

论 著

(临床研究)

CT 影像组学预测胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级

徐珊珊, 毛应凡, 董国强, 祝琼洁, 汤盛楠, 张怡帆, 何 健

【摘要】 目的 探讨基于术前 X 线计算机体层摄影术(CT)检查影像组学对预测胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级的价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 5 月南京大学医学院附属鼓楼医院 48 例经手术病理证实的胰腺神经内分泌瘤(PanNETs)患者临床资料,收集术前 1 个月内 CT 增强图像。分析所有纳入患者的手术前 CT 增强图像,采用影像组学技术自动分割动脉期和静脉期 CT 图像上的肿瘤边界并提取肿瘤全容积中的组学特征,使用 LASSO 回归分析方法进行特征选择以及 Logistic 回归筛选独立预测因子并建立预测病理分级的影像组学模型。使用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价模型的预测效能。**结果** 分别从患者的动脉期和静脉期提取 200 个组学特征,筛选出 3 个最具区分性的特征用于建立影像组学模型。对 CT 影像学表现进行单因素和多因素分析,筛选出肿瘤边界($OR = 79.927, 95\%CI: 3.037 \sim 2103.461; P = 0.009$)和周围器官侵犯($OR = 19.001; 95\%CI: 1.964 \sim 183.866; P = 0.011$)为预测因素并建立影像表现模型。综合模型结合了影像组学特征、肿瘤边界和周围器官侵犯,具有更好的预测效能($AUC = 0.938$),高于影像表现模型($AUC = 0.892$)和影像组学模型($AUC = 0.901$)。**结论** 由术前的 CT 影像表现和影像组学特征建立的综合模型对 PanNETs 的病理分级具有最佳的预测效能,优于影像组学模型,更好地为临床医师对胰腺神经内分泌肿瘤患者的个体化治疗提供参考意义。

【关键词】 胰腺肿瘤;病理分级;影像组学;X 线计算机体层摄影术**【中图分类号】** R730.44;R735.9**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2021)05-0460-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.05.003

CT radiomics predicts pathological grade of pancreatic neuroendocrine neoplasm

XU Shan-shan, MAO Ying-fan, DONG Guo-qiang, ZHU Qiong-jie, TANG Sheng-nan, ZHANG Yi-fang, HE Jian
(Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of CT-radiomic model for preoperative prediction of pathologic grade of pancreatic neuroendocrine neoplasm. **Methods** 48 patients with pathologically confirmed PanNETs were included from January 2017 to May 2020, and preoperative CT-enhanced images were collected to establish a radiomics model. The preoperative contrast-enhanced CT images of all patients were analyzed, and the tumor boundaries on arterial phase and venous phase CT images were automatically segmented by imaging techniques, and the histological features of the entire tumor volume were extracted. LASSO regression analysis was used only for feature selection, and Logistic regression was adopted for screening predictors and set up a prediction model. The prediction efficiency of the model was assessed by receiver operating characteristic curve (ROC) and the area under the curve (AUC).

Results A total of 200 radiomic features were extracted, and the three most distinguishing of which were identified to construct the radiomic model. Tumor boundaries ($OR = 79.927, 95\%CI: 3.037 \sim 2103.461; P = 0.009$) and the invasion of peripheral organs ($OR = 19.001; 95\%CI: 1.964 \sim 183.866; P = 0.011$) were selected as independent factors for multifactorial analysis of CT image characteristics.

The combined model is mixing radiomics features with invasion of peripheral organs and tumor boundaries had better efficacy of forecast ($AUC = 0.938$), which is higher than that of imaging model ($AUC = 0.892$) and radiomics model ($AUC = 0.901$). **Conclusion** The integrated model had the best

基金项目:国家重点研发计划“变革性技术关键科学问题”重点专项(2020YFA0713800)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科(徐珊珊、毛应凡、董国强、祝琼洁、汤盛楠、张怡帆、何 健)

通信作者:何 健,Email: hixueren@126.com

predictive ability for the pathological grading of PanNETs, which is to provide better reference significance for clinicians in the individualized treatment of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm.

[Key words] pancreatic neoplasm; pathological grading; radiomics; computed tomography

0 引言

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, PNENs)发病率低,仅占所有胰腺肿瘤的1%~3%,但近年发病率和患病率呈上升趋势^[1-2]。根据国际癌症研究机构-世界卫生组织(IARC-WHO)提出了神经内分泌肿瘤的通用分类框架,将PNENs分为分化好的胰腺神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PanNETs)和分化差的胰腺神经内分泌癌(pancreatic neuroendocrine carcinoma, PanNECs),根据有丝分裂数和Ki-67指数将PanNETs分为三级(G1、G2、G3)^[3]。PNENs治疗方法的选择很大部分取决于肿瘤的病理分级,其中是否手术和手术方式的选择取决于肿瘤大小、位置和组织病理学分级^[4]。目前大量的研究证明胰腺神经内分泌肿瘤的分级系统与其预后具有很大的相关性,G1、G2和G3 PanNETs的5年生存率分别为75%、62%和7%,因此术前准确预测PanNETs的分级对患者的临床治疗方案选择和后期预后评估具有重大意义^[5]。CT影像检查是胰腺肿瘤定位、TNM分期和监测治疗反应的主要影像学手段,然而CT检查缺乏用于病理分级的影像征象^[6]。目前内镜超声引导下细针抽吸(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)是术前获得PNEN的病理分级的较准确方法^[7]。但是EUS-FNA是一种侵入性的有创方法,很多情况下穿刺抽吸获得的组织体积有限而且难以反映肿瘤的异质性,甚至是由于胰腺位置深度无法取到肿瘤组织^[8]。影像组学是一个新兴的高通量提取医学图像特征的研究领域,通过提取、分析与预测目标相关的感兴趣区域的图像特征,与临床病理数据和影像征象结合,开发个性化的辅助临床决策的工具或预测临床终点事件的工具^[9]。目前影像组学开始应用于胰腺病变的预后评估及良恶性肿瘤鉴别诊断,部分研究显示影像组学在预测胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级方面具有潜在的前景^[10]。本研究目的是构建基于CT检查的影像组学特征与临床病理数据、影像表现相结合的术前预测PanNETs病理学分级

模型,为临床决策提供重要的参考意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集从2017年1月至2020年5月间本院经病理证实的48例PanNETs患者,其中男23例,女25例,年龄28~79岁,平均年龄(53±12)岁。纳入标准:①术后病理证实为PanNET并有明确的组织学分级。②术前1个月内常规行CT增强扫描。③有完整的临床病理数据。排除标准:①手术前接受全身或局部的抗肿瘤治疗病史,例如手术、放疗、化疗。②CT图像部分数据丢失。③CT图像有明显伪影,影响了图像质量。

1.2 病理分析 肿瘤标本均有2位具有丰富病理阅片经验的病理科医师进行4%甲醛固定、石蜡包埋,行常规切片处理和免疫组织化学染色,免疫组化检查按标准化方法进行。每个标本使用光学显微镜进行仔细检查,按照WHO2017年指南^[11]进行详细评估,以确认PanNETs的组织学等级。根据有丝分裂数目(每10个高倍视野,HPF)和Ki-67指数分类,组织学等级被划分为PanNETs的G1至G3级,其中G1:<2个/10HPF, Ki-67指数从0%到2%; G2:3~20个/10HPF, Ki-67指数从3%到20%; G3:>20个/10HPF, Ki-67指数大于20%。病理结果记录:(A)G分级;(B)淋巴转移;(C)脉管侵犯;(D)神经侵犯。

1.3 研究方法

1.3.1 CT检查方法 采用GE Light-speed 64排螺旋CT扫描仪,扫描参数:管电压120 kV,管电流200~250 mAs,扫描层厚5 mm,层间距5 mm。CT检查前禁食8 h,患者均采用仰卧位进行扫描,范围:上至膈肌顶部,下至双肾下极。行平扫后,由高压注射器经肘正中静脉注射对比剂(欧乃派克)1.5 mL/kg,注射速率为3.5 mL/s,分别间隔30 s、60 s及180 s采集动脉期、静脉期及延迟期三期动态增强图像。

1.3.2 影像征象分析 CT影像征象由2名具有丰富腹部影像诊断经验的放射科医师(具有10年以上经验)分析,经讨论得出一致诊断结果。在医院影像存档和通信系统(PACS)中调阅患者CT图像,

分析患者图像特征^[12]包括:①肿瘤位置:胰头颈(包括钩突)、胰体、胰尾或胰腺中的多个部位。②大小:以横断面测量的肿瘤最大径线表示,单位为 cm。③平扫密度:低、等、高密度。④钙化:平扫时是否有钙化。⑤质地:根据囊实性成分的比例,将其分为实性为主型、囊实型、囊性为主型^[13]。⑥边界:边界清楚(肿瘤边缘光滑)或边界不清(肿瘤边缘毛糙或浸润)。⑦增强方式:均匀和不均匀。⑧增强强度达峰值时期:测量增强各个时期病灶 CT 值,确定最大值时期。⑨胰管扩张:测量胰管最宽处,直径超过 0.35 cm 定义为胰管扩张。⑩胆管扩张:测量胰腺上缘胆总管最宽处,直径大于 0.9 cm 定义为扩张。⑪血管侵犯:观察肝总动脉、脾动静脉、胃十二指肠动脉、肠系膜上动静脉和门静脉侵犯情况。侵犯标准是血管闭塞、狭窄或与肿瘤接触的周长超过一半^[14]。⑫周围器官侵犯:是否侵犯脾、十二指肠、胃。⑬远处转移:出现肝、骨、肺或淋巴转移。

1.3.3 影像组学特征提取 CT 图像由 2 名具有丰富腹部影像诊断经验的放射科医师进行勾画,经讨论得出一致诊断结果。从医院影像存档和通信系统(PACS)获得了纳入患者的腹部增强 CT 的动脉期和静脉期 DICOM 图像,将所有 CT 原始图像进行归一化处理。本研究利用计算机自动分割算法在 ITK-SNAP(开源软件, <https://www.itksnap.org/>) 内对动脉期和静脉期的 CT 图像的胰腺感兴趣区域(region of interest, ROI)分别进行 3 维多层面自动分割,避开肿瘤周围的胰腺实质组织、十二指肠、血管,然后以手动方式对自动分割的图像进行逐层调整,最终多层面 ROI 自动融合成肿瘤的感兴趣容积(volume of interest, VOI)。将分割完毕的图像导入 PyRadiomics 软件(开源软件, <https://github.com/Radiomics/pyradiomics>)中对 ROI 区域的强度标准化处理后提取影像组学特征,每位患者的 CT 图像动脉期和静脉期的肿瘤 VOI 获得影像组学特征,包括灰度直方图、形状特征(3D)和基于灰度共生矩阵、灰度大小区域矩阵、灰度游程长度矩阵、相邻灰度色调差异矩阵、灰度依赖矩阵的纹理特征。

1.4 统计学分析 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验分别用于正态性检验和方差齐性检验。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较

采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以绝对数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fishers 精确检验。采用套索算法(Least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对影像组学特征进行特征降维,采用 Logistic 回归筛选影像表现和影像组学特征的独立预测因子并建立影像组学和综合预测模型。使用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价各模型的预测效能。应用 R 软件(R Foundation for Statistics Computing; <http://www.r-project.org>)进行 LASSO 回归分析,采用 MedCalc version 19.1 进行 ROC 曲线分析,其他统计分析均使用 SPSS version 25.0。双尾 $P \leq 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床和病理学检查情况 本研究胰腺神经内分泌肿瘤患者均为手术病理确诊,其中接受胰十二指肠切除术者 12 例,胰腺远端切除术者 25 例,胰腺肿瘤切除者 11 例。48 例 PanNETs 患者中,30 例为 G1 级,15 例为 G2 级,3 例为 G3 级。30 例 G1 级 PanNETs 中脉管侵犯 1 例,无淋巴转移、神经侵犯和肝转移;15 例 G2 级 PanNETs 中淋巴转移 2 例,脉管侵犯 5 例,神经侵犯 1 例以及肝转移 4 例;3 例 G3 级 PanNETs 中脉管侵犯 2 例,神经侵犯 1 例,肝转移 1 例和骨转移 1 例,无淋巴转移。G1 级和 G2/3 级的 PanNETs 患者之间的 Ki-67 指数、肿瘤直径、脉管侵犯以及肝转移比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而年龄、性别、淋巴转移和神经侵犯差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 CT 增强检查评估 PanNETs 影像表现及模型构建 48 例患者中,30 例 G1 级 PanNETs 患者中血管侵犯 1 例,周围器官侵犯 3 例,无远处转移;18 例 G2/3 级 PanNETs 患者中血管侵犯 7 例,周围器官侵犯 10 例,远处转移 6 例。CT 影像表现中肿瘤边界、增强方式、血管侵犯、周围器官侵犯和远处转移在不同病理分级差异均有统计学意义($P < 0.05$),其他征象中肿瘤位置、平扫密度、钙化、质地、增强强度峰值时相、胰管扩张、胆管扩张差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 G1 级和 G2/3 级 PanNETs 的临床和病理特征

临床-病理参数	G1(<i>n</i> =30)	G2/3(<i>n</i> =18)	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	54.07±13.10	51.56±12.12	0.512
Ki-67(M, %)	1.0(1.0~2.0)	6.5(3.0~90.0)	<0.001
性别[<i>n</i> (%)]			0.709
男	15(50.0)	8(44.4)	
女	15(50.0)	10(55.6)	
最大直径($\bar{x}\pm s$, cm)	2.15±1.12	4.06±1.98	<0.001
淋巴转移[<i>n</i> (%)]			0.136
有	0(0)	2(11.1)	
无	30(100.0)	16(88.9)	
脉管侵犯[<i>n</i> (%)]			0.005
有	1(3.3)	7(38.9)	
无	29(96.7)	11(61.1)	
神经侵犯[<i>n</i> (%)]			0.136
有	0(0)	2(11.1)	
无	30(100.0)	16(88.9)	
肝转移[<i>n</i> (%)]			0.010
有	0(0)	5(27.8)	
无	30(100.0)	13(72.2)	

表 2 G1 级和 G2/3 级 PanNETs 患者的影像表现特征[*n*(%)]

影像特征	G1(<i>n</i> =30)	G2/3(<i>n</i> =18)	<i>P</i> 值
位置			0.762
胰头颈部(包括钩突)	12(40.0)	8(44.4)	
胰体尾	18(60.0)	10(55.6)	
平扫密度			0.563
低	18(60.0)	10(55.6)	
等	11(36.7)	8(44.4)	
高	1(3.3)	0(0)	
钙化			1.000
有	3(10.0)	2(11.1)	
无	27(90.0)	16(88.9)	
质地			0.761
实性	19(63.3)	11(61.1)	
囊实性	6(20.0)	5(27.8)	
囊性	5(16.7)	2(11.1)	
边界			0.012
清楚	16(53.3)	3(16.7)	
不清	14(46.7)	15(83.3)	
增强方式			0.020
均匀	13(43.3)	2(11.1)	
不均匀	17(56.7)	16(88.9)	
增强强度峰值时相			0.127
动脉期	23(76.7)	10(55.6)	
静脉期	7(23.3)	8(44.4)	
胰管扩张			0.815
有	11(36.7)	6(33.3)	
无	19(63.3)	12(66.7)	
胆总管扩张			0.099
有	4(13.3)	6(33.3)	
无	26(86.7)	12(66.7)	
血管侵犯			0.005
有	1(3.3)	7(38.9)	
无	29(96.7)	11(61.1)	
周围器官侵犯			0.002
有	3(10.0)	10(55.6)	
无	27(90.0)	8(44.4)	
远处转移			0.003
有	0(0)	6(33.3)	
无	30(100.0)	13(66.7)	

CT 增强图像的影像表现进行 Logistic 回归单因素分析结果显示:肿瘤边界、增强方式、血管侵犯以及周围器官侵犯在不同病理分级差异均有统计学意义($P<0.05$)。对单因素分析有意义的影像征象进行多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤边界($OR=79.927, 95\%CI: 3.037\sim 2103.461; P=0.009$)和周围器官侵犯($OR=19.001, 95\%CI: 1.964\sim 183.866; P=0.011$)是 PanNETs 患者病理分级的预测因素并构建影像表现模型,见表 3。

表 3 G1 级和 G2/3 级 PanNETs 的影像学表现的多因素 Logistic 回归分析

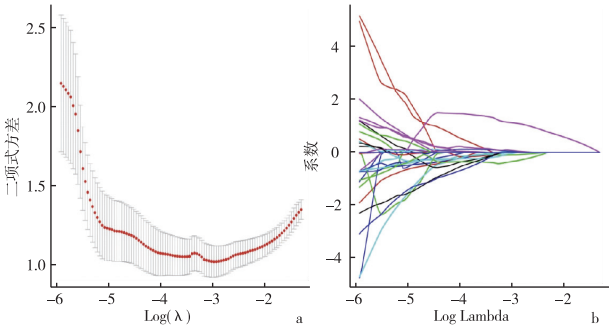
特征	OR (95%CI)	<i>P</i> 值
肿瘤边界	79.927(3.037~2103.461)	0.009
增强方式	—	—
周围血管侵犯	—	—
周围器官侵犯	19.001(1.964~183.866)	0.011

“—”为此项无

2.3 PanNETs 的病理分级相关的影像组学预测模型构建 CT 增强图像动脉期和静脉期的肿瘤 VOI 共提取影像组学特征 200 个,将所有特征通过 LASSO 回归分析,筛选出 12 个影像组学特征,见图 1。通过 LASSO 回归降维选择的 12 个影像组学特征中,其中 5 个来源于动脉期,分别为来自形状特征的最大 2D 直径(行)和球形度、来自灰度大小区域矩阵的大面积高灰度级强调和区域熵、来自灰度依赖矩阵(GLDM)的依赖差异;7 个来源于静脉期,分别为来自一阶特征的最大值(Maximum)和偏度(Skewness)、来自灰度游程长度矩阵(GLRLM)的长期低灰度级强调、来自灰度大小区域矩阵(GLSZM)的大面积高灰度级强调和区域百分比、来自灰度依赖矩阵(GLDM)的依赖熵和小依赖性低灰度级强调。将筛选出的影像组学特征进行多因素 Logistic 回归分析,其中 3 个源于动脉期图像的形状特征中球形度、源于静脉期图像的灰度大小区域矩阵(GLSZM)的区域百分比和源于静脉期图像的灰度依赖矩阵(GLDM)的依赖熵成为具有特征性的预测参数并构建了影像组学模型,见表 4。

表 4 影像组学特征的多因素 Logistic 回归分析

特征	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
动脉期球形度	0.203(0.062~0.666)	0.009
静脉期灰度大小区域矩阵的区域百分比	0.023(0.002~0.308)	0.004
静脉期灰度依赖矩阵的依赖熵	5.664(1.702~18.850)	0.005



a:最佳 λ 值筛选;在二项式方差最小获得最佳 λ 值;
b:特征选择:以最佳 λ 值做垂直于横坐标轴的直线
选出非零系数的特征

图 1 LASSO 回归筛选 PanNETs 的病理分级相关的影像组学特征

2.4 影像表现模型、影像组学模型及综合模型的预测效能对比 综合模型结合了影像组学特征、肿瘤边界和周围器官侵犯,具有更好的预测效能($AUC = 0.938$),高于影像表现模型($AUC = 0.892$)和影像组学模型($AUC = 0.901$)。见表 5,图 2。

表 5 多种模型的 ROC 曲线分析

模型	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
影像表现模型	0.892(0.768~0.963)	66.67	100.00	<0.001
影像组学模型	0.911(0.793~0.974)	83.33	86.67	<0.001
综合模型	0.938(0.829~0.987)	88.89	83.33	<0.001

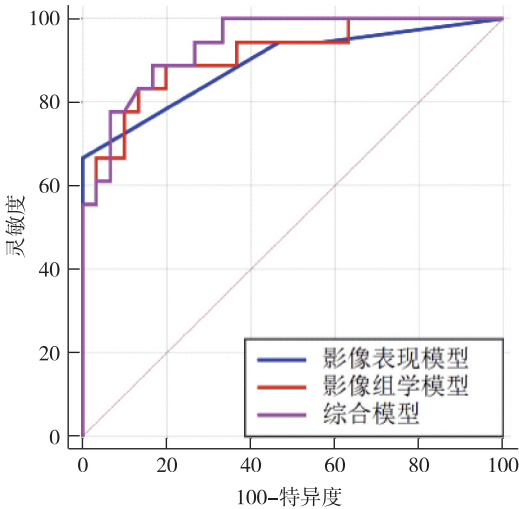


图 2 术前预测胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级的多种模型的 ROC 曲线比较

3 讨 论

本研究建立了 3 种模型用于术前预测胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级,分别为影像表现模型、影像组学模型和综合模型。模型效能 ROC 曲线分析结果显示综合模型具有最佳的预测分级效能($AUC = 0.938$),灵敏度和特异度分别为 88.89% 和 83.33%。

临床病理参数与肿瘤分级的相关性分析中,G1 级和 G2/3 级的 PanNETs 患者之间的 Ki-67 指数、肿瘤直径、脉管侵犯以及肝转移差异有统计学意义,但这些临床病理参数均为术后病理得出的结果,均不能与影像组学特征结合构建术前模型用于预测病理分级。

CT 影像表现特征与肿瘤病理分级的相关性分析中,单因素 Logistic 回归分析显示 PanNETs 的 G1 级和 G2/3 级的患者之间的肿瘤边界、增强方式、血管侵犯、周围器官侵犯和远处转移差异有统计学意义($P < 0.05$),有助于鉴别 G1 和 G2/3 级胰腺神经内分泌肿瘤^[15]。经多因素 Logistic 回归分析,其中肿瘤边界和周围器官侵犯为预测 PanNETs 患者病理分级的因素并构建了影像表现模型。影像表现中肿瘤边界不清和侵犯周围器官,显示肿瘤术前预测其病理分级为 G2/3 的可能性更大。

目前已有一些研究利用影像组学来构建胰腺神经内分泌肿瘤的预测分级模型。Gu 等^[16]结合独立临床危险因素、肿瘤边缘和融合放射征象开发了综合诺莫图,对于病理分级具有很强的区分性并校正良好。Canellas 等^[17]融合 CT 门静脉期横轴面的纹理特征和影像学征象建立 Logistic 回归预测模型,由肿瘤直径、血管侵犯、胰管扩张、淋巴转移和纹理参数的熵组成,其预测 G1 和 G2/3 肿瘤的准确率较高。

本研究相对其上述研究的人工分割,采用计算机自动分割算法对动脉期和静脉期的 VOI 区域进行分割,由 2 位多年诊断影像医师进行核对,减少因人工分割带来的误差以及临床工作的复杂性,提高影像组学的重现性。采用国际通用的 PyRadiomics 的统一算法提取了胰腺神经内分泌肿瘤的动脉期和静脉期 VOI 的 200 个影像组学特征,将所有特征通过 LASSO 回归分析筛选出 12 个影像组学特征,经多因素分析结果得出 3 个具有特征性的预测参数

并建立 Logistic 回归模型。影像组学模型融合了动脉期和静脉期的两个时期的影像组学特征,对肿瘤分级的预测效能为 AUC 是 0.911,灵敏度和特异度分别为 83.33% 和 86.67%。综合模型结合影像表现的肿瘤边界、周围器官侵犯和多因素分析有意义的影像组学特征,其预测效能优于影像表现模型和影像组学模型,显示综合模型具有更强的预测 PanNETs 病理分级的能力。通过将 CT 影像表现与影像组学特征相结合建立预测模型,可以为临床开发更佳的辅助决策工具,不同病理分级提示临床医师为患者提供个性化的精准医疗,减少因术前诊断信息不明确而导致的过度医疗或错误判断^[18-20]。

本研究存在一些局限性。首先,这是一项单中心研究,选择偏倚不可避免。其次样本量有限,由于胰腺神经内分泌肿瘤属于发病率极低的胰腺肿瘤,未来需要更大样本量(纳入 PNECs 患者)的多中心研究来扩大患者队列,提供内部验证和外部验证,为临床应用带来更大支持。此外,术前临床其他因素如肿瘤生化指标等未纳入研究内分析。

综上所述,结合 CT 影像表现和动脉期与静脉期的影像组学特征建立的综合模型,具有优于影像表现模型和影像组学模型的预测能力,为术前无创性区分胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级提供良好的临床辅助决策工具。

【参考文献】

- [1] Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al.* Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (10):1335-1342.
- [2] Zhou C, Zhang J, Zheng Y, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors: a comprehensive review [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131 (5):1013-1022.
- [3] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, *et al.* A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31 (12):1770-1786.
- [4] Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Basic Biology, Current Treatment Strategies and Prospects for the Future [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (1):143. doi: 10.3390/ijms18010143.
- [5] Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6):471-487.
- [6] Awe AM, Rendell VR, Lubner MG, *et al.* Texture Analysis: An Emerging Clinical Tool for Pancreatic Lesions [J]. *Pancreas*, 2020, 49 (3):301-312.
- [7] 彭娜,秘建威,赵东强. 超声内镜在胰腺神经内分泌肿瘤诊治中的进展 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29 (1):87-90.
- [8] Hewitt MJ, Mcphail MJ, Possamai L, *et al.* EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75 (2):319-331.
- [9] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data [J]. *Radiology*, 2016, 278 (2):563-577.
- [10] 宋涛,陆建平,张倩雯. 人工智能医学影像技术在胰腺神经内分泌肿瘤分级中的应用 [J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41 (4):433-438.
- [11] Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47 (3):463-470.
- [12] 李斯婕,曹凯,陆建平. 胰腺神经内分泌瘤的 CT 与 MRI 影像特征 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29 (8):853-857.
- [13] 宋茜,王化,孙琳,等. 胰腺神经内分泌肿瘤的多层螺旋 CT 表现及与不同病理分级的相关性 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25 (11):807-810.
- [14] Kim DW, Kim HJ, Kim KW, *et al.* Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25 (5):1375-1383.
- [15] Belousova E, Karmazanovsky G, Kriger A, *et al.* Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades [J]. *Clin Radiol*, 2017, 72 (2):150-158.
- [16] Gu D, Hu Y, Ding H, *et al.* CT radiomics may predict the grade of pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29 (12):6880-6890.
- [17] Canellas R, Burk KS, Parakh A, *et al.* Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210 (2):341-346.
- [18] Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, *et al.* Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies [M]. 2018:404-415.
- [19] 傅德良,李恒超. 胰腺神经内分泌肿瘤诊治要点 [J]. *肝胆外科杂志*, 2020, 28 (3):174-178.
- [20] 许朱定,张海斌,沈翔,等. 胰十二指肠切除术 198 例疗效分析 [J]. *东南国防医药*, 2013, 15 (5):436-438.

(收稿日期:2021-01-16; 修回日期:2021-04-27)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕铿烽)