

肝脏NET与乙肝相关HCC的病因及诊断区别

1. 乙肝病毒是否会引发肝脏神经内分泌肿瘤（NET）？

目前没有证据表明乙型肝炎病毒（HBV）会直接导致肝脏神经内分泌肿瘤（NET）。原发性的肝脏NET（PHNET）极其罕见，仅占所有肝脏肿瘤的约1-5%，全球报道病例不到数百例^①。与乙肝高度相关的肝细胞癌（HCC）不同，绝大多数PHNET患者并无慢性乙肝感染或肝硬化病史^②。在一项包含11例PHNET的研究中，仅1例患者有乙肝病史，其余患者均无肝炎或肝硬化背景^②。另一项研究也发现约21%的PHNET患者合并慢性乙肝，但这很可能是偶然共存而非因果关系^③。总的来说，**目前没有证据支持“乙肝患者更易患肝NET”这一观点**。PHNET的确切病因尚不明确，可能与内分泌细胞的异位增生等因素有关，并未发现HBV感染在其中发挥明确作用。

值得注意的是，虽无因果关联，但**乙肝相关肝病背景会增加误诊PHNET的可能**。已有病例报告显示，乙肝肝硬化患者出现肝肿瘤时，临床医生往往首先怀疑HCC，从而可能忽略NET的诊断，造成误诊^④。也有极少数文献报道肝脏出现**混合型HCC-神经内分泌癌**（同一肿瘤内既有肝细胞癌又有神经内分泌癌成分），多见于慢性肝病患者的，但这类混合肿瘤非常罕见（占原发肝恶性肿瘤的0.5%以内）^{⑤⑥}。总之，HBV与PHNET不存在明确的致病关联，但**乙肝患者一旦罕见地发生PHNET，临床鉴别诊断将十分困难，需要病理确诊**^③。

2. 肝脏NET与乙肝相关HCC的临床、影像和病理异同

（1）临床背景与症状：肝细胞癌（HCC）在我国多与慢性乙肝或肝硬化背景相关，患者往往有多年乙肝病史或肝硬化基础^②。相反，原发肝脏NET患者通常**没有慢性肝病背景**，多为偶然体检发现肝占位或出现非特异症状就诊^{②⑦}。HCC患者常在肝硬化基础上表现肝功能损害的症状，如乏力、食欲差，晚期可能有腹水、黄疸等；而PHNET由于大多**非功能性**（不分泌激素），早期症状不明显，部分可有腹痛、腹胀或肿瘤压迫症状。若肿瘤长在肝门区邻近胆管，PHNET和HCC均可能压迫胆管引起黄疸，但这种情况更多见于胆管癌。**总体而言，PHNET患者更偏年轻、无肝病史，症状隐匿；HCC患者多有肝病史，症状与肝功能变化相关。**

（2）肿瘤标志物：两者的血清学特征差异明显。**HCC常伴AFP（甲胎蛋白）升高**（尤其是中晚期或肿瘤较大时）以及异常凝血酶原（PIVKA-II）升高等。如AFP >400 ng/mL且排除妊娠及生殖系肿瘤，高度提示HCC^⑧。**PHNET则几乎不分泌AFP**，患者AFP常正常^⑨。在一组PHNET病例中，AFP阳性率仅20%，而**神经内分泌标志物**如嗜铬蛋白A（CgA）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）升高更具诊断意义^⑨。NSE在PHNET患者中的阳性率约达75%^②。因此，**AFP正常而NSE/CgA显著升高时应考虑NET的可能**^⑦。此外，PHNET患者癌胚抗原（CEA）和CA19-9一般正常^⑨（除非合并其他肿瘤），而HCC患者少数可有CEA、CA19-9轻度升高但不明显。总之，**HCC常有传统肝癌标志物升高，PHNET则以神经内分泌标志物升高为特征**^⑨。

（3）影像学特征：两者在影像上有相似之处，都可能呈现“动脉期强化、门静脉期速降”的“快进快出”模式。这是因为两种肿瘤都属于富血供肿瘤，在动态增强MRI/CT上常表现为动脉期显著增强，随后迅速减退。研究显示，PHNET病例中约72%（8/11）的病灶呈现典型的“快进快出”动态增强特征，与HCC的经典强化模式相似^{⑩⑪}。因此**单从强化模式看，PHNET很容易与HCC混淆**^⑫。不过仔细分析，**两者仍有一些影像差异：**

- **病灶大小与分布：**PHNET常为**单发巨大肿块**，平均直径可达10 cm，部分病例可多发结节伴一枚主肿瘤^{⑬⑭}。HCC则大小不一，定期筛查人群中常发现2-3 cm的小肝癌，多发倾向也较PHNET明显（尤其在肝硬

化背景下出现多个结节)。在一项对比研究中, PHNET平均直径约10.1 cm, 而非病毒相关的HCC平均约5.9 cm¹⁵。因此PHNET往往在发现时比HCC更大。

- **增强均匀性：** HCC小病灶常表现为**均匀动脉期强化**, 而PHNET由于可能存在坏死、囊变, 强化往往**不均匀**。研究报道57%的PHNET在超声造影动脉期呈现不均匀斑块状增强, 而77%的对照组HCC则为均匀增强¹⁶。MRI/CT上PHNET内部可见囊变、出血、钙化等混杂信号^{17 18}, HCC大型病灶也可出现出血坏死区, 但PHNET出现**囊性变**的比例相对更高¹⁹。另外, **PHNET约有14%可见动脉期环形周边强化** (“晕环征”), 这在典型HCC中较少见²⁰。
- **洗脱速度：** 两者均可在门静脉期出现“低于肝实质的强化”(即“washout”或“快出”)。有研究指出, **PHNET更倾向于“提前”洗脱**: 约36%的PHNET在增强60秒内即出现明显减退, 而对照HCC组中仅4%如此快速洗脱²¹。HCC通常在门静脉中晚期或延迟期表现洗脱, PHNET有时在门静脉早期就开始减退²¹。此外, 使用肝特异性造影剂(如Gd-EOB-DTPA)时, 两者在肝胆期均常呈低信号(因为肿瘤细胞不摄取造影剂); PHNET如为高分化肿瘤偶尔可见少许摄取, 但HCC中也有5-12%分化好者在肝胆期不完全低信号²²。
- **其他征象：** HCC常见包膜征(延迟期瘤周环状增强)和瘤内脂肪沉积等表现, 而PHNET无肝细胞来源, 不会有脂肪变性征象, **包膜征在PHNET中也较少见**。PHNET偶可见瘤周淋巴结肿大(因部分为神经内分泌癌, 恶性程度高时可转移淋巴结), HCC晚期也可有肝门区淋巴结转移, 但不常见。若PHNET长在靠近肝门部位, 可能压迫胆管导致梗阻性黄疸, 从而在成像上伴有胆管扩张, 此时易与肝门区胆管癌混淆; 而典型HCC多为肝实质肿块, 除非侵犯肝门, 一般不引起明显胆管扩张。

(4) 病理诊断： 虽然影像和临床线索可以帮助区分, 但**最终确诊仍需靠病理组织学**(尤其在无典型高危背景时)。两者的组织学与免疫表型截然不同: HCC来源于肝细胞, 病理上表现为肝板结构、癌细胞表达肝特异抗原(如HepPar-1、Glypican-3等); 而NET来源于神经内分泌细胞, 镜下可见巢状/条索状肿瘤细胞, **免疫组化染色CgA、Syn(突触素)、NSE等阳性**, 而肝细胞标记物阴性²³。在血标本中, HCC常呈B型超声、三相增强典型表现即可诊断(见下文), 但PHNET的确诊**几乎都需要肿瘤组织活检/手术病理**^{24 25}。尤其是一些PHNET在术前曾被误诊为HCC或胆管癌, **只有通过病理切片才能明确诊断**^{26 25}。因此, 当影像学和临床背景不典型时, 病理检查对于鉴别PHNET与HCC至关重要。

小结： 肝脏NET与HBV相关HCC在影像学上有相当重叠, 都可表现为“动脉期快进、门脉期快出”¹⁰。但二者的临床背景、肿瘤标志物和组织学有明显区别。如**无肝病史**的患者出现肝内富血供肿瘤且AFP正常而NSE显著升高时, 应警惕NET的可能⁷。反之, 有乙肝/肝硬化的高危患者出现肝占位且影像典型, 则首先考虑HCC概率更高²。一旦诊断存疑, 需行病理活检通过免疫组化加以鉴别。

3. 何种情况下可通过MRI直接确诊HCC? 为何有时无需病理而有时需要?

在符合高危背景且影像学特征典型的情况下, 可通过MRI等影像学“非侵入性诊断”直接确诊HCC, 而不必依赖病理。目前国际指南(如AASLD美国肝病学会指南)和中国肝癌诊疗规范都承认, 在特定人群中典型影像即可诊断HCC, 无需活检^{27 28}。具体条件包括:

- **患者属于HCC高危人群：**例如慢性乙型肝炎、丙型肝炎感染者, 或肝硬化患者(不论病因为何)²⁹。中国指南将“肝癌高危人群”定义为乙肝表面抗原阳性、丙肝感染、肝硬化、以及有肝癌家族史等风险因素者³⁰。这些人群发生肝内肿块时, 患HCC的可能性极高, 因此对典型影像表现的肿瘤可以直接诊断。

• **肿瘤影像学符合HCC的典型增强特征：**也就是常说的“快进快出”三相动态增强模式³¹。指南要求结节直径 ≥ 1 cm，MRI/CT多期增强中动脉期明显强化，门静脉期和/或延迟期相对低强化（即呈现“洗脱”）³¹²⁷。如果使用EOB磁共振造影剂，肿瘤在肝胆期不摄取显影剂、呈低信号也属于恶性征象³²。一些系统（如LI-RADS影像分类）还将病灶大小和附加征象计入评分，但核心标准仍是动脉期高强化加门静脉期/延迟期相对减退²⁷。当高危患者的肝内结节满足这些典型成像特征，即可临床诊断为HCC²⁸。

• **必要时多模态成像一致：**对某些小结节，指南推荐结合多种成像以提高准确性。中国2022版指南提出，高危人群中如发现直径 ≤ 1 cm的小结节，需要MRI、CT、超声造影中至少一种显示典型“快进快出”特征，同时最好结合肝特异性造影剂MRI确认，如果满足即可诊断HCC；若影像表现不典型，则需密切随访或考虑活检³³³⁴。对于直径1-2 cm结节，国际指南往往要求两种影像学检查均显示典型特征方能确诊（如CT和MRI都呈快进快出），以确保特异性³⁴。而直径 > 2 cm的结节在高危背景下只要一种优质动态影像显示典型特征即可诊断³⁵。这些措施是为了平衡漏诊和误诊风险。

满足上述条件时，**影像诊断HCC的准确率和特异性极高**。研究表明，符合典型成像标准（动脉期增强+门脉期洗脱）且在高危人群中的病灶，被证明为HCC的概率 $> 95\%$ ³⁶³⁷。例如，LI-RADS影像标准中将此类病灶归为“LR-5”（确定的HCC），其对应的HCC概率约96%（95%-99%）³⁸。因此医生可直接据此做出HCC诊断，而不建议对这样的典型病灶再行穿刺活检³⁹。中国肝癌指南同样指出：对符合肝癌临床诊断标准且具有典型影像学特征的肝占位病变，通常不需要为明确诊断而进行肝穿刺活检²⁸。这样做可以避免不必要的创伤和肿瘤播散风险，同时加快治疗决策。

然而，并非所有病例都能靠影像确诊，有时必须依赖病理，这是由于以下情况：

• **缺乏高危背景：**如果患者没有乙肝、丙肝或肝硬化等背景，即使影像上出现类似HCC的“快进快出”增强，也不能贸然确诊HCC²⁹。因为在非高危人群中，其它肿瘤（如肝血管瘤、FNH、转移瘤甚至PHNET等）也可能出现类似强化表现。AASLD等指南明确规定：无肝硬化的患者，即使肿瘤呈现典型HCC影像，也需病理活检确认²⁹。简单说，在低危人群中影像诊断的特异性不足，必须通过组织学排除其它肿瘤。

• **影像表现非典型：**如果肿瘤在患者中没有典型的“三相征”，例如仅有动脉期强化但无明显洗脱，或呈现不典型特征（如环形强化、延迟强化等偏向胆管癌的表现⁴⁰），则不能靠影像下结论。这时需要进一步检查：要么短期随访观察病灶变化⁴¹，要么直接进行穿刺活检以明确诊断⁴²。特别是LI-RADS分类中的“LR-4”（高度可疑HCC但未达确诊标准）病灶，约有80%是HCC但也有近20%是其它肿瘤³⁶。对这类病灶通常建议多学科讨论，根据患者情况选择活检还是密切随访⁴²。

• **特殊情况下：**某些患者因凝血功能差或肿瘤位置深在，不适合立即活检，医生可能选择定期随访影像观察变化。如果肿瘤明显增大（所谓“阈值生长”）或出现典型特征再做诊断。但若肿瘤需要区别是HCC抑或其他肿瘤（如转移癌、胆管癌等）以影响治疗方案，则还是应考虑活检³⁹。另外，对于影像提示有肝内肿瘤伴不典型的血管侵犯（门静脉癌栓），因为HCC以外的癌（例如胆管癌）也可能形成癌栓，此时也可能需要活检以明确肿瘤性质⁴³。

总结来说，当前的指南使得“有背景+像肝癌”的病灶可以直接当作HCC处理，这避免了许多不必要的活检²⁸。其前提是大量循证研究证明了这种做法的可靠性和安全性。对于这类典型病例，活检可能带来的出血、播种风险得不偿失，而影像诊断已足够准确²⁷³⁹。反之，一旦背景或影像不典型，就需要依靠病理来确诊，以免误将其它肿瘤当作HCC治疗²⁹。这也是为什么有些病例医生会直接诊断HCC开始治疗，而有些病例则要求先行穿刺病理的原因——都是基于确保诊断准确性和患者安全的考量。

参考文献：

1. Shi DL, et al. 原发肝脏神经内分泌肿瘤的临床及影像特征 ⁴⁴ ⁷ . 磁共振成像, 2020, 11(8): 655-658.
2. Tan Z, et al. *Front Oncol*. 2023 Jul;**13**:1106281. Comparison of PHNET and非B非C HCC影像特征 ¹⁶ ³ .
3. 中国国家卫生健康委. 原发性肝癌诊疗指南(2022版) ³¹ ²⁸ . 中华肿瘤杂志. 2022;44(10):1048-1069.
4. Marrero JA, et al. AASLD Practice Guidance: Diagnosis of HCC (2018) ²⁷ ²⁹ . *Hepatology*. 2018;68(2): 723-750.
5. Woo YS, et al. *Medicina*. 2023;59(2):418. 肝细胞癌-神经内分泌癌混合瘤病例报告 ⁵ ²³ .

¹ ³ ¹³ ¹⁴ ¹⁵ ¹⁶ ²⁰ ²¹ Frontiers | Comparison of primary hepatic neuroendocrine tumors and non-hepatitis B non-hepatitis C hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound
<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1106281/full>

² ⁷ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹⁷ ¹⁸ ¹⁹ ⁴⁴ 原发肝脏神经内分泌肿瘤的临床及影像特征
<https://www.med-sci.cn/cgzc/articlexml.asp?doi=10.12015/issn.1674-8034.2020.08.012>

⁴ 乙肝肝硬化合并神经内分泌癌1例-维普中文科技期刊数据库
https://mqikan.cqvip.com/Article/ArticleDetail?id=7113575101&from=Article_ArticleDetail

⁵ ⁶ ²³ Mixed Primary Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Neuroendocrine Carcinoma: Case Report and Literature Review
<https://www.mdpi.com/1648-9144/59/2/418>

⁸ ²² ²⁸ ³⁰ ³¹ ³² ³³ ³⁴ nhc.gov.cn
<https://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/48cd549a54204ab1a6247e86adb2dea2.pdf>

²⁴ Primary hepatic neuroendocrine tumor in
<https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2021/1/EDM20-0220.xml>

²⁵ Primary hepatic neuroendocrine neoplasms: imaging characteristics ...
<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1391663/full>

²⁶ A Case of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor and Literature ...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776688/>

²⁷ ²⁹ ³⁶ ³⁷ ³⁸ ³⁹ ⁴⁰ ⁴¹ ⁴² ⁴³ Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases
https://www.aasld.org/sites/default/files/2022-06/AASLD_2018_HCC_Guidance_on_Diagnosis%2C_Staging_and_Management_hep_29913.pdf

³⁵ APASL and AASLD Consensus Guidelines on Imaging Diagnosis of ...
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3170828/>