

·临床研究·

肺大细胞神经内分泌癌的¹⁸F-FDG PET/CT表现

柳卫 李天女 范磊 丁重阳

210029, 南京医科大学第一附属医院核医学科(柳卫、李天女、丁重阳), 血液科(范磊)

通信作者: 丁重阳, Email: chongyangding@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.002

【摘要】目的 探讨肺大细胞神经内分泌癌(LCNEC)的¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT的影像学表现。**方法** 回顾性分析2009年10月至2017年5月经病理证实的37例肺LCNEC患者的¹⁸F-FDG PET/CT影像学表现,包括病灶位置、形态特征、代谢和淋巴结转移情况,以及最大标准化摄取值(SUV_{max})预测淋巴结转移的价值。SUV_{max}与肿瘤最大径的相关性采用Pearson相关性分析。**结果** 37例肺LCNEC患者均为单发,其中周围型28例(28/37, 75.7%)、中央型9例(9/37, 24.3%)。30例病灶(30/37, 81.1%)可见分叶征,多为浅分叶;10例病灶(10/37, 27.0%)可见毛刺征。29例病灶(29/37, 78.4%)边界清晰,9例病灶(9/37, 24.3%)可见胸膜凹陷征,2例病灶可见液化坏死,1例病灶可见空洞形成,1例病灶内见点状钙化,1例病灶内见充气支气管征。37例病灶¹⁸F-FDG代谢程度均高于肝脏,SUV_{max}为11.7±5.2(3.3~25.3),肿瘤最大径为(3.2±1.5)cm,SUV_{max}与肿瘤最大径呈正相关($r=0.569, P=0.000$)。15例病灶伴有肺门和(或)纵隔淋巴结转移,8例可见远处转移,包括骨转移4例、肾上腺转移1例、肝脏及骨转移2例、肾上腺及骨转移1例。约登指数最大为0.573,所对应的SUV_{max}为11.9,诊断效率最高,灵敏度为80.0%,特异度为77.3%。**结论** 肺LCNEC的¹⁸F-FDG PET/CT多表现为周围型类圆形软组织结节或肿块,边缘清晰,充气支气管征少见,¹⁸F-FDG摄取较高。原发肿瘤SUV_{max}是判断淋巴结转移的重要半定量指标。

【关键词】 肺肿瘤;神经内分泌癌;正电子发射断层显像计算机体层摄影术;氟脱氧葡萄糖F18**基金项目:**江苏省优秀青年基金(BK20160099);江苏省六大高峰人才基金(2015-WSN-050)**¹⁸F-FDG PET/CT manifestations of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma** Liu Wei, Li Tiannyu, Fan Lei, Ding Chongyang

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China(Liu W, Li TN, Ding CY); Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China(Fan L)

Corresponding author: Ding Chongyang, Email: chongyangding@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the ¹⁸F-FDG PET/CT manifestations of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma(LCNEC). **Methods** The ¹⁸F-FDG PET/CT manifestations of 37 lung LCNEC patients confirmed by pathology from October 2009 to May 2017 were analyzed. These manifestations include lesion location, shape characteristics, lymph node metastasis, lesion metabolism, and predictive value of primary tumor maximum standardized uptake value(SUV_{max}) for lymph node metastasis. Pearson's correlation was used to analyze the relation between primary tumor SUV_{max} and maximum tumor diameter. **Results** All 37 patients with lung LCNEC were with single lung node, including 28 patients located peripherally(28/37, 75.7%) and 9 patients located centrally(9/37, 24.3%). Lobulation of tumors was found in 30 cases(30/37, 81.1%), and spiculation was observed in 10 cases(10/37, 27.0%). The tumors were smooth and well defined in 29 cases(29/37, 78.4%), whereas pleural indentation, necrosis, cavity, calcification, and air bronchograms were found in 9, 2, 1, 1, and 1 cases, respectively. The metabolism of ¹⁸F-FDG in 37 lesions was higher than that in the liver. The SUV_{max} was 11.7±5.2(3.3~25.3), and the maximum tumor diameter(3.2±1.5) cm. These two parameters showed a positive correlation($r=0.569, P=0.000$). Mediastinal and/or hilar lymphadenectasis was

observed in 15 cases. Distant metastasis was observed in 8 cases, including bone metastasis in 4 cases, adrenal gland metastasis in 1 cases, liver and bone metastasis in 2 cases, and adrenal gland and bone metastasis in 1 case. Primary tumor SUV_{max} had a predictive value for lymph node metastasis. When the cut-off value was 11.9, the Youden index was 0.573, and the diagnostic efficiency was the highest with 80% sensitivity and 77.3% specificity. **Conclusions** The ^{18}F -FDG PET/CT manifestations of most pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma are characterized by round soft tissue nodules or masses with clear margins, rare air bronchograms, and high ^{18}F -FDG uptake. Primary tumor SUV_{max} is an important semi-quantitative indicator for predicting lymph node metastasis.

【Key words】 Lung neoplasms; Neuroendocrine carcinoma; Positron emission tomography computed tomography; Fluorodeoxyglucose F18

Fund Programs: Excellent Youth Foundation Project of JiangSu Province(BK20160099); "Liu Da Gao Feng Ren Cai" of JiangSu Province(2015-WSN-050)

肺大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)是一种少见的神经内分泌癌,具有恶性度高、侵袭性强、预后较差等特点^[1]。肺 LCNEC 的临床特征及影像学表现缺乏特异性,诊断较为困难,误诊率较高。以往对肺 LCNEC 的影像学表现多集中在 CT 研究,而在 PET/CT 显像特征方面的研究少见。我们回顾性分析 37 例肺 LCNEC 患者的临床资料,分析其 ^{18}F -FDG PET/CT 的影像学表现,旨在提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 10 月至 2017 年 5 月在我院接受 ^{18}F -FDG PET/CT 检查并经病理证实为肺 LCNEC 的 37 例患者的临床资料,其中 9 例经穿刺活检病理证实、28 例经手术病理证实。所有患者中男性 30 例、女性 7 例,年龄 47~82 岁,中位年龄 61 岁。纳入标准:①病理结果证实为肺 LCNEC;② ^{18}F -FDG PET/CT 检查资料完整;③ PET/CT 检查前均未接受任何肿瘤相关治疗。排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②有胸部手术史;③临床资料及 PET/CT 显像资料不完整。所有患者中临床表现为咳嗽、咳痰者 19 例,其中 6 例伴痰中带血;胸痛者 5 例;胸闷者 3 例;咯血 2 例;余 8 例患者无明显症状,常规体检发现肺部占位。28 例接受手术的肺 LCNEC 患者,临床分期根据第八版国际肺癌肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期标准进行分期,9 例行穿刺活检的患者临床分期参考 PET/CT 显像结果,其中 I 期 22 例(I A2

期 9 例、I A3 期 4 例、I B 期 9 例)、II 期 5 例(II A 期 1 例、II B 期 4 例)、III 期 7 例、IV 期 3 例。

1.2 PET/CT 显像与图像分析

PET/CT 显像仪为德国西门子公司生产的 Biograph 16 HR 型,显像剂 ^{18}F -FDG 由我院核医学科自制,放化纯度>95%。所有患者检查前禁食 6 h 以上,测空腹指尖血糖并控制血糖 ≤ 7.0 mmol/L,经肘静脉注射 ^{18}F -FDG 3.70~5.55 MBq/kg 后休息 60 min,排空膀胱后行 PET/CT 检查,先行 CT 扫描,CT 扫描参数:管电压 120 kV,管电流 140 mA,层厚 3.75 mm,准直 1.5 mm。PET 数据采集采用三维模式,采集 6~7 个床位,每个床位 2~3 min。应用 CT 数据进行衰减校正,迭代法重建。所有患者在 PET/CT 扫描结束时,再行胸部屏气 CT 扫描:电压 120 kV,电流 205 mA,层厚 5 mm,均行 1.5 mm 薄层重建。

由 2 位核医学副主任医师共同阅片,意见不一致时共同协商解决。重点观察病灶的位置、形态、大小、密度及边缘情况等。沿肺 LCNEC 病灶最大层面勾画 ROI,由软件自动得出原发灶的 SUV_{max} ,在胸部屏气 CT 纵隔窗图像上测量肿瘤最大径。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布,采用均数 \pm 标准差表示。 SUV_{max} 与肿瘤最大径的相关性采用 Pearson 相关性分析。采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算诊断的灵敏度、特异度及曲线下面积(area under curve, AUC)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶位置及形态等特征

37例患者均为单发,其中周围型28例(28/37, 75.7%)、中央型9例(9/37, 24.3%)。病灶位于左肺20例(20/37, 54.1%),包括左肺上叶12例、左肺下叶8例;位于右肺17例(17/37, 45.9%),包括右肺上叶9例、右肺中叶1例、右肺下叶7例。26例病灶(26/37, 70.3%)呈圆形或类圆形,11例病灶(11/37, 29.7%)形态不规则。肿瘤最大径1.3~7.4(3.2±1.5)cm。

30例病灶(30/37, 81.1%)可见分叶征,多为浅分叶;10例病灶(10/37, 27.0%)可见毛刺征,其中2例表现为长毛刺、8例为短毛刺。29例病灶(29/37, 78.4%)边界清晰,8例病灶边界不清。5例伴有阻塞性肺炎,1例伴有阻塞性肺不张,9例病灶(9/37, 24.3%)可见胸膜凹陷征。

33例病灶(33/37, 89.2%)密度均匀,2例病灶可见液化坏死,1例病灶可见空洞形成,1例病灶内见点状钙化,1例病灶内见充气支气管征。

2.2 病灶代谢情况

37例患者的病灶¹⁸F-FDG代谢程度均高于肝脏,其中34例的病灶(34/37, 91.9%)¹⁸F-FDG代谢均匀性增高、3例¹⁸F-FDG代谢呈环状增高。SUV_{max}为11.7±5.2(3.3~25.3)。SUV_{max}与肿瘤最大径呈正相关($r=0.569$, $P=0.000$),典型病例的PET/CT图像见图1、2。

2.3 淋巴结转移及远处转移情况

15例病灶伴有肺门和(或)纵隔淋巴结转移;8例可见远处转移,包括骨转移4例、肾上腺转移1例、肝脏及骨转移2例、肾上腺及骨转移1例。

2.4 SUV_{max}预测淋巴结转移的价值

15例伴有淋巴结转移的肺LCNEC原发灶SUV_{max}为15.2±4.4,22例无淋巴结转移的肺LCNEC原发灶SUV_{max}为9.3±4.2,二者差异有统计学意义($t=-4.106$, $P=0.000$)。ROC曲线分析结果显示,AUC为0.858,95%置信区间为0.738~0.977(图3)。约登指数最大为0.573,所对应的SUV_{max}为11.9,为诊断淋巴结转移的最佳界值点,灵敏度为80.0%,特异度为77.3%。这说明SUV_{max}越大,诊断的灵敏度越低,特异度越高。

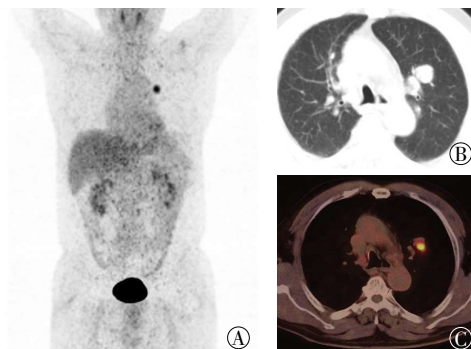


图1 左肺上叶肺大细胞神经内分泌癌的PET/CT显像图 患者男性,73岁。图中,A:全身MIP图像显示左肺上叶可见一局限性¹⁸F-FDG代谢增高灶;B:CT肺窗图像显示左肺上叶近肺门处有一直径约2.2cm类圆形软组织结节影,边缘光滑,边界清晰;C:PET/CT融合图像显示结节¹⁸F-FDG代谢增高,SUV_{max}=6.5。MIP:最大密度投影;FDG:氟脱氧葡萄糖;PET/CT:正电子发射断层显像计算机断层摄影术;SUV_{max}:最大标准化摄取值。

Fig.1 The PET/CT image of large cell neuroendocrine carcinoma in left upper lung: male of 73 years old

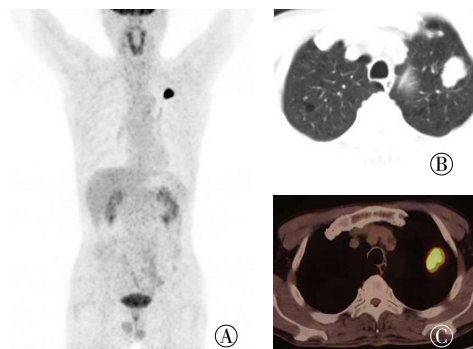


图2 左肺上叶肺大细胞神经内分泌癌(ⅡB期)的PET/CT显像图 患者男性,58岁。图中,A:全身MIP图像显示左肺上叶有一局限性¹⁸F-FDG代谢增高灶;B:CT肺窗图像显示,肺气肿,左肺上叶胸膜下有一最大直径约3.3cm类圆形软组织肿块影,可见分叶,边界清晰;C:PET/CT融合图像显示肿块¹⁸F-FDG代谢增高,SUV_{max}=17.7。MIP:最大密度投影;FDG:氟脱氧葡萄糖;PET/CT:正电子发射断层显像计算机断层摄影术;SUV_{max}:最大标准化摄取值。

Fig.2 The PET/CT image of large cell neuroendocrine carcinoma in left upper lung: male of 58 years old

3 讨论

肺LCNEC是一类低分化、高度恶性的神经内分泌癌,其特点是预后不良,发病率较低,多见于中老年男性,中位发病年龄为60岁。其临床表现无特异性,多表现为咳嗽、咳痰、咯血和胸痛等。本研究37例患者,年龄47~82,中位年龄61岁,其中男性30例(男女比例4.3:1),临床表现以咳嗽、咳痰者多见,与文献报道^[2-4]基本一致。

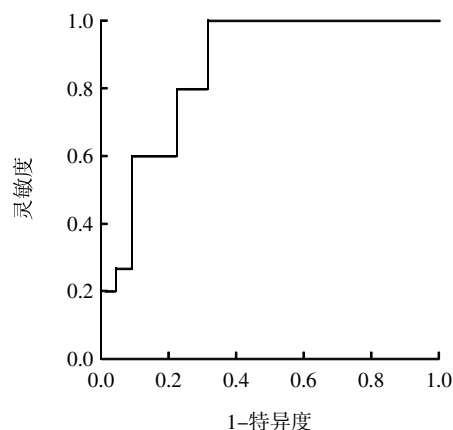


图3 肺大细胞神经内分泌癌患者¹⁸F-FDG PET/CT显像原发肿瘤SUV_{max}预测淋巴结转移状态的ROC曲线分析 图中, FDG: 氟脱氧葡萄糖; PET/CT: 正电子发射断层显像计算机断层摄影术; SUV_{max}: 最大标准化摄取值; ROC: 受试者工作特性。

Fig.3 The receiver operating characteristic curve of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging to predict the lymphatic metastasis

肺 LCNEC 的影像学表现以往多见于 CT 研究, 表现为双肺均可发生, 好发于双肺上叶, 周围型多见, 多呈类圆形, 边缘光滑, 毛刺少见, 密度较均匀, 肿瘤较大时可出现坏死, 钙化少见^[5-6]。而 PET/CT 集 CT 的解剖形态成像与 PET 的功能代谢显像于一身, 不仅可以观察病灶的 CT 特征, 还能分析病灶的代谢情况, 在肿瘤的诊断、分期及疗效评价方面具有明显的优势^[7]。目前, 关于肺 LCNEC 的 PET/CT 表现, 文献报道少见。Lee 等^[8]报道了 31 例肺 LCNEC 的 ¹⁸F-FDG PET/CT 表现, 结果显示周围型 23 例、中央型 8 例; 20 例病灶边缘光滑, 29 例可见分叶征, 13 例可见毛刺征, 2 例可见充气支气管征, 2 例可见钙化, 胸膜凹陷征 9 例, 所有病灶均未见空洞; 病灶的中位 SUV_{max} 为 8.9, 范围 3.1~17.2。另一项研究回顾性分析了 16 例肺 LCNEC 的 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像资料, SUV_{max} 为 13.7±7.4(5.0~31.9)^[9]。本研究 37 例患者均为单发, 其中 28 例(28/37, 75.7%)为周围型, 30 例病灶(30/37, 81.1%)可见分叶征, 多为浅分叶, 这提示肺 LCNEC 多为发生在外周的肺内结节或肿块, 而肿瘤分叶是由于肿瘤在各个方向生长速度不一致或受肺内正常结构制约所致, 大部分肺 LCNEC 可见分叶, 这提示肿瘤呈膨胀性或堆积性生长。本研究有 10 例病灶可见毛刺征, 9 例病灶可见胸膜凹陷征, 这提示肿瘤可刺激引起周围纤维结缔组织增

生, 并可对邻近胸膜进行牵拉; 仅 1 例病灶内见充气支气管征, 这表明肿瘤很少出现癌细胞沿支气管或肺泡伏壁生长。肺 LCNEC 恶性程度高, 本研究 37 例病灶 ¹⁸F-FDG 摄取均高于肝脏, SUV_{max} 为 11.7±5.2, SUV_{max} 与肿瘤最大径呈正相关, 这些结果在一定程度上反映了肿瘤的生物学行为: 肿瘤恶性程度越高, 细胞增殖越快, 肿瘤葡萄糖代谢越旺盛, 病灶摄取 ¹⁸F-FDG 则越高。

肺 LCNEC 可发生远处转移, 一项研究报道了 22 例肺 LCNEC 的 CT 表现, 其中发生骨转移 6 例、肝转移 4 例、肾上腺转移 2 例^[10]。PET/CT 一次成像可观察病灶的全身分布情况, 在诊断恶性肿瘤远处转移方面具有明显的优势。本研究 37 例患者中, 8 例发现远处转移, 其中最常见的是骨转移, 与文献报道^[10]基本一致。

肺 LCNEC 恶性程度高, 预后差, 中位生存期相对较短。一项研究回顾性分析 22 例肺 LCNEC 的临床资料, 经过中位随访 21.3 个月, 13 例患者死亡, 中位生存期为 16.8 个月, 2 年生存率仅为 18.2%, 经过多因素生存分析表明淋巴结转移是影响患者预后的独立危险因素^[11]。由此可见, 淋巴结转移状态与患者的预后密切相关, 而判断淋巴结转移的金标准是病理学检查, 但是其只能在手术取得活组织标本后才能实施, 而对于那些不能手术或不能耐受手术的患者, 判断淋巴结转移就存在一定的困难。目前, 临床多采用常规影像学技术来判断淋巴结转移情况, 如 CT 或 MRI 等, 但是常规影像学技术多是通过淋巴结大小来判断淋巴结转移情况, 而肿大淋巴结不一定发生转移, 较小的淋巴结也可能已经发生了转移。因此, 寻找一种更加方便、有效且无创的检查技术来判断肺 LCNEC 患者淋巴结是否转移, 对临床实施个体化治疗具有重要意义。PET/CT 通过反映肿瘤细胞的代谢水平来判断淋巴结转移状态, 还可通过淋巴结的代谢改变来判断有无转移, 而此种代谢的改变往往早于形态学的改变。Kaseda 等^[12]研究纳入了 246 例临床 I 期非小细胞肺癌患者, 结果表明原发肿瘤的 SUV_{max} 是预测淋巴结转移的独立影响因素。本研究结果发现, 有淋巴结转移的肺 LCNEC 患者的原发灶 SUV_{max} 明显高于无淋巴结转移的患者, 且差异有统计学意义。我们利用 ROC 曲线对淋巴结转移进行分析, AUC 为 0.858, 以 SUV_{max}=11.9 作为界值点, 诊断淋巴结

转移的灵敏度为 80.0%，特异度为 77.3%，这表明原发肿瘤 SUV_{max} 可为判断淋巴结转移状态提供参考依据。

肺 LCNEC 主要应与肺鳞癌、肺腺癌进行鉴别。肺鳞癌 ¹⁸F-FDG 摄取较高，二者 PET 显像不易鉴别，但是肺鳞癌中央型多见，肿瘤较大时常出现液化坏死，并可形成空洞，空洞壁厚薄不均匀，而肺 LCNEC 多为周围型，密度多较均匀，液化坏死少见。肺腺癌以周围型多见，¹⁸F-FDG 摄取有时也较高，但是肺腺癌病灶边缘可见毛刺征，且肺腺癌病灶的分叶征多为深分叶，而肺 LCNEC 多为浅分叶，病灶周围毛刺少见。

总之，肺 LCNEC 好发于中老年男性，其 ¹⁸F-FDG PET/CT 多表现为周围型类圆形软组织结节或肿块，边缘光整伴浅分叶，充气支气管征及钙化少见，¹⁸F-FDG 摄取较高，原发灶的 SUV_{max} 是判断淋巴结转移的重要半定量指标。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 柳卫负责论文方法的建立及论文撰写；李天女负责实验数据的采集；范磊负责实验数据的分析；丁重阳负责论文的修订及审阅。

参 考 文 献

- [1] Kasajima A, Ishikawa Y, Iwata A, et al. Inflammation and PD-L1 expression in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(3): 339-350. DOI: 10.1530/ERC-17-0427.
- [2] Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, et al. Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 33-42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1921.
- [3] Cattoni M, Vallières E, Brown LM, et al. Improvement in TNM staging of pulmonary neuroendocrine tumors requires histology and regrouping of tumor size[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(1): 405-413. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.102.
- [4] Hoton D, Humblet Y, Libbrecht L. Phenotypic variation of an ALK-positive large-cell neuroendocrine lung carcinoma with carcinoid morphology during treatment with ALK inhibitors[J]. *Histopathology*, 2018, 72(4): 707-710. DOI: 10.1111/his.13388.
- [5] Akata S, Okada S, Maeda J, et al. Computed tomographic findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung[J]. *Clin Imaging*, 2007, 31(6): 379-84. DOI: 10.1016/j.clinimag.2007.04.027.
- [6] 郭健, 叶兆祥, 冯小伟, 等. 肺大细胞神经内分泌癌的 MSCT 表现[J]. *中国医学影像技术*, 2013, 29(1): 79-83. Guo J, Ye ZX, Feng XW, et al. MSCT findings of lung large cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2013, 29(1): 79-83.
- [7] 金金山, 张俊, 姜一逸, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 在不明原发灶肿瘤中的临床应用价值[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(2): 94-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.003. Jin MS, Zhang J, Jiang YY, et al. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in cancer of unknown primary[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(2): 94-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.003.
- [8] Lee KW, Lee Y, Oh SW, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: CT and FDG PET findings[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(11): 2332-2338. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.07.033.
- [9] Kaira K, Murakami H, Endo M, et al. Biological correlation of ¹⁸F-FDG uptake on PET in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4219-4228.
- [10] 严振辉, 柳学国, 何亚奇, 等. 肺大细胞神经内分泌癌的临床影像学特点与诊断(附 22 例分析)[J]. *现代医用影像学*, 2015, 24(3): 375-379. Yan ZH, Liu XG, He YQ, et al. Clinical imaging and characteristics diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (Analysis of 22 cases)[J]. *Mod Med Imag*, 2015, 24(3): 375-379.
- [11] 钱哲, 胡瑛, 郑华, 等. 肺大细胞神经内分泌癌 22 例临床分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(2): 82-87. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.02.05. Qian Z, Hu Y, Zheng H, et al. Clinical analysis of 22 cases of pulmonary large cell neuroendocrine cancer[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2016, 19(2): 82-87. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.02.05.
- [12] Kaseda K, Asakura K, Kazama A, et al. Risk Factors for Predicting Occult Lymph Node Metastasis in Patients with Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer Staged by Integrated Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography[J]. *World J Surg*, 2016, 40(12): 2976-2983. DOI: 10.1007/s00268-016-3652-5.

(收稿日期: 2018-04-21)