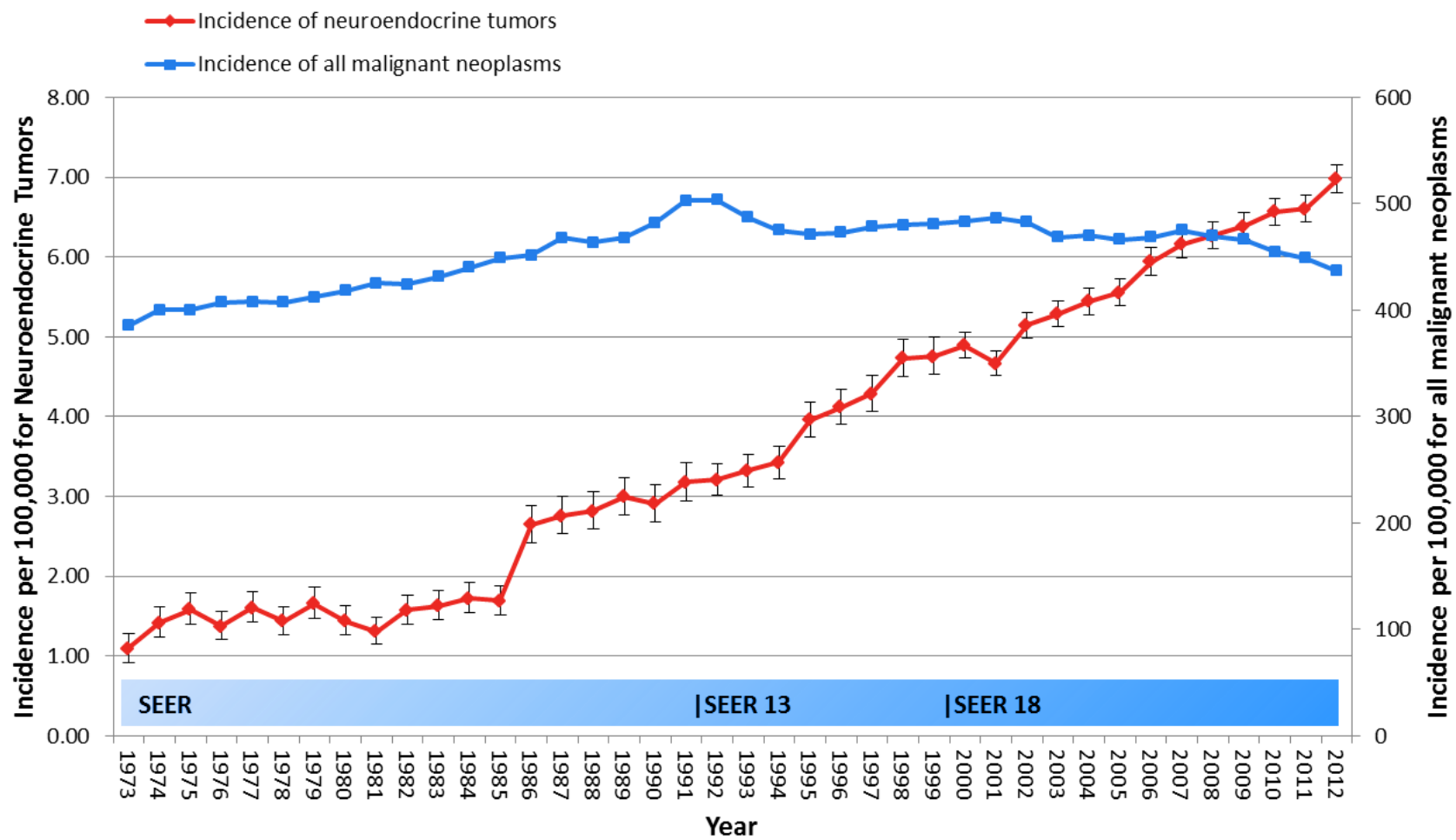
2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》

二 流行病学：1973-2012，美国NEN年发病率升高6.4倍 1.09/10万→6.98/10万

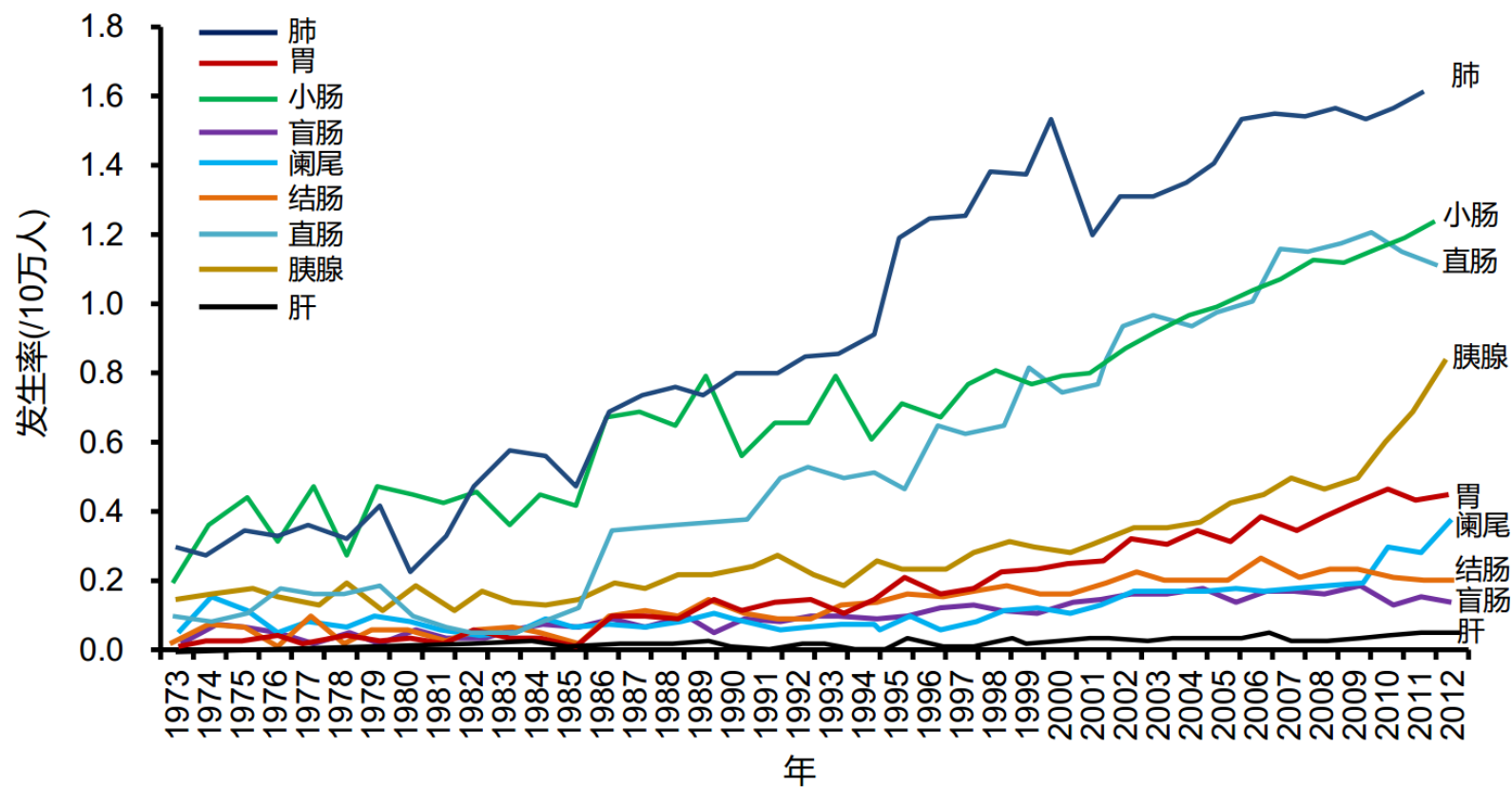


Yao J, et al. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589

流行病学：NEN发病率逐年上升

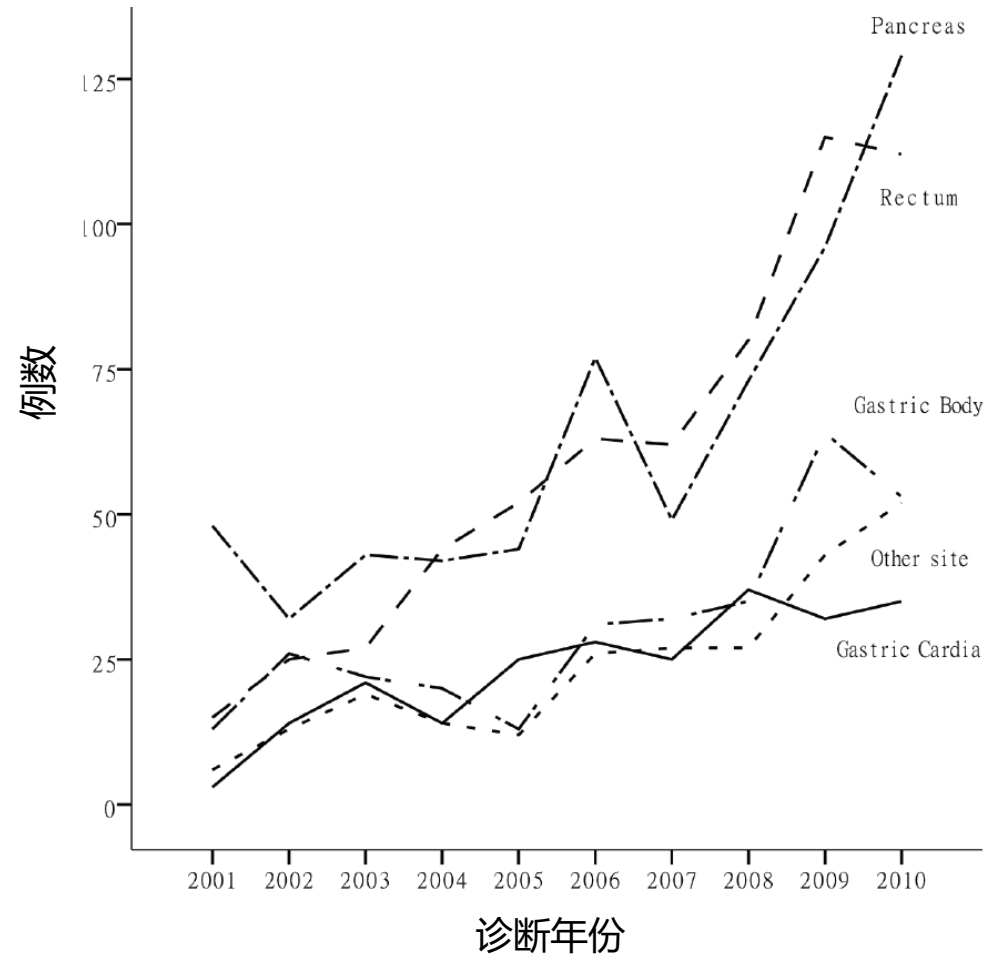
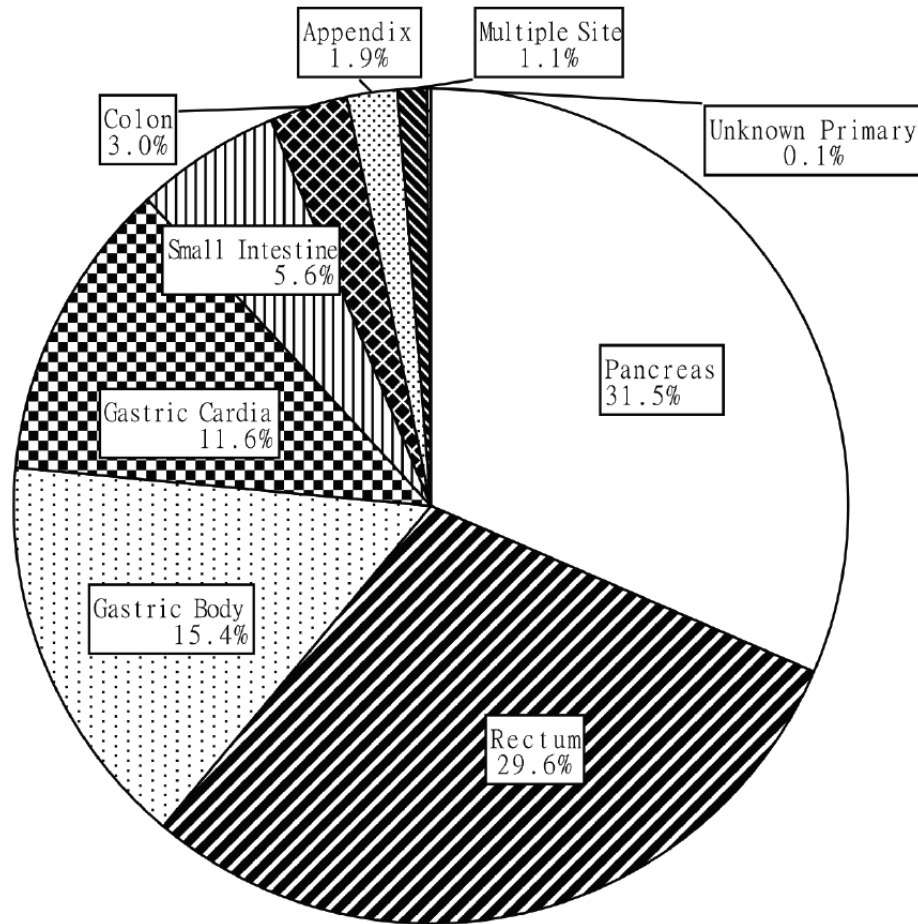


流行病学



中国GEP-NEN的部位分布不同于西方国家

胰腺 31.5%，直肠 29.6%，胃27.0%，小肠仅占5.6%



国内23家大型综合医院和肿瘤医院2001-2010年的2,010例GEP-NEN患者，871例来自肿瘤医院

流行病学

- 肺NET占有所有肺部肿瘤的1-3%，占有所有NET的20-30%
- TC和AC多见于不吸烟者或少吸烟者
- LCNEC和SCLC则多见于长期吸烟者

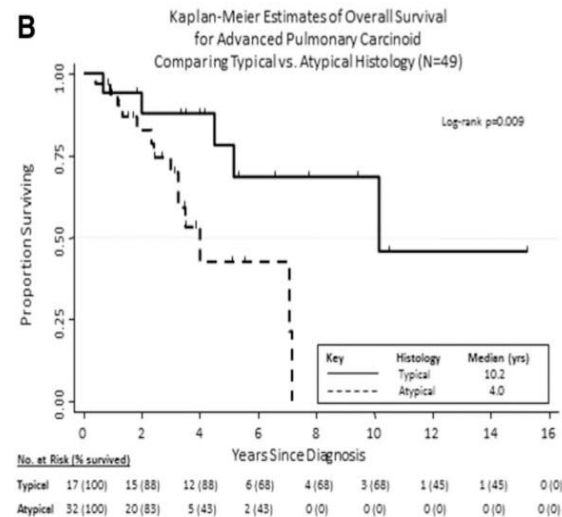
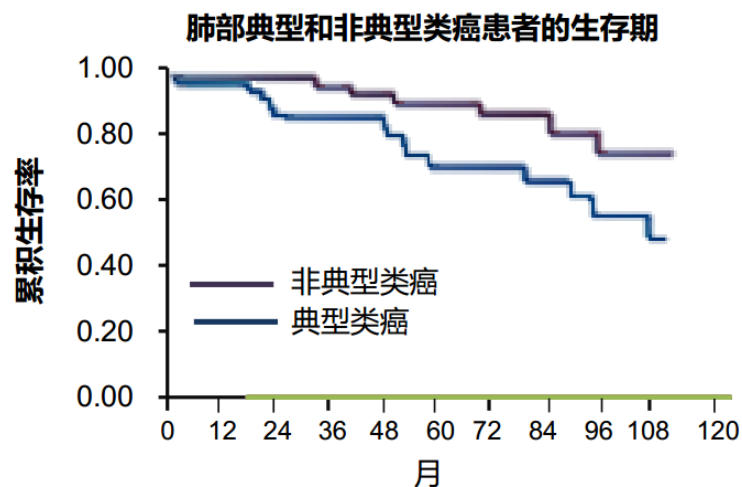
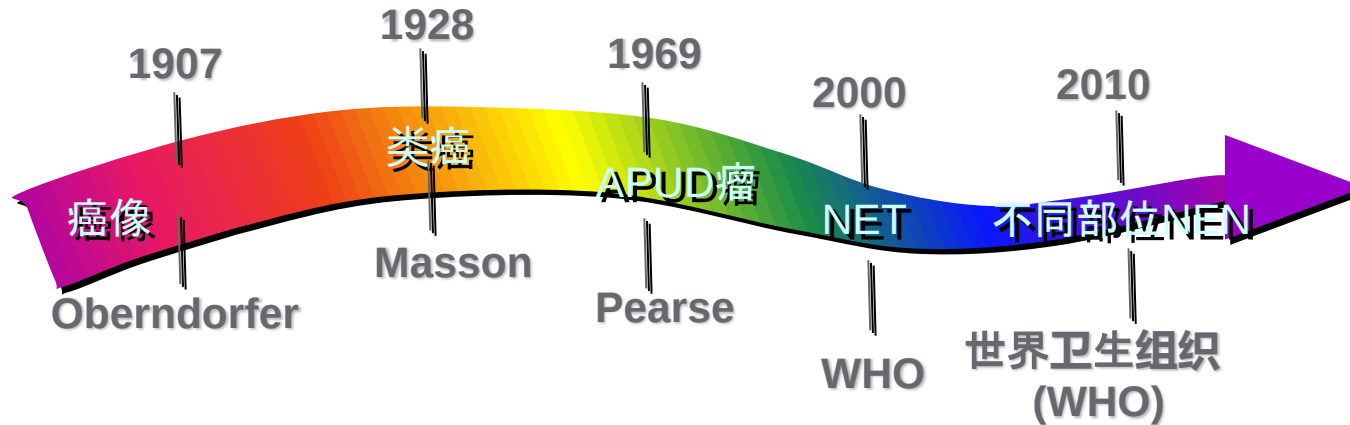


FIGURE 1.
Kaplan-Meier Curves of (A) time to recurrence after surgical resection and (B) overall survival from diagnosis of locally advanced or metastatic pulmonary carcinoid by histologic subtype.

三 诊断：GEP-NENs的诊断



名词应用



- **NEN**的自然病程和临床表现常被误解
- 不同的命名引起混淆
- “类癌”名称的使用应局限于“类癌综合征”
- 要根据肿瘤部位、分化和进展程度来定义

1. Klöppel G. *Endocr Pathol.* 2007;18:141-144. 2. Williams ED, Sandler M. *Lancet.* 1963;1:238-239. 3. Ong SL, Garcea G, Pollard CA, et al. *Pancreatology.* 2009;9:583-600. 4. Klimstra DS, Modlin IM, Adsay NV, et al. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:300-313.

NENs分类

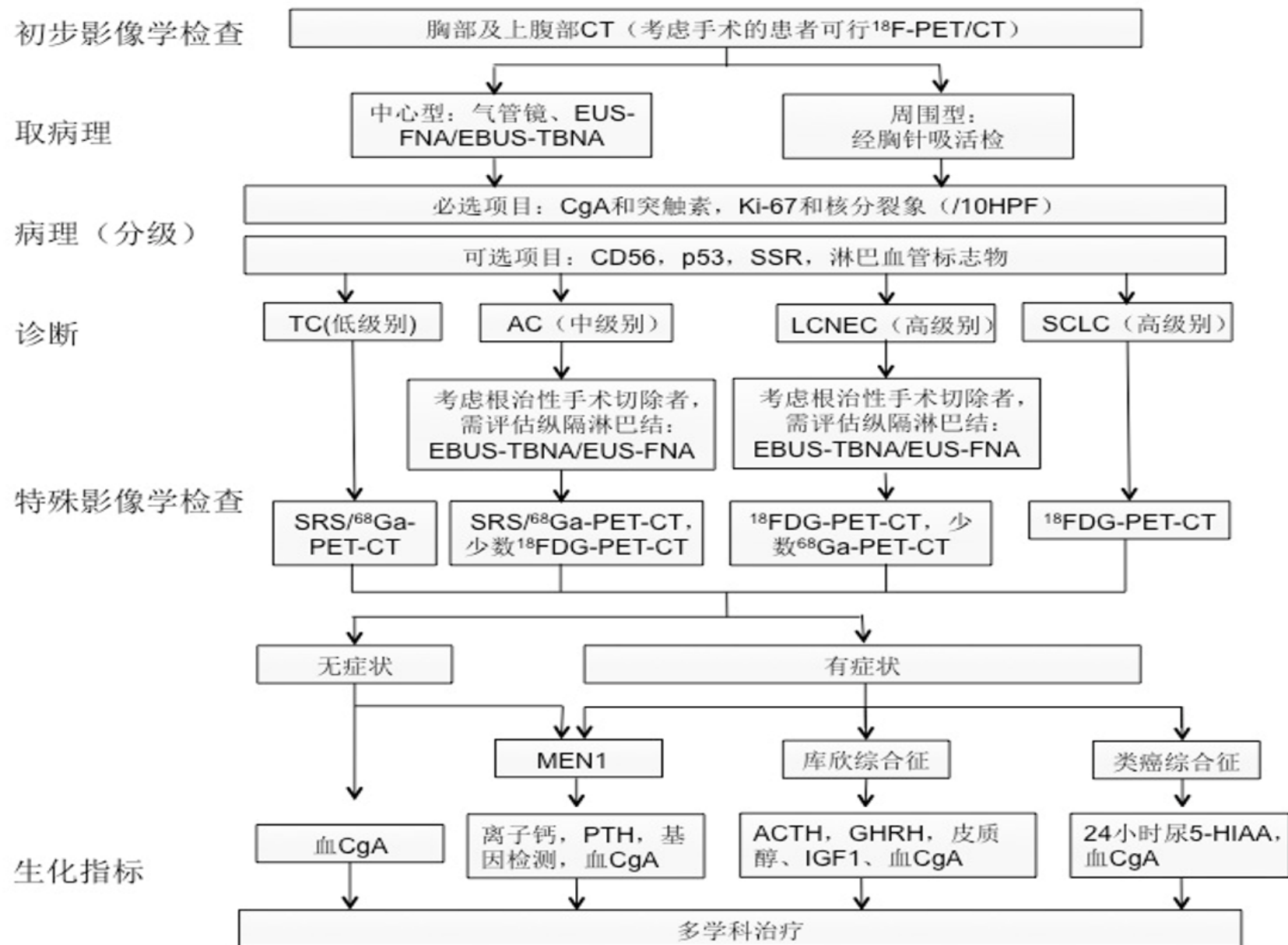
(参考2019年第五版WHO胃肠肝胆胰神经内分泌肿瘤分类及分级标准)

分类	分化程度	分级	核分裂数（个/2mm ² ）	Ki-67指数
NET， G1	高分化	低	<2	<3%
NET， G2	高分化	中	2-20	3%-20%
NET， G3	高分化	高	>20	>20%
NEC， 小细胞（SCNEC）	低分化	高	>20	>20%
NEC， 大细胞（LCNEC）	低分化	高	>20	>20%
混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤	高或低分化	多样的	多样	多样

肺NENs命名和分类

胃肠胰神经内分泌肿瘤	肺神经内分泌肿瘤
G1 分化好	典型类癌 (TC) 分化好
G2 分化好	非典型类癌 (AC) 分化好
G3 分化差	LCNEC/SCLC 分化差
高增殖活性的NET (NET G3) 混合性腺神经内分泌癌 (MANEC)	弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生 (DIPNECH)

诊断流程



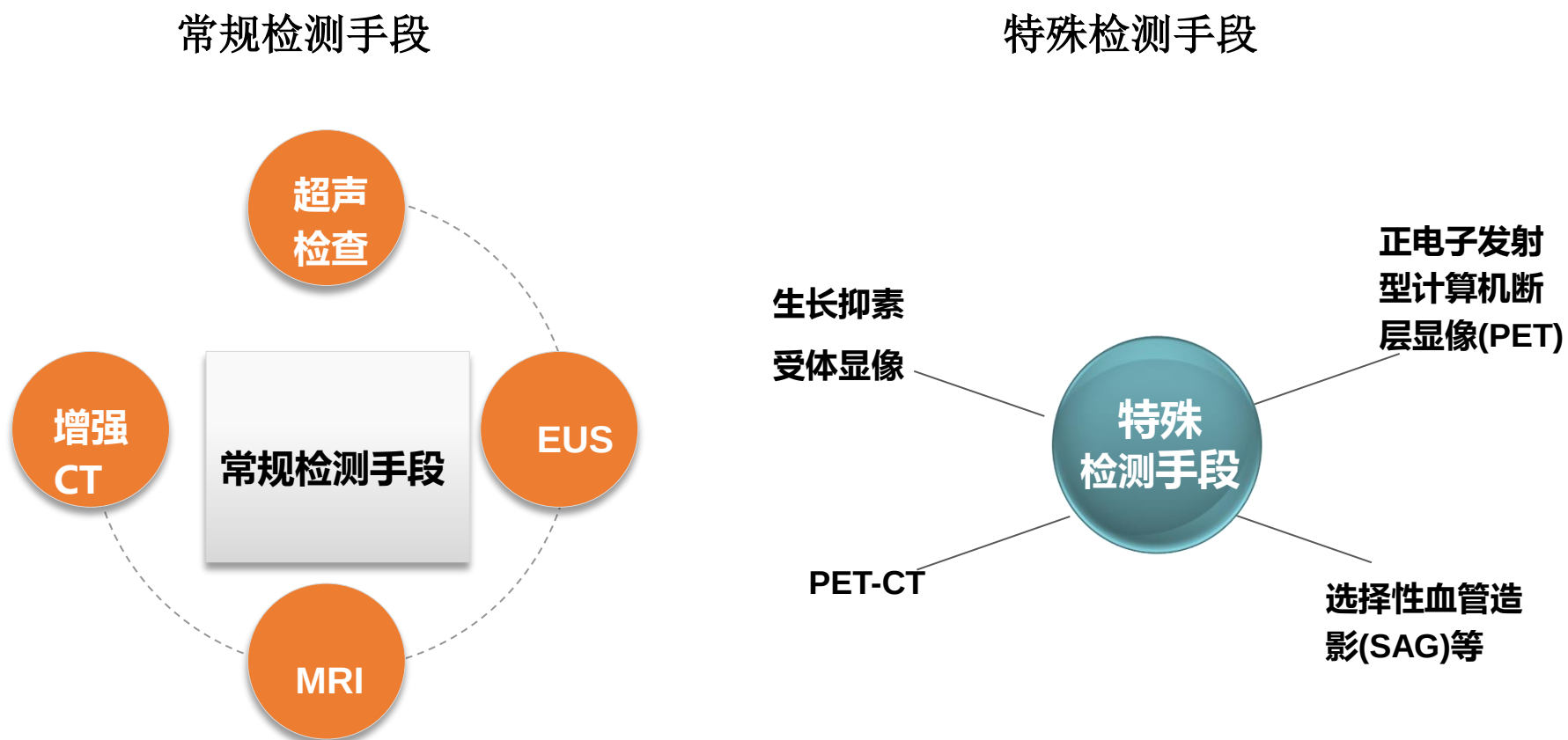
临床表现

表1 pNETs概况和常见类型的临床表现

肿瘤类型	所占比例(%)	分泌激素	恶性所占比例(%)	主要症状
功能性pNETs				
常见类型				
胰岛素瘤	20~30	胰岛素	<10	低血糖，中枢神经系统症状
胃泌素瘤	15~20	胃泌素	60~90	难治性消化道溃疡、上腹部疼痛、腹泻等卓艾综合征
罕见类型				
胰高糖素瘤	1~3	胰高血糖素	50~80	游走性坏死性红斑、糖耐量受损、体重下降
生长抑素瘤	0~1	生长抑素	>70	糖尿病、胆石症、腹泻(症状可能不典型)
ACTH瘤	少见	ACTH	>95	库欣综合征
VIP瘤	2~4	VIP	40~70	腹泻、低钾血症、脱水
无功能pNETs	10~50		40~70	可有肿块压迫引起的相关症状

注：ACTH：促肾上腺皮质激素；VIP：血管活性肠肽；卓艾综合征，ZES

影像学检查



- pNENs肿瘤生长的位置和转移情况是决定能否根治性切除的关键

影像学检查

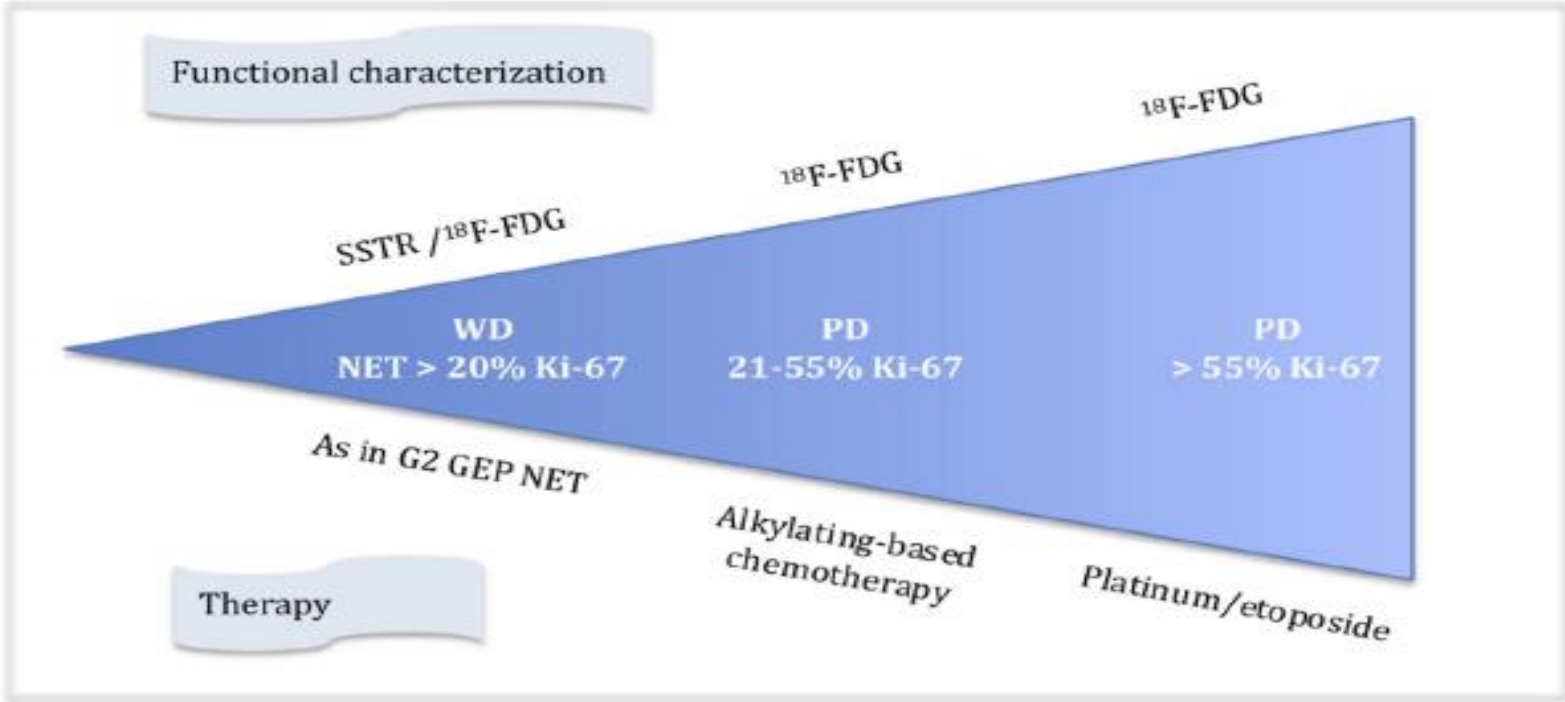
- 肿瘤定位诊断和疗效检测评估的重要手段
- 内镜、超声内镜、超声、**CT**、**MRI**（普美显造影）
- 核素显像

^{18}F -FDG-PET-CT（反映肿瘤葡萄糖代谢）

^{68}Ga -SSA-PET-CT（反映肿瘤生长抑素受体表达状况）

^{18}F -DOPA-PET-CT（反映肿瘤儿茶酚胺代谢）

病理学与功能成像的相关性



- **GEP-NENs**生物学特点的评估，除了增殖指数以及其他相关免疫组化和肿瘤标志物，分子影像也反映了肿瘤的分化程度以及预后，**68Ga-DOTATATE** 摄取程度反映了生长抑素受体表达水平，与肿瘤分化程度成负相关，提示预后较好，而**18FDG PET/CT**则反应葡萄糖代谢水平，与恶性程度成正相关，提示不良预后。

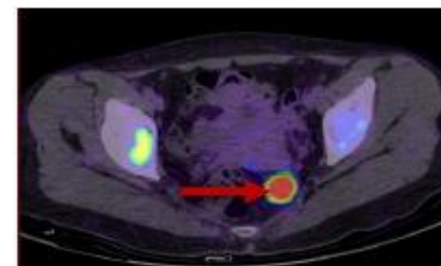
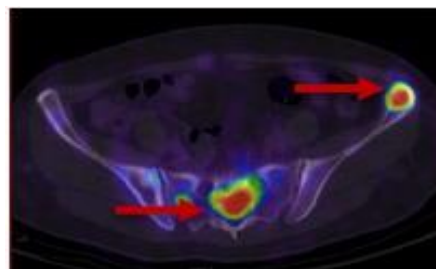
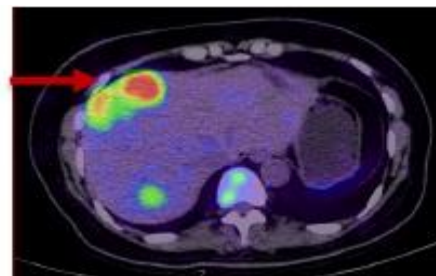
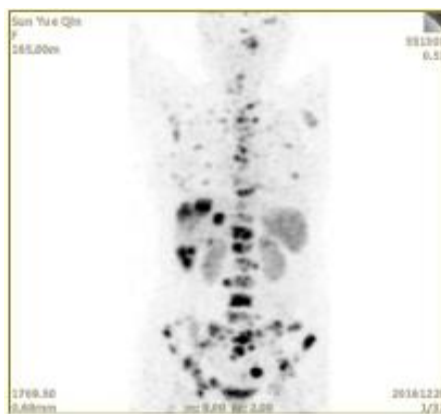
中国医学影像技术2019年第35卷第9期Chin J Med Imaging Technol, 2019, Vol 35, No 9

- 。大多数神经内分泌肿瘤表达生长抑素受体
- (somatostatin receptor, SSTR), 故SSTR类似物可
- 作为放射性核素显像的靶点。不同⁶⁸Ga-DOTA—SSTR
- 显像剂对SSTR不同亚型的亲和力各异, 其中
- ⁶⁸Ga—DOTA—TATE主要对SSTR2有较高亲和力[21;
- ⁶⁸Ga-DOTA—NOC对SSTR3和SSTR5亲和力高;
- ⁶⁸Ga—DOTA—TOC对SSTR5亲和力相对较高, 但低于
- DOTA—NOC[3]。

直肠NET, G1, Ki-67 .2%

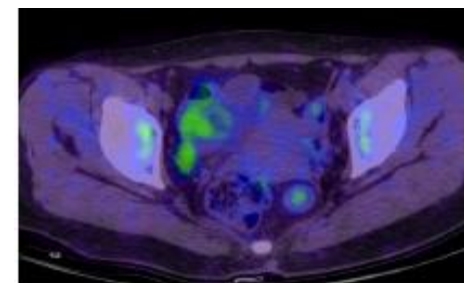
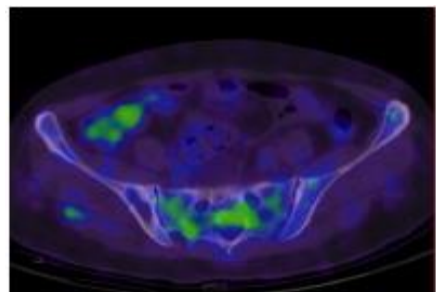
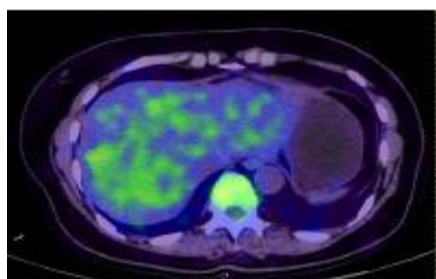
68Ga-DOTANOC PET-CT

反映肿瘤生长抑素受体表达情况



18F-FDG PET-CT

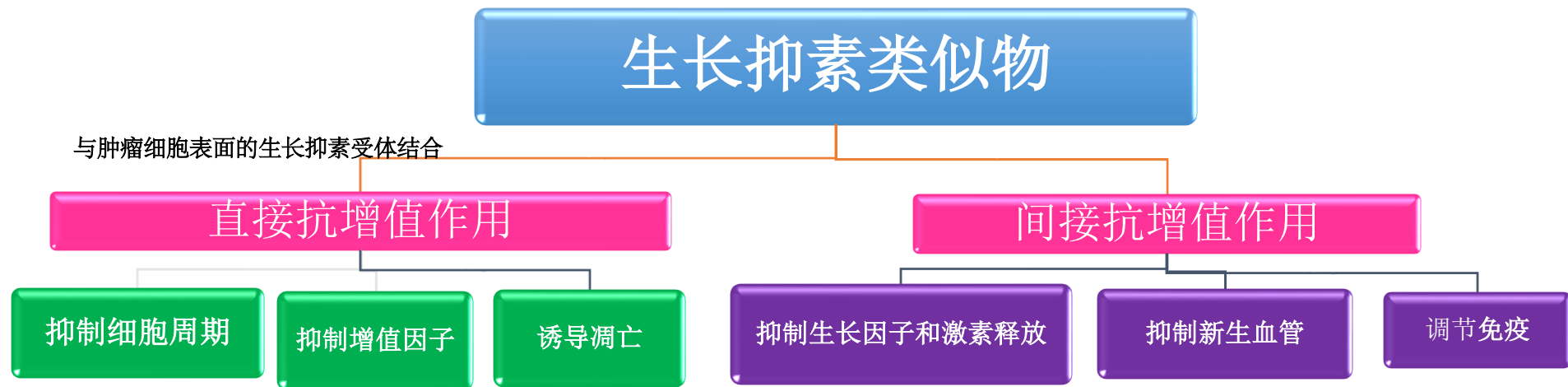
反映肿瘤糖代谢情况



四 治疗：奥曲肽适用范围——NCCN专家 共识推荐



生长抑素类似物的抗增值作用



奥曲肽

用于GI-NENs、肺类癌以及胸腺类癌不可切除或转移性NETs

- **症状控制**，奥曲肽150-250 mcg SC TID 或长效奥曲肽 20-30 mg IM 每4周1次，必要时可增加给药剂量和频率
- 在长效注射奥曲肽10-14天后，若未达到预期效果，可在应用长效奥曲肽时加入短效奥曲肽(皮下注射150-250 mcg 每日3次)，**迅速缓解症状**



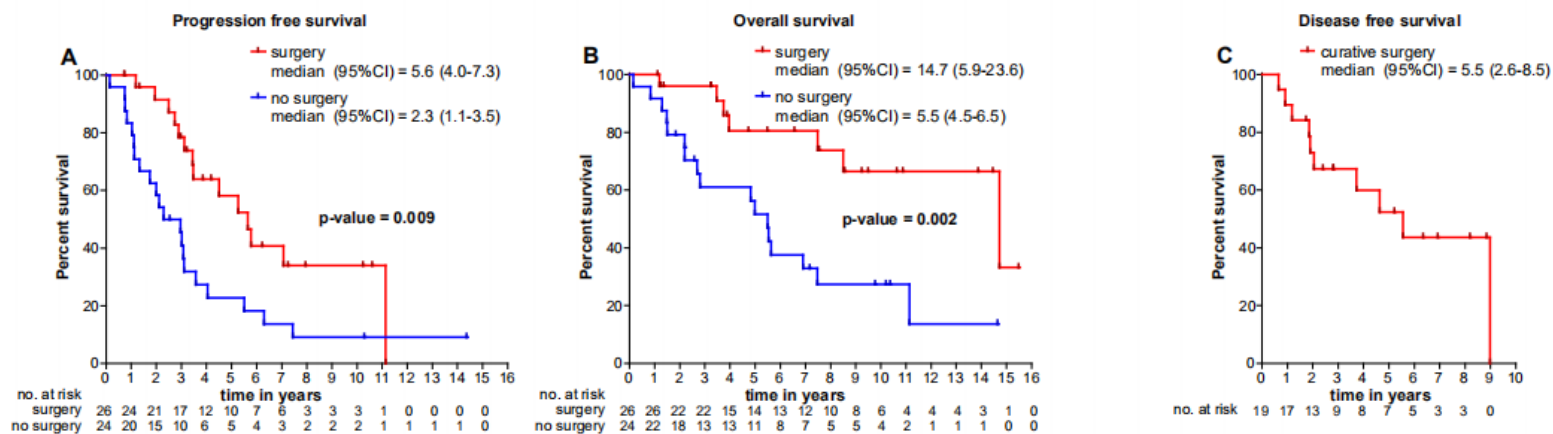
靶向肽受体放射性核素治疗(PRRT)

- 借助于肿瘤患者在⁶⁸Ga-DOTA肽PET/CT上显示出较高水平的SSTR表达，因此可以选择潜在的**靶向肽受体放射性核素治疗(PRRT)**作为一种有希望的替代**治疗**选择。
- 最近已经证实了¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE PRRT的可行性和安全性。与传统的¹³¹I-MIBG治疗相比，PRRT可以作为门诊治疗，不需要使用鲁戈氏碘液，这在儿科环境中对儿童及其主要护理人员都是一个显著的后勤优势。如果分子靶点的表达存在异质性，这两种治疗药物在向肿瘤不同区域输送靶向辐射方面可能是互补的。最终，分子成像结合SPECT/CT和¹²³I-mIBG(或¹²⁴I-mIBG) PET来评估去甲肾上腺素转运体功能，PET/CT结合⁶⁸Ga-DOTA肽来评估SSTR表达，¹⁸F-FDG来评估葡萄糖代谢可能是最理想的分期，表型特征，提供预后信息，并在具有复杂肿瘤异质性的人群中确定治疗方案。

PRRT新辅助或降期治疗

➤结果

- 手术组显著延长了PFS和OS
- mDFS 5.5y
- 与生存显著相关的预后因素是分级 ($p=0.03$) 和手术 ($HR (95\%CI)=0.15 (0.03-0.7), p=0.01$)

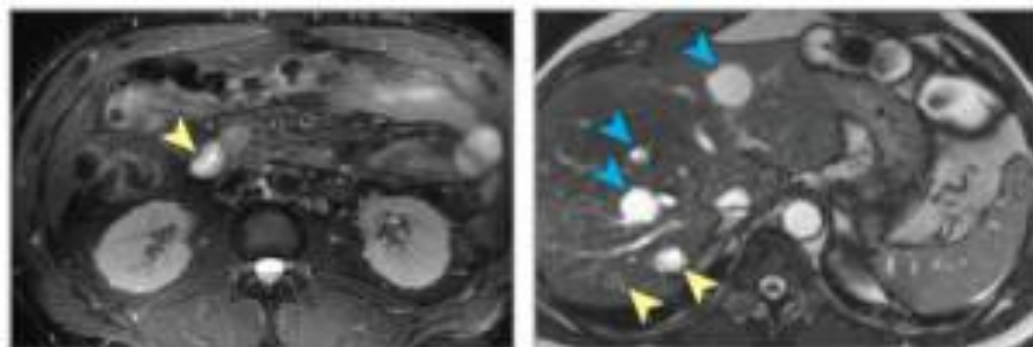


手术评估后早期PRRT是不可切除或寡转移pNEN患者的一种选择

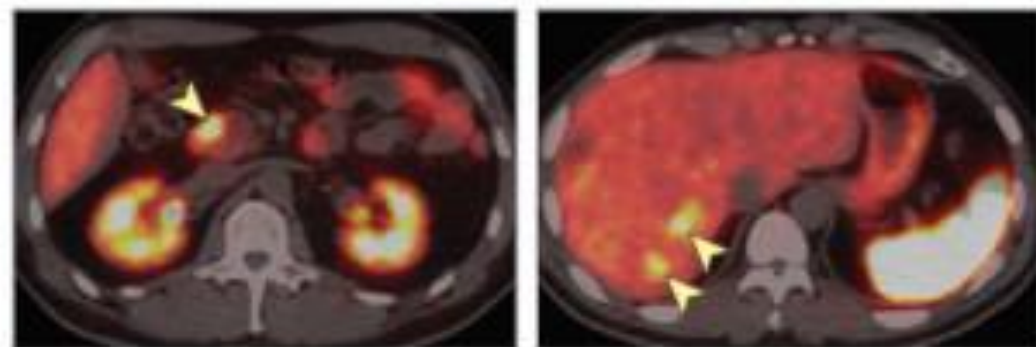
pNEN患者，在新辅助或降期治疗给予PRRT后接受手术，具有更好的无进展生存和总生存期

A Diagnostic imaging of liver NETs

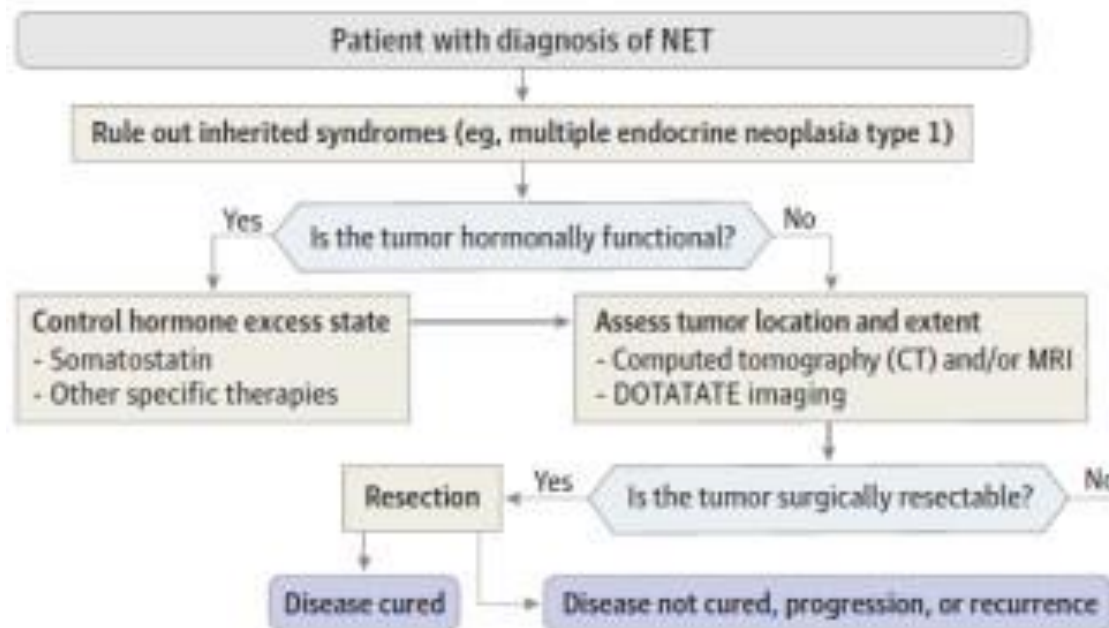
Magnetic resonance imaging (MRI)



Gallium DOTATATE imaging



B Management of liver NETs



True-positive tumors
 False-positive tumors

Medical therapy

Treatment	pNET	Gastrointestinal-NET
1st line	Somatostatin analogs	Somatostatin analogs
2nd line	Everolimus or sunitinib	Everolimus
3rd line	Peptide receptor radiotherapy (PRRT) Liver-directed therapies	PRRT Liver-directed therapies

- 诊断NET后，应排除遗传综合征（例如MEN1 multiple endocrine neoplasia type 1）。初始治疗应包括控制激素过量状态（如果存在）和确定疾病部位和范围。
- 治疗上，手术切除是肝脏NET的首选治疗方案。外科手术治疗需要考虑的因素包括疾病的程度（是否可以清除所有肝内和肝外肿瘤）、生长抑素受体状态、肿瘤分级（Ki67和分化）、患者一般状况、功能性或非功能性肿瘤状态以及其他治疗方案的可行性等等。不能手术的NET需要综合系统药物治疗。随着疾病的进展，所有列出的治疗方案（生长抑素类似物、依维莫司、舒尼替尼、prrt）和化疗（仅PNET）在三期试验中均显示有抗肿瘤作用。对于低分化、Ki67比率高的神经内分泌癌（G3），含有顺铂和依托泊苷等药物的化疗是一线治疗方案。
- Foster DS, Jensen R, Norton JA. Management of Liver Neuroendocrine Tumors in 2018. JAMA Oncol. 2018 Nov 1;4(11):1605-1606.

NET影像学检查——定位诊断与疗效评估

- 内镜、超声内镜、超声、CT、MRI（普美显）
- 核素检查
 - 奥曲肽扫描（SRS）：生长抑素受体表达情况
 - ^{18}F -FDG-PEC/CT（反应肿瘤葡萄糖代谢）： NEC
 - ^{68}Ga -DOTA-PET/CT（反应生长抑素受体表达状况）： NET
 - ^{18}F -DOPA-PEC/CT（反应儿茶酚胺代谢）

- SRI 主要包括单光子生长抑素受体闪烁显像和 利用 ^{68}Ga 标记新一代生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA) 的PET-CT。SRI是G1、G2 级 pNET 的重要检查手段 (2A, I 级推荐), 亦可用于部分 G3级 pNET 的检查 (2A, II级推荐)。
- SRI可能检出常规 CT 和 MRI 无法发现的病灶, 因而在肿瘤的全身性评估、除外胰腺外病灶、制定治疗方案方面发挥作用

- **68Ga-SSA**（包括 **DOTA-TATE**、**DOTA-NOC**、**DOTA-TOC** 等）结合 **PET-CT** 可提高神经内分泌瘤诊断的灵敏度。常规 **SRI** 诊断胰岛素的灵敏度较低，可以胰高血糖素样肽-1受体为靶点，以提高肿瘤的检出率（**2A，Ⅱ级推荐**）。**18F-FDG PET-CT** 诊断增殖缓慢的 **pNET**（通常为**G1**或**G2级**）的灵敏度较低，但对增殖活跃的**G3级pNET**、**pNEC** 及转移性 **pNEN** 具有较好的诊断灵敏度及分期价值。此外，**18F-FDG PET-CT**对肿瘤的生物学行为有一定预测价值，肿瘤对 **18F-FDG** 的摄取率越高，常提示其 **Ki-67** 指数越高、侵袭性越强，进而在选择治疗方案和判断患者预后等方面发挥作用。

- 生长抑素受体(SSTRs)在GEP-NET诊断和预后中发挥着重要作用。尽管大多数GEP-NET显示SSTRs过表达，但是约有30%的患者对PRRT无应答，其机制尚不清楚。微小核糖核酸（miRNAs）参与多种机制，包括细胞代谢和基因表达调控。miRNAs检测可能代表新的诊断、预后和预测工具，有助于NET管理中的决策制定。

- **68Ga—DOTA—SSTR PET / CT**对神经内分泌肿瘤有较高诊断价值，不仅可明确原发肿瘤位置、决定临床策略，还可检出一些其他检查不能发现的微小转移灶，对神经内分泌肿瘤患者的分期及预后评估有一定意义。

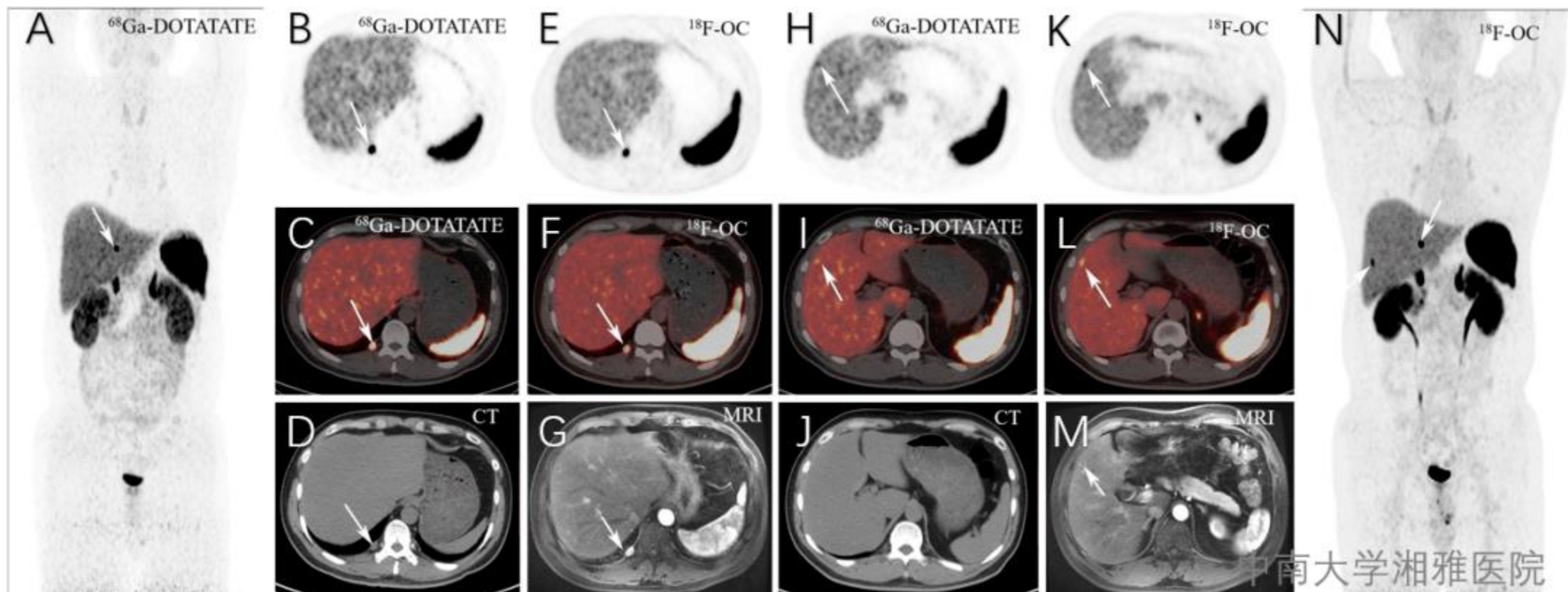
临床适应证

- 68Ga—DOTA—SSTR PET / CT的临床适应证包括：
- ①明确诊断和分期，定位原发神经内分泌肿瘤并检测其转移部位，明确分期；
- ②再分期，对已经明确诊断并接受治疗的神经内分泌肿瘤患者进行随访，以发现是否有残留病灶、是否复发，并再次对疾病进行分期；
- ③判断预后，显像阳性的神经内分泌肿瘤患者可能对靶向生长抑素类似物治疗有反应；
- ④指导治疗，对未出现远处转移者，根治性手术为主要治疗手段；若就诊时已发生远处转移、无法手术，可选择化学治疗、靶向治疗、生物治疗、介入治疗及放射治疗等；
- ⑤疗效评价，观察手术、放射治疗、化学治疗或相关放射性核素治疗的效果。

核素比较

^{68}Ga -SSAs有几个缺点，如半衰期相对较短、每次生产的总活性产量低、发生器不易获得、成本价格更高

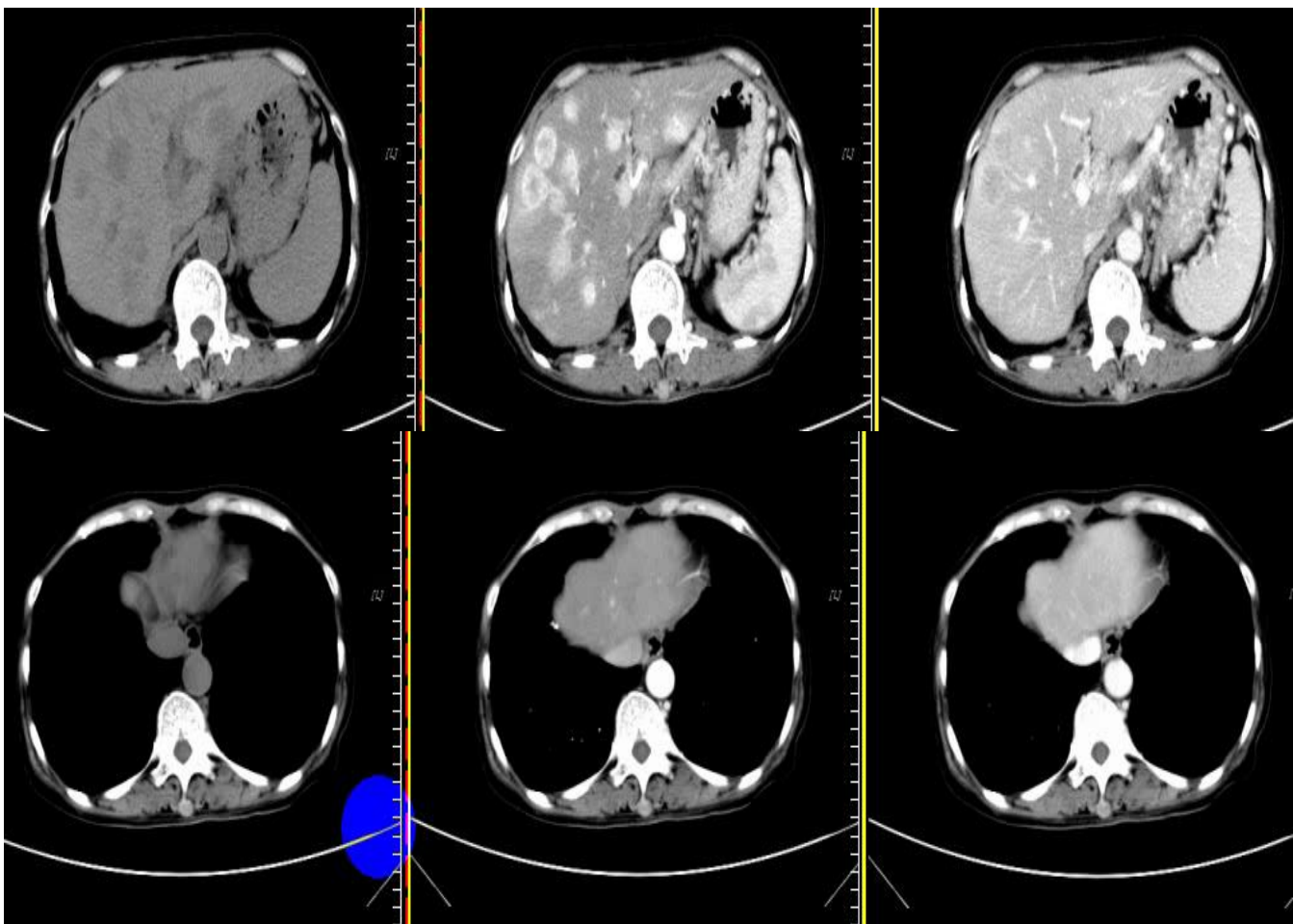
- ^{18}F 是临床PET显像中最为常见的放射性核素，半衰期较 ^{68}Ga 长将近1倍，产量高且稳定



- 这是一例52岁G2期神经内分泌肿瘤的男性患者。箭头所示为神经内分泌肿瘤病变之处。PET / CT，CT和MRI扫描均显示了淋巴结病灶（B-G）。而在 18 F-OC PET / CT（K和L）中可以明显发现肝脏病变，但在 68 Ga-DOTATATE（A，H-I）和非增强CT中很难发现（J）。MRI随访证实了 18 F-OC PET / CT的发现（M）。

- 研究发现，在大多数器官中 **18 F-OC** 和 **68 Ga-DOTATATE** 具有类似的良好背景（低背景有利于病灶的发现），而在腮腺、肝脏等部位 **18 F-OC** 的背景更低；对于肝脏病灶，**18 F-OC** 较 **68 Ga-DOTATATE** 可以检测出更多的病灶，是因为前者的肝脏背景更低，更容易检出病灶（图1），而其他脏器的病灶，两者检出效率相似。总之，无论是 **18 F-OC** 还是 **68 Ga-DOTATATE**，其PET/CT显像的神经内分泌肿瘤机理是一样的，影像表现也是极相似的。

- 生长抑素受体的过度表达是NETs最大的特点之一。 ^{68}Ga 标记的生长抑素类似物的PET显像目前已成为临床诊断的金标准，而新近研发的 ^{18}F -OC对于神经内分泌肿瘤的病灶检出情况与 ^{68}Ga 标记的显像剂类似，且在肝脏病灶的检测可能更优于 ^{68}Ga -DOTATATE。因此 ^{18}F -OC在国际上越来越受到关注与重视，欧美专家评论说 ^{18}F -OC会成为SSR成像中的后起之秀，并且其可能更具有经济优势。



肝脏富血供肿瘤

定义：肿瘤供血丰增强扫描强化程度高于正常肝脏实质

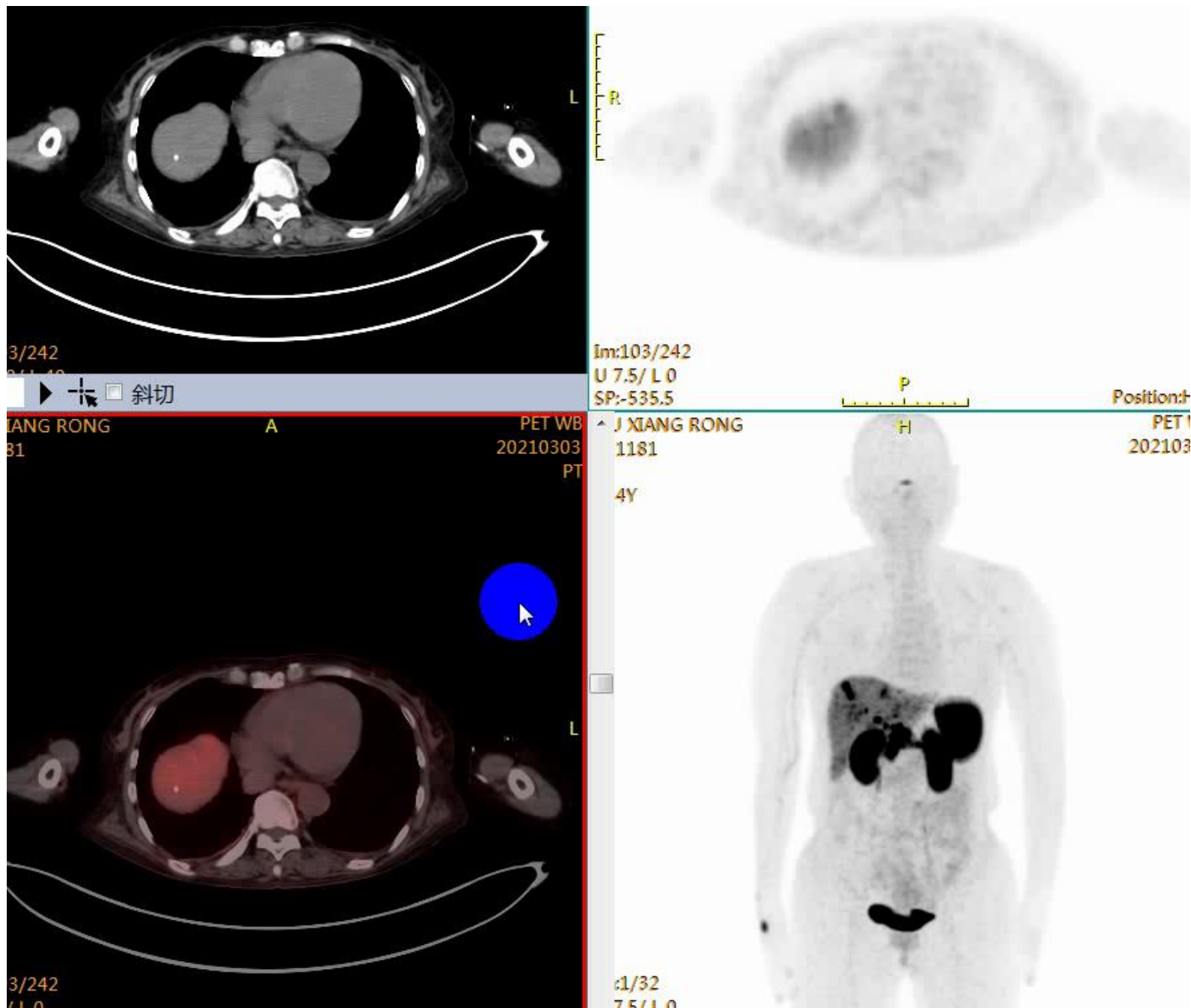
分类：

恶性：肝细胞肝癌、转移瘤，少见的神经内分泌肿瘤、血管内皮肉瘤、肝母细胞瘤

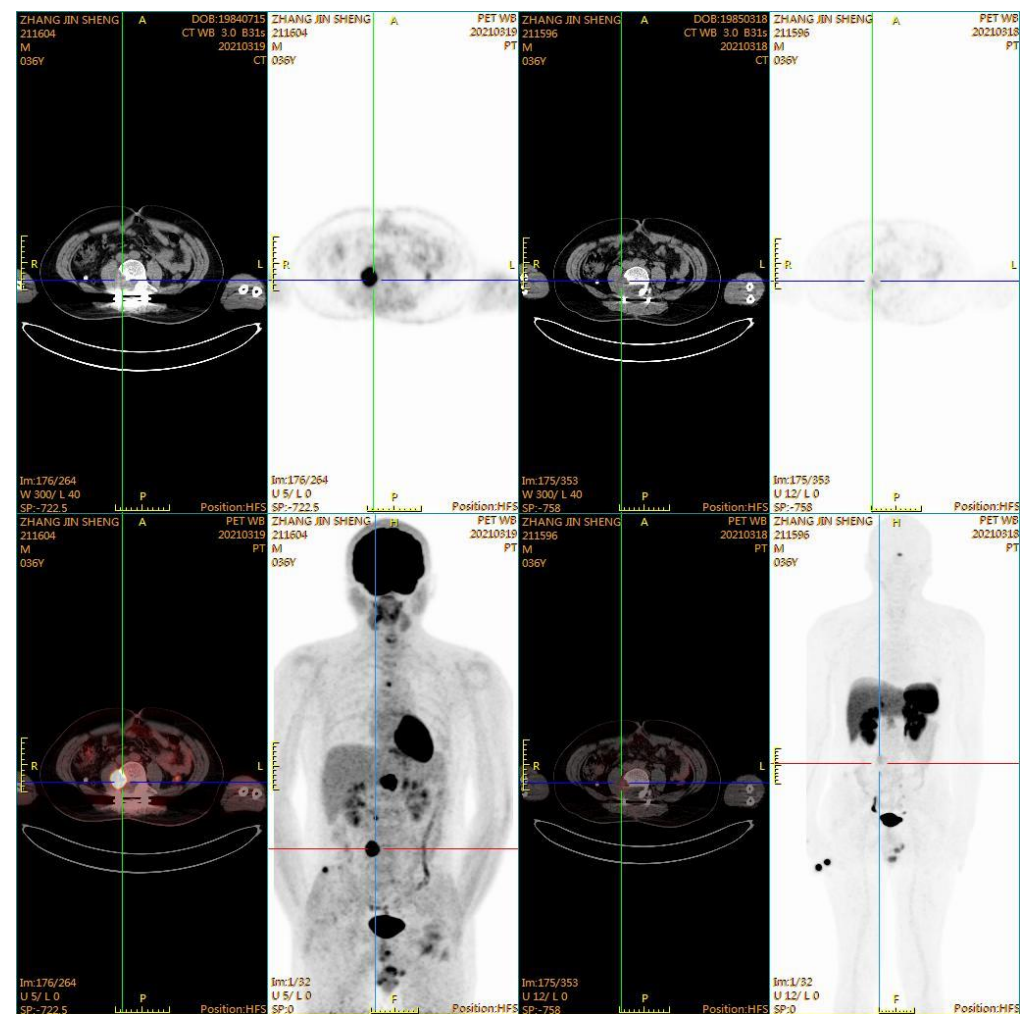
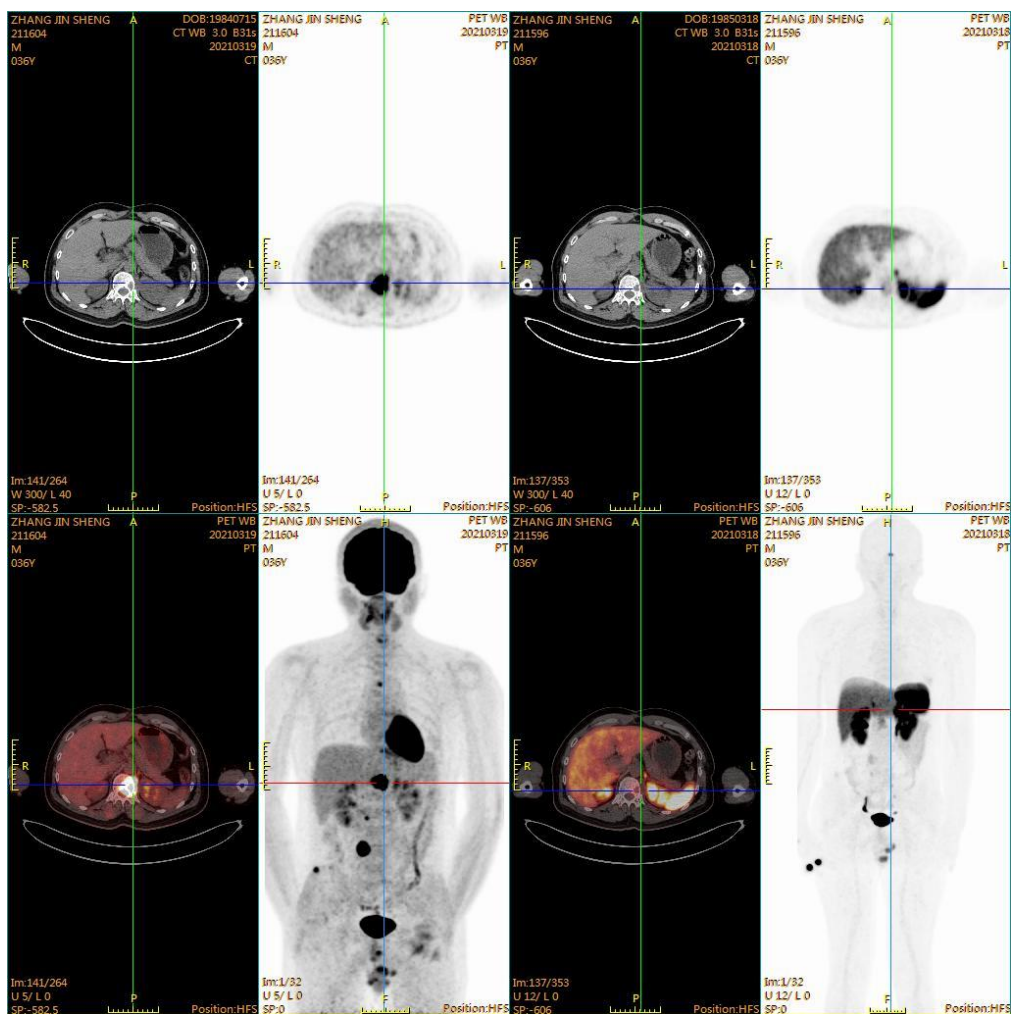
良性：血管瘤、腺瘤，血管平滑肌脂肪瘤、肝血管内皮细胞瘤

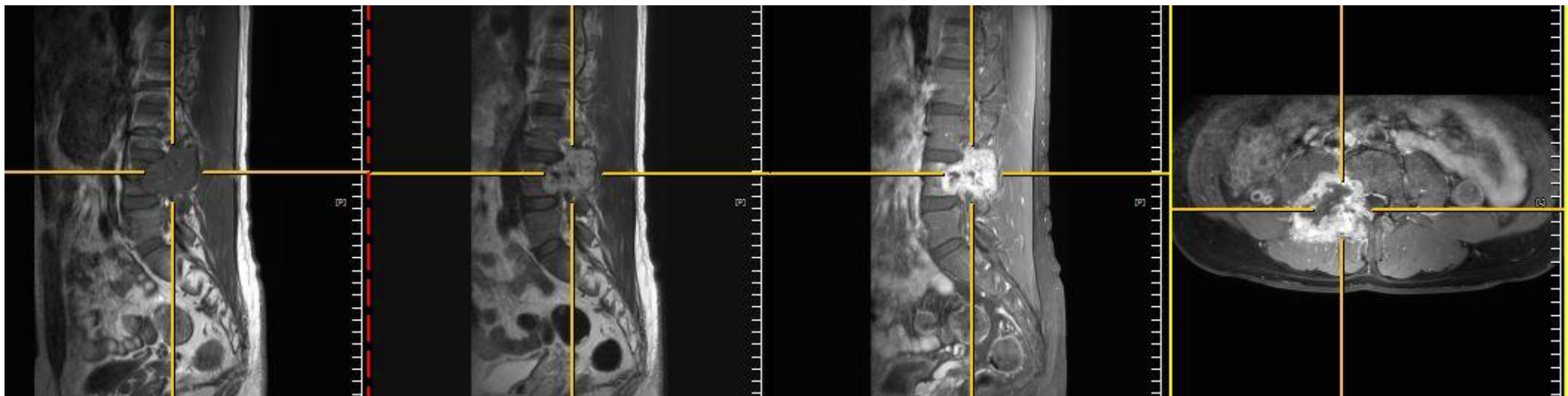
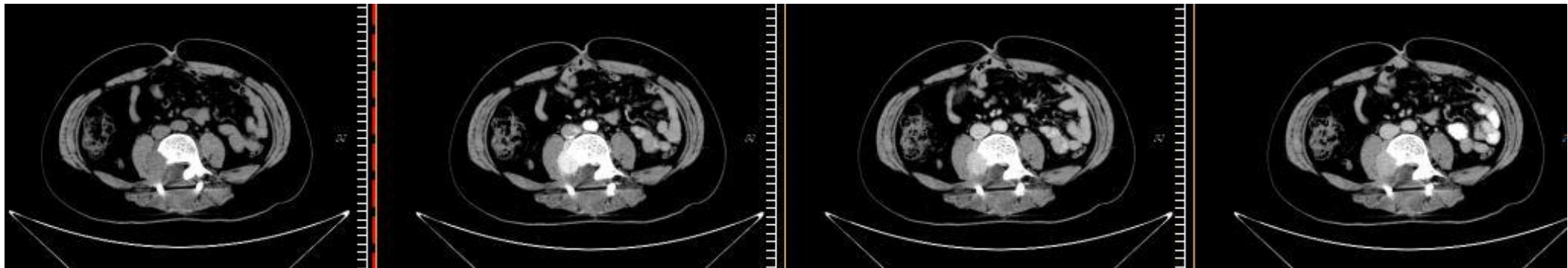
肿瘤样病变：FNH、早期肝脓肿、肝腺瘤样增生、结节性增生

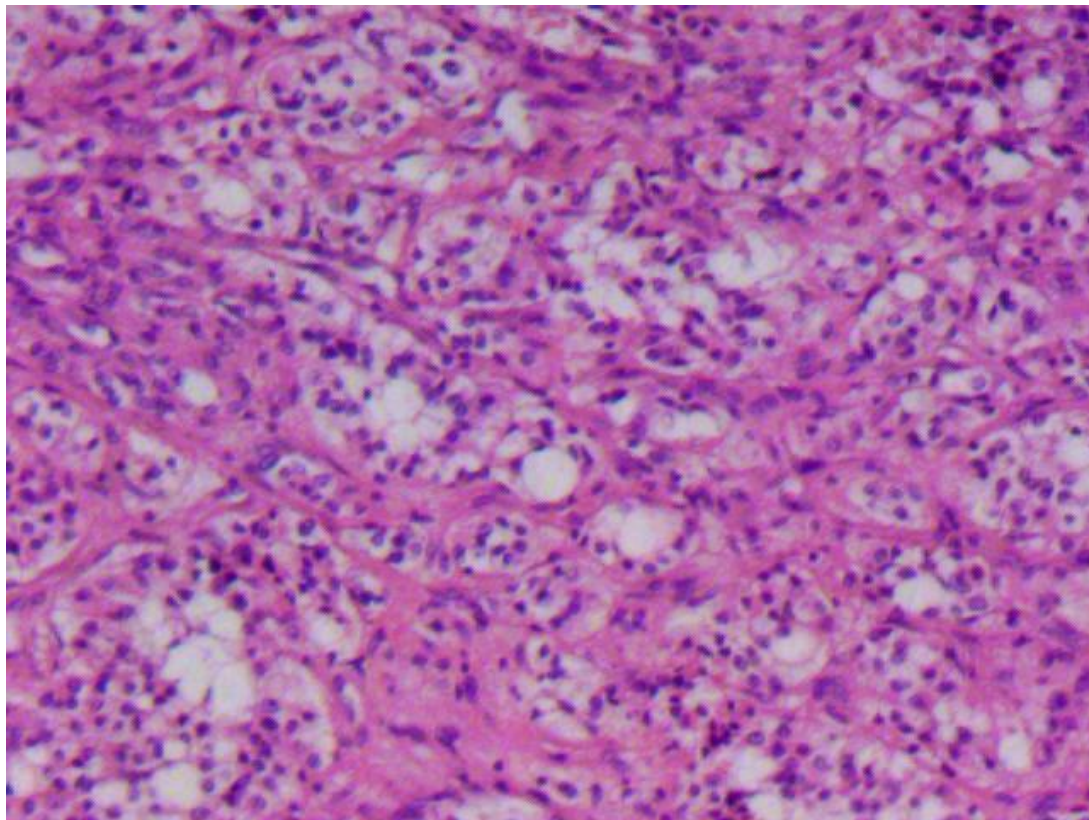
病例分享



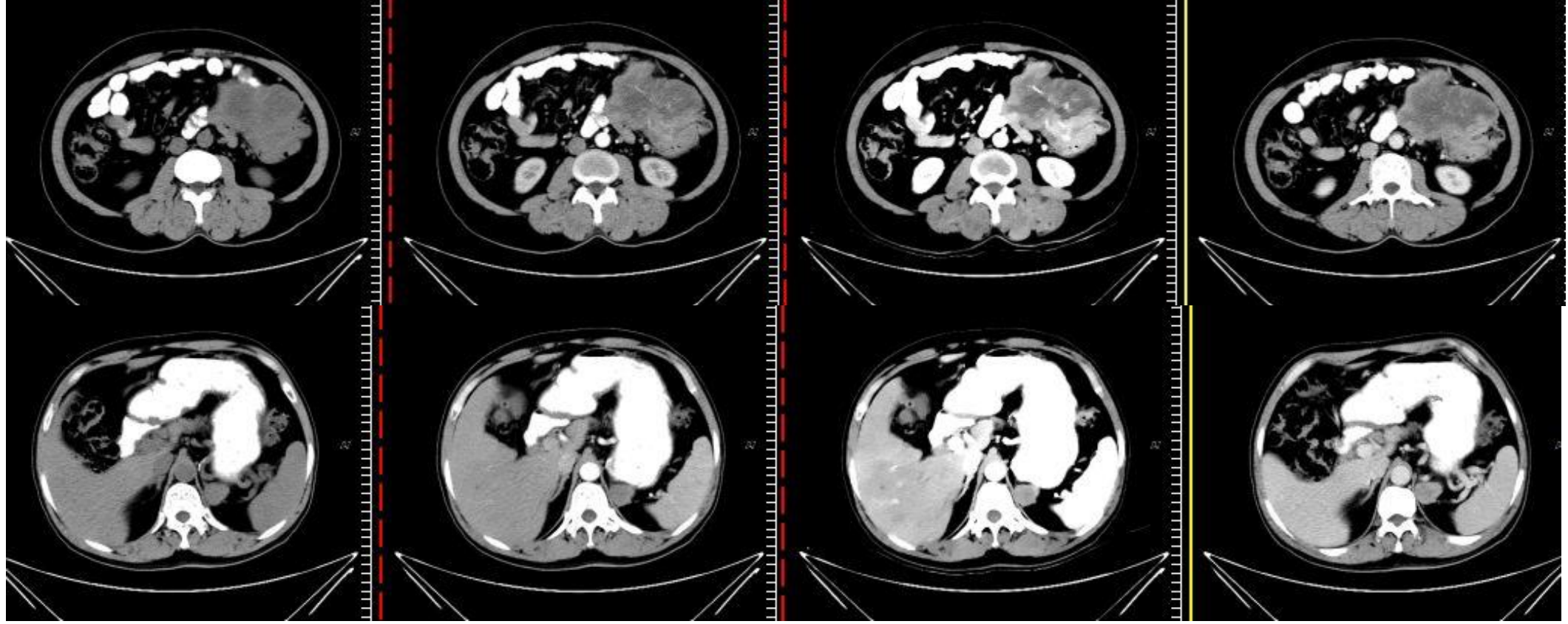
- 肝穿刺病理示：神经内分泌肿瘤（G3，高增殖活性神经内分泌肿瘤）。免疫组化：CKpan（+），Syn（+），CgA（+），CD56（+），Ki-67（+）30%、CK7（-），Villin（-），Arg-1（-），HepPar-1（-）



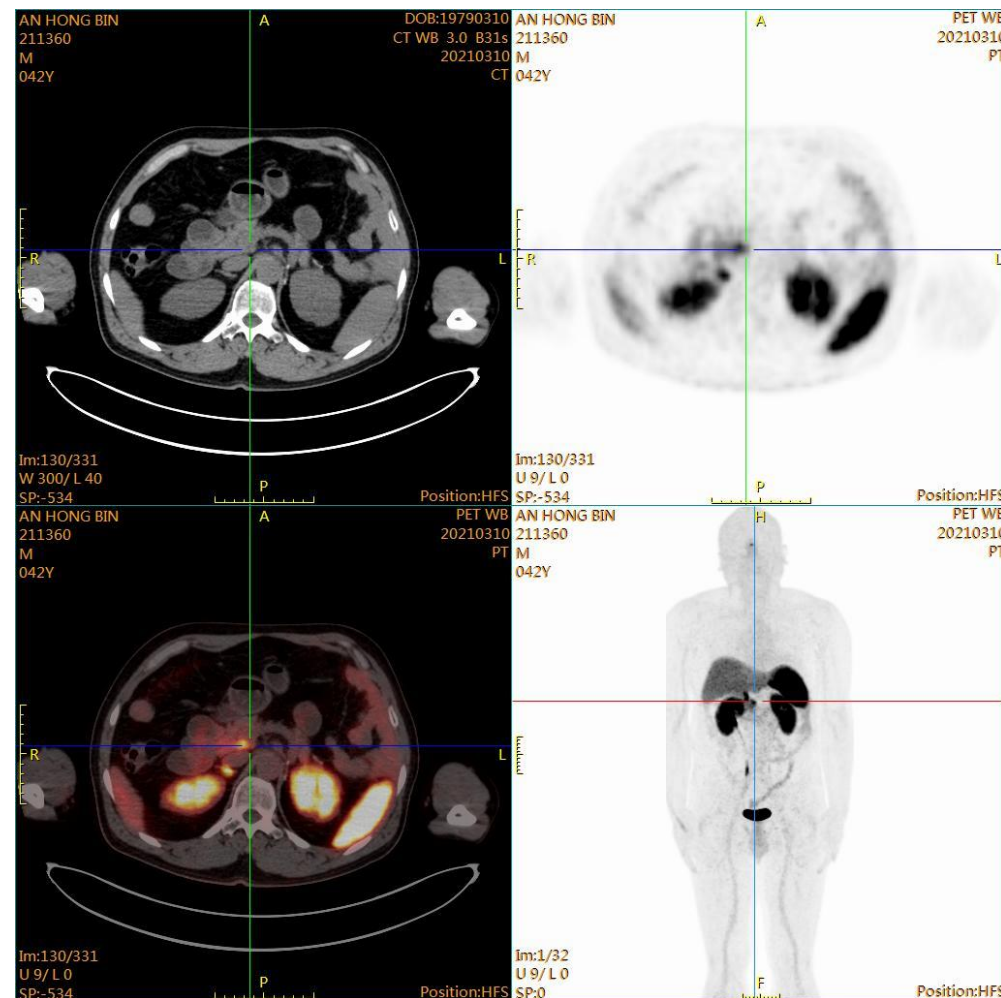
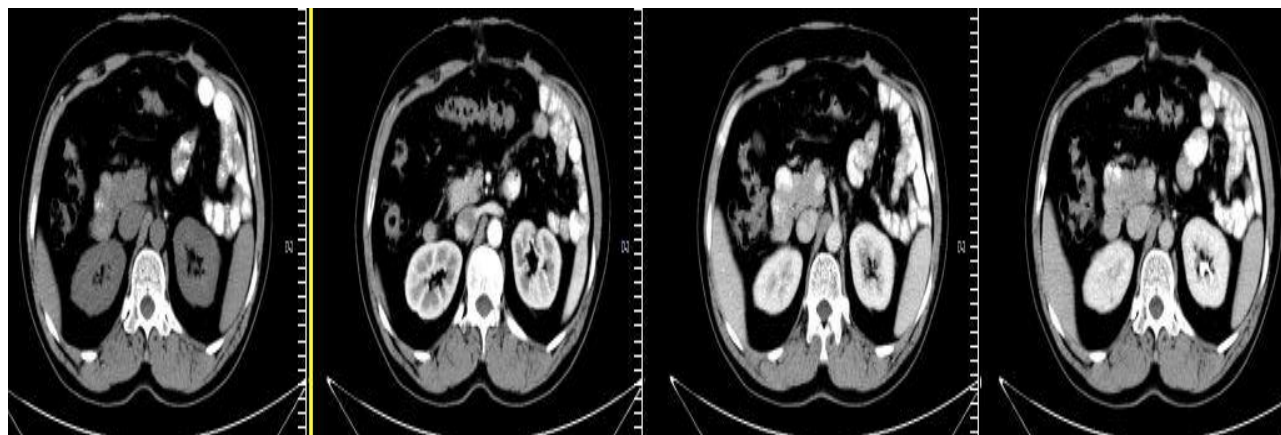


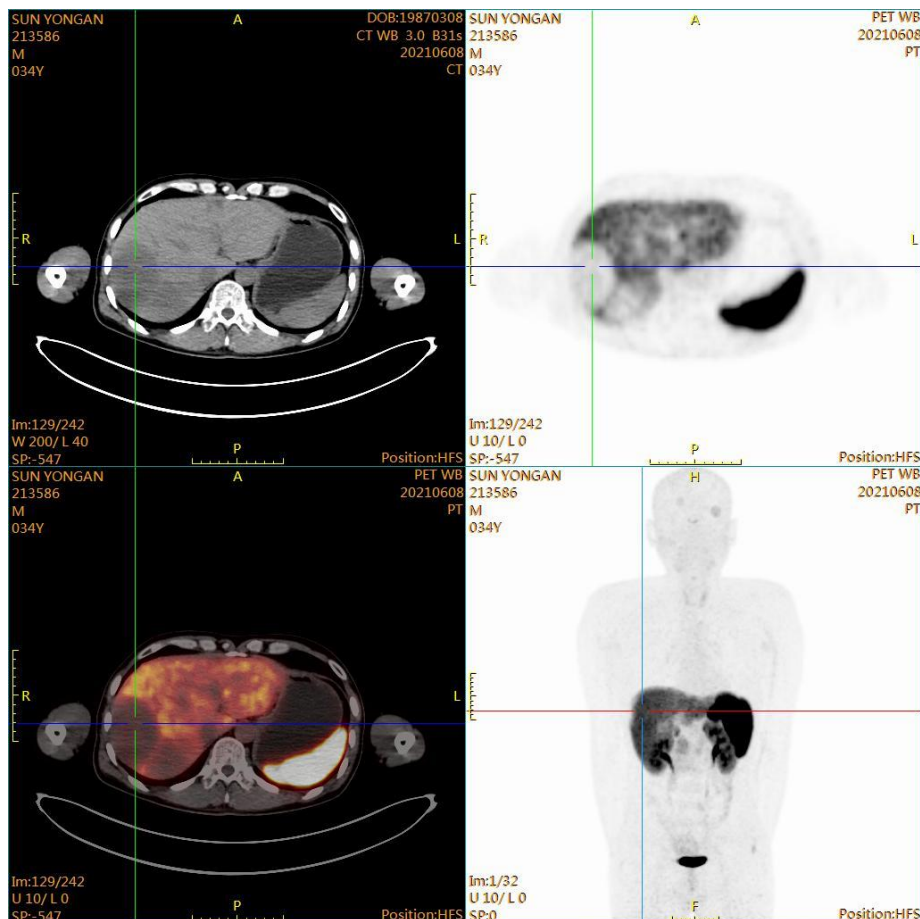


- （腰4右侧椎旁肿瘤）结合本院2020-613154号切片及免疫组化，符合副节瘤，侵犯骨组织，脉管内见瘤栓。

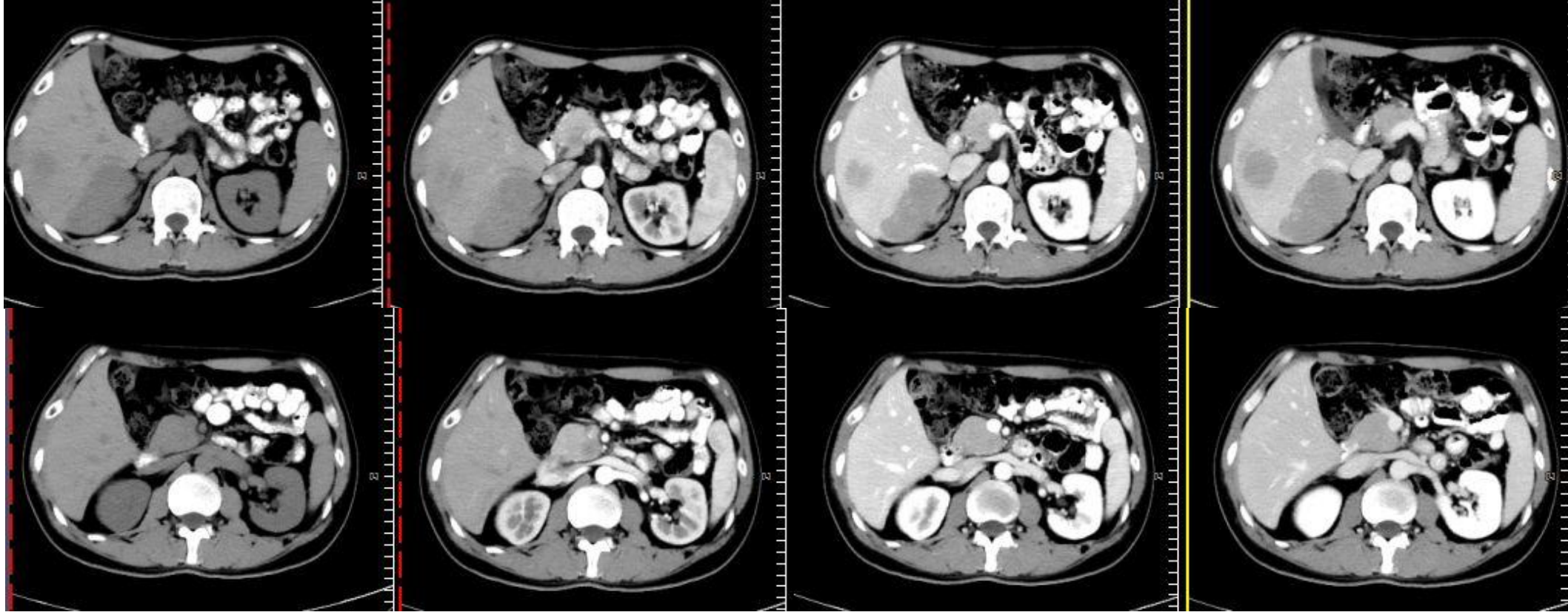


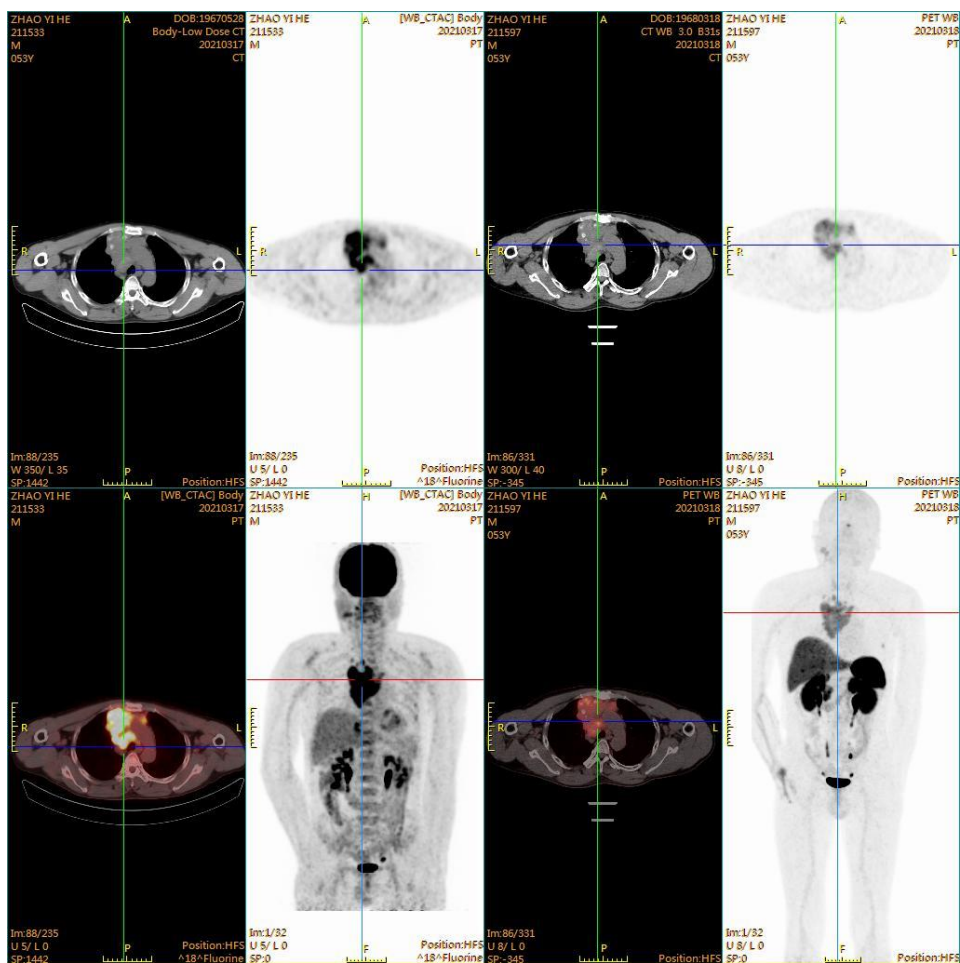
1.结肠恶性肿瘤(降结肠神经内分泌癌术后(pT4N0M1, IV期))2.肾上腺继发性恶性肿瘤(术后)





- 患者就诊于复旦大学附属肿瘤医院，行肝穿刺检查，病理：神经内分泌癌，Ki-67：35%，分级相当于胃肠胰神经内分泌肿瘤的G3，免疫组化：AE1/AE3+,P63+CK(-,+),Syn+,INSM1+,88TR2-,SSTR5-,DAXX+,ATRX+,TTF-1+,B-catenin膜+。病理号：2021-10853





- （纵隔肿物）穿刺组织：肿瘤组织呈实性巢状分布，瘤细胞小至中等大，胞浆中等，淡染或透亮，细胞核稍淡，卵圆形或不规则，结合免疫组化符合神经内分泌肿瘤—不典型类癌。免疫组化：CD56（+），CgA（+），CK（+），CK20（-），LCA（-），CD3（-），TTF-1（-），Ki-67（30%左右+）。



小结

- MEN是一组遗传性病变，可有家族史
- 临床上并非罕见，常可累及多个内分泌腺
- 多项内分泌指标异常
- 采用综合影像检测手段，可提高检出率

总结



多发性内分泌肿瘤综合征 (multiple endocrine neoplasia, MEN)

- 是一种累及多种内分泌器官的伴有常染色体显性遗传的遗传性肿瘤综合征，临床表现多样，两个或两个以上的内分泌腺体同时或先后发生功能性肿瘤，引起相应激素过剩的临床症候群
- 分为MEN- I 型、MEN- II A型、MEN- II B型、混合型四型

VHL检查方案



NF-1

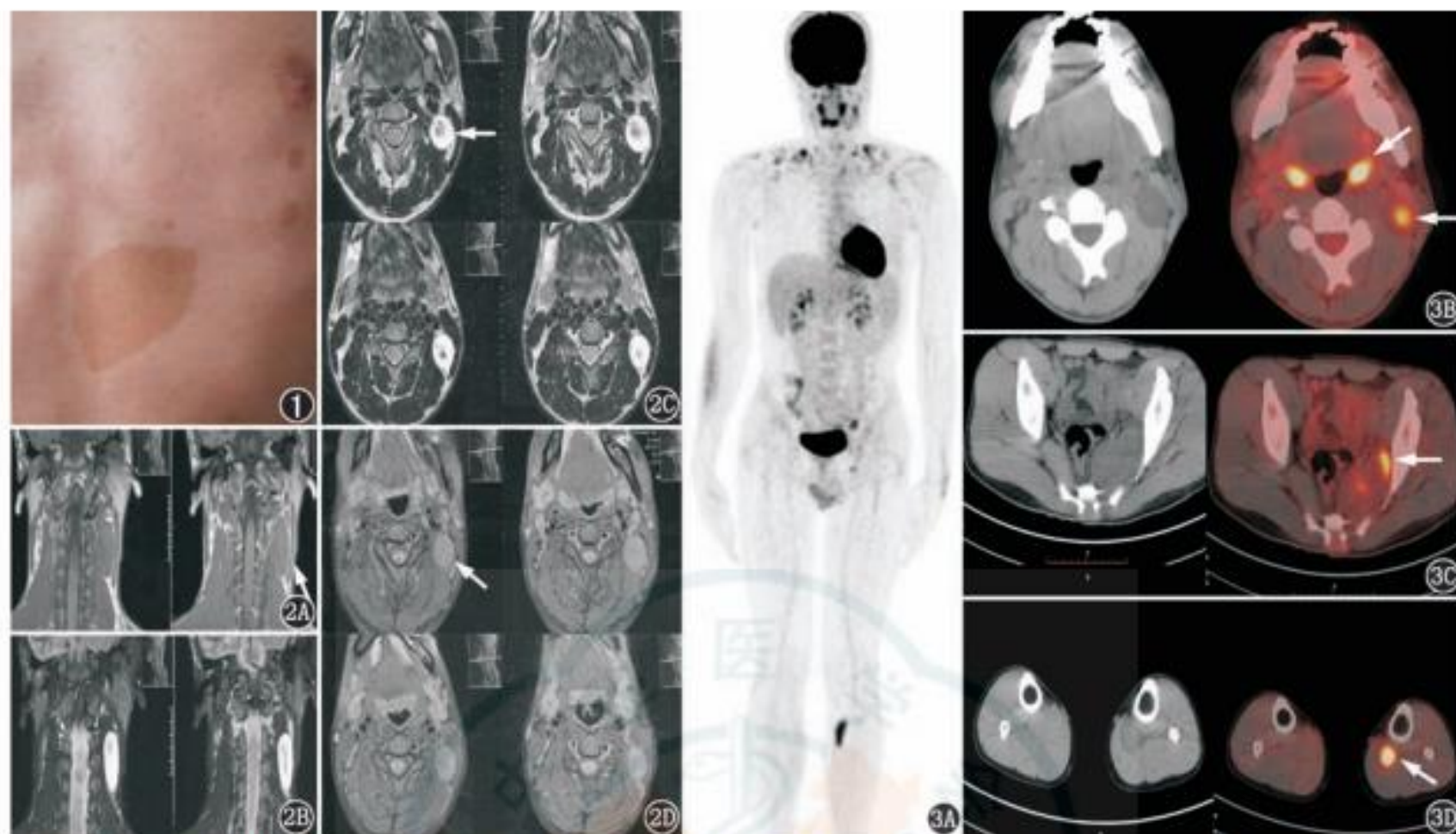
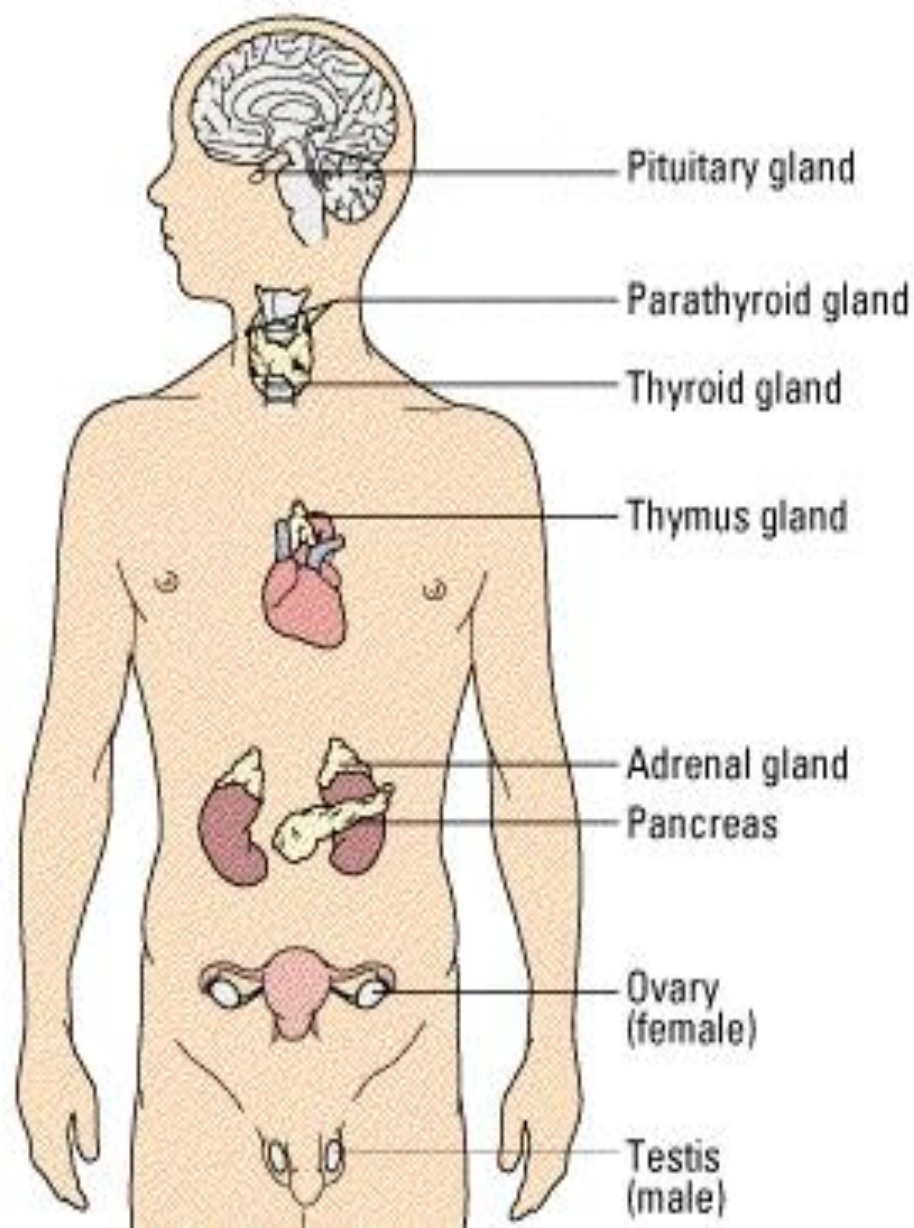


图 1 1 型神经纤维瘤病 (NF-1) 患者 (男, 17 岁) 局部体表照片。前胸壁及后胸壁可见多发“牛奶咖啡斑”, 直径大于 15 mm 图 2 该患者颈部 MRI 检查图。左胸锁乳突肌下见团块样异常信号 (箭头示), 呈等 T_1 信号 (2A)、混杂等长 T_2 信号 (2B), 脂肪抑制 T_2 加权成像 (WI) 呈混杂高、低信号, 边界部分不清, 周围肌肉见模糊脂肪抑制 T_2 WI 高信号 (2C), 增强扫描呈明显强化 (2D) 图 3 该患者 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (FDG) PET/CT 检查图 (箭头示病灶)。全身最大密度投影 (MIP) 图像 (3A) 示, 全身多处大小不一放射性摄取增高影; 左侧胸锁乳突肌下 (3B)、左侧腋血管旁 (3C) 及左侧腓肠肌下 (3D) 多发软组织密度影, 边界清晰, 且均可见显像剂异常浓聚, 最大标准摄取值 (SUV_{max}) 分别为 4.2、4.3 和 5.8



The Endocrine System

Glands which release chemicals directly into the blood stream.





- MEN- I 型： 甲状旁腺、胰腺、腺垂体
- MEN- II A 型： 甲状腺、肾上腺髓质、 甲状旁腺
- MEN- II B 型： 甲状腺、肾上腺髓质、 粘膜神经瘤
- MEN-混合型： 重叠MEN- I 、 MEN- II a一种以上



MEN- I 型流行病学

又称Werner综合征，第11对染色体长臂上的基因突变或杂合性缺失所致，常染色体显性遗传

最常见的肿瘤是甲状旁腺（亢进、腺瘤）、胰肠内分泌肿瘤、垂体前叶肿瘤，其他依次脂肪瘤、肾上腺皮质肿瘤、胸腺类癌等



MEN- I 型诊断

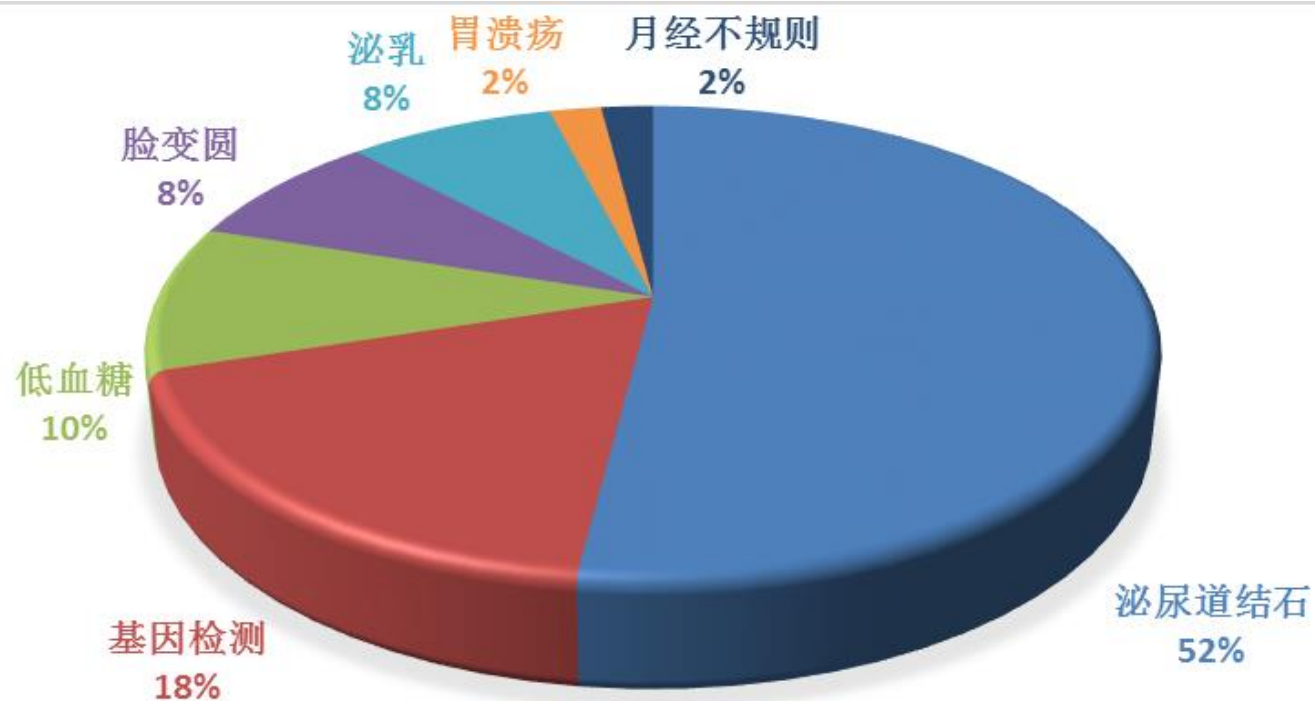
- 如在3个最常见的内分泌器官肿瘤（甲状旁腺、胰肠内分泌腺和垂体）中患有2个即可诊断为MEN I 型
- 如一级亲属中至少一人患有1个上述肿瘤就可诊断为MEN I 型家系
- 基因检测- MEN I 基因突变



甲状旁腺亢进

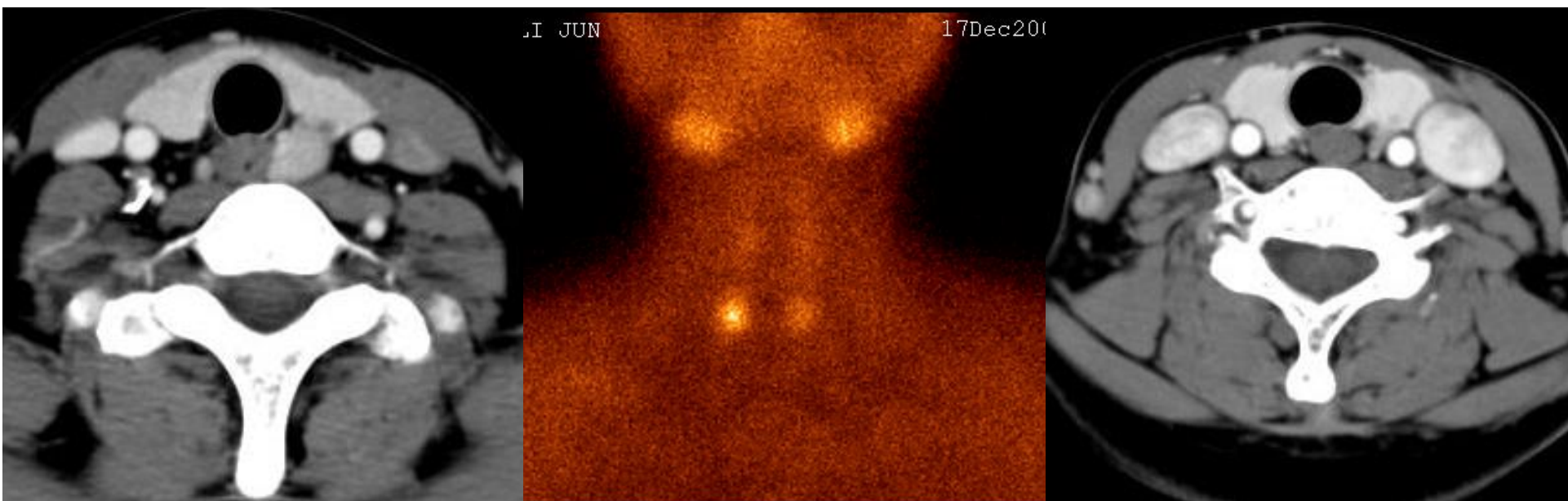
甲状旁腺功能亢进是最常见的临床表型

泌尿道结石是最为常见的首发症状，52%





甲状旁腺肿瘤及甲旁亢



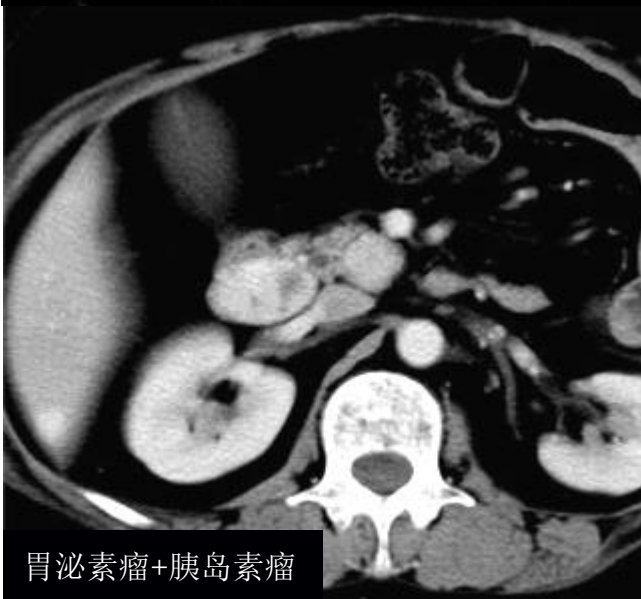
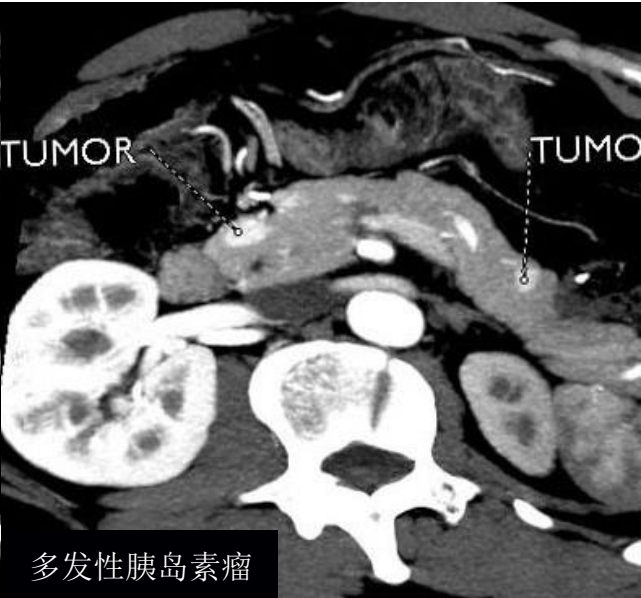


肠胰内分泌肿瘤

胰岛素瘤，低血糖

胰高血糖素瘤，高血糖

胃泌素瘤，症状包括腹泻、食管反流，消化道溃疡等





1/3患者有腺垂体肿瘤

泌乳素瘤

GH瘤伴或者不伴PRL分泌

ACTH瘤

无功能瘤

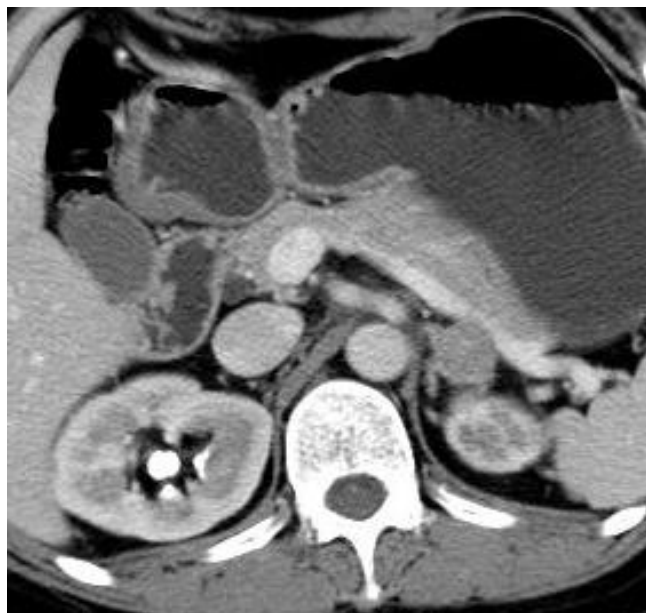


甲状旁腺瘤 垂体PRL瘤





肾上腺皮质腺瘤



多为双侧，可为无功能性皮质腺瘤



胸腺类癌





MEN- II 型流行病学

- 位于染色体10q11.2上的RET原癌基因突变
- 该基因一般仅在甲状腺C细胞、嗜铬细胞和甲状旁腺细胞中表达,故一般仅引起上述细胞转化而发生肿瘤,受累腺体可同时或先后发病
- 临床主要表现为甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和原发性甲状腺功能亢进症
- 还可累及内分泌腺外器官/组织如肠、粘膜、角膜、骨骼等
- 分为MEN- II A、MEN- II B亚型

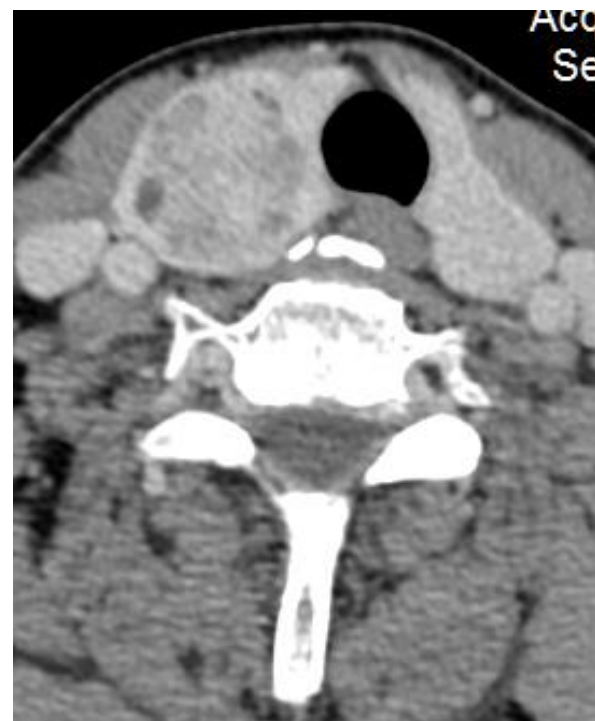
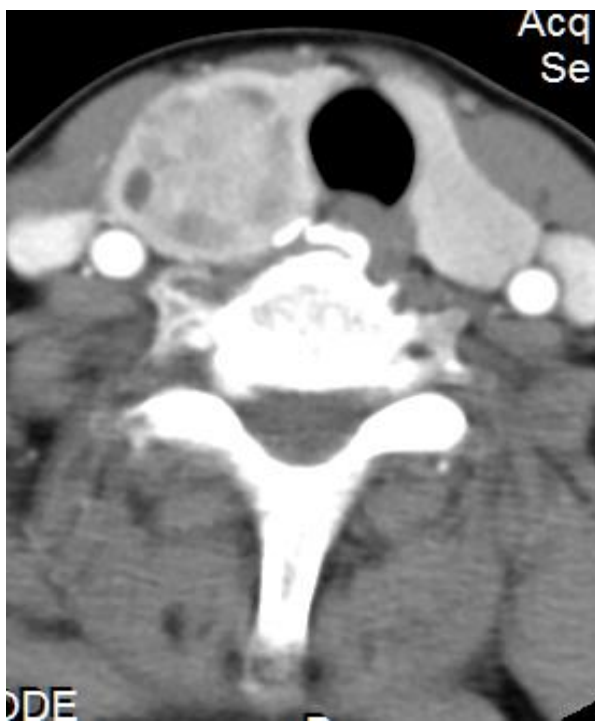
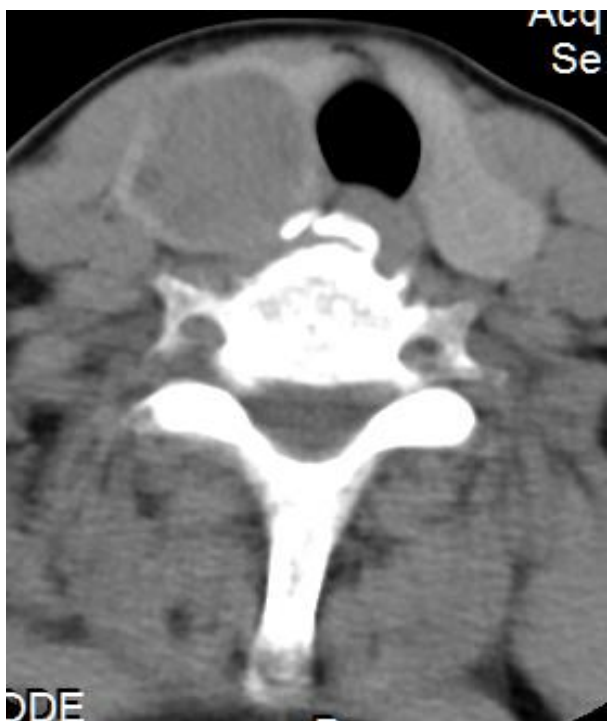


MEN- II 型分类

- MEN- II A 又称Sipple 综合征，甲状腺髓样癌（100%）和嗜铬细胞瘤（50%）及 /或原发性甲状腺功能亢进症（20%）
- MEN- II B是在MEN- II A基础上伴有粘膜或粘膜下多发性神经瘤，少数还伴有类马凡综合征、肠道神经节母细胞瘤、角膜神经粗大、骨骼发育异常及发育延缓等

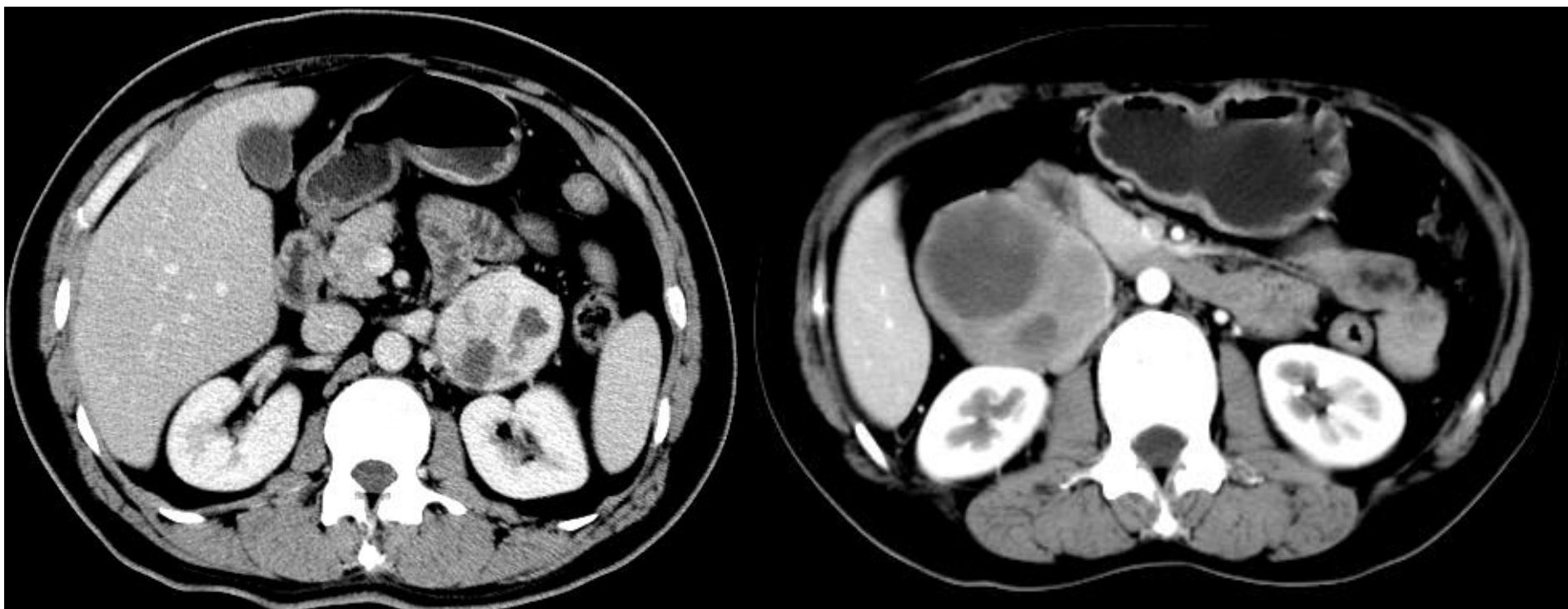


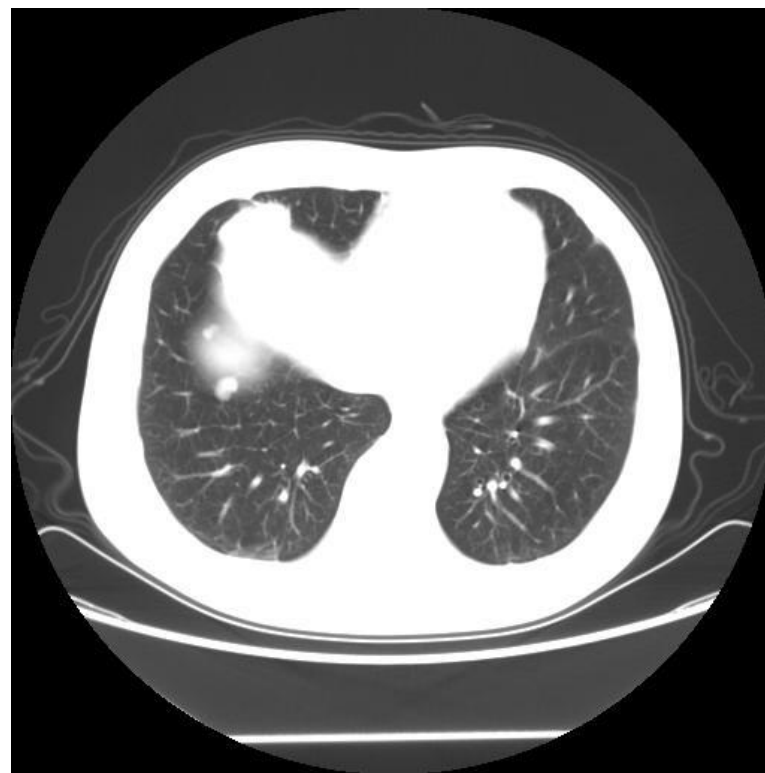
甲状腺髓样癌





嗜铬细胞瘤





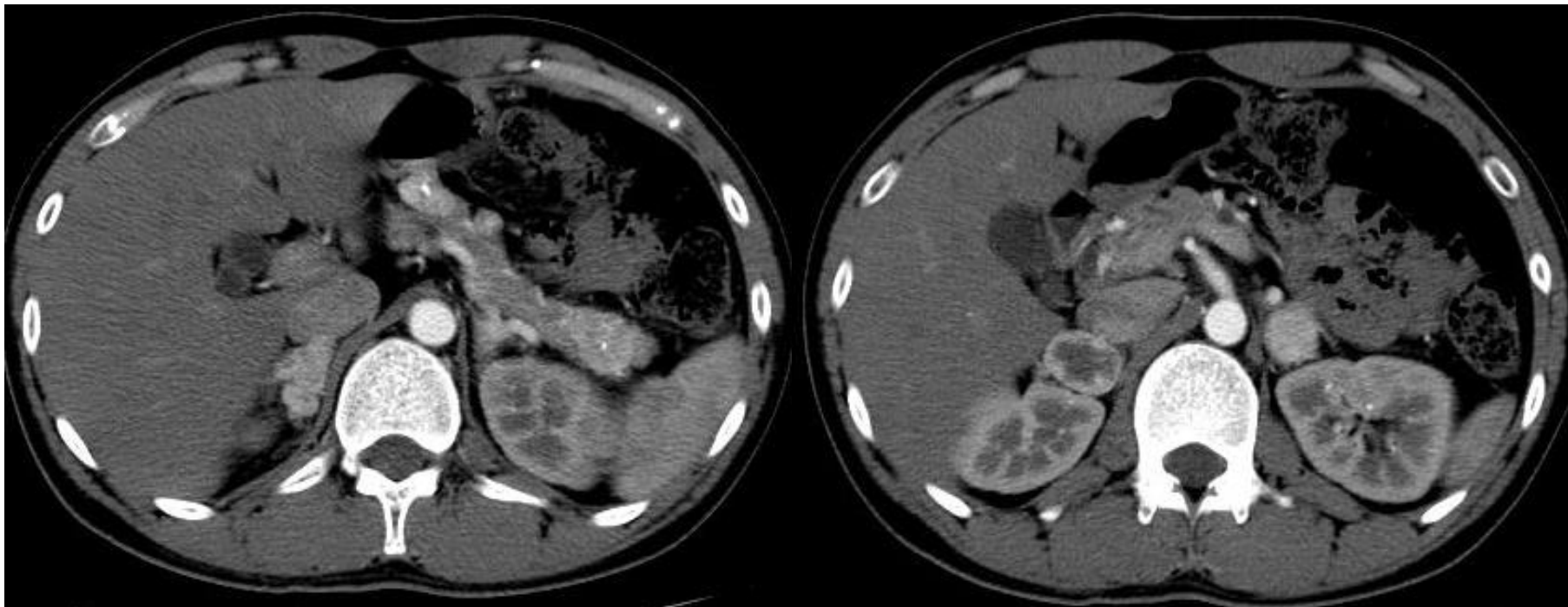
双侧嗜铬细胞瘤并肺转移



双侧甲状腺肿块 下唇、舌尖粘膜神经瘤



MEN-混合型



多发胰岛素瘤+双侧嗜铬细胞瘤