

胰腺神经内分泌肿瘤基于人工智能的影像组学进展

李颖, 边云, 邵成伟

【摘要】 胰腺神经内分泌肿瘤是一种较为罕见的胰腺肿瘤, 近年来发病率逐年上升, 其准确的术前诊断及肿瘤生物学行为等相关评估对临床管理具有重要意义。目前影像组学已成为热点研究方向, 其通过从影像图像中提取海量特征来量化肿瘤, 可以有效解决肿瘤异质性难以定量评估的问题, 具有较好的应用前景。本文对影像组学在胰腺神经内分泌肿瘤的分级预测、鉴别诊断、肿瘤行为和治疗预后等领域研究进展进行综述, 为下一步深入研究指明方向。

【关键词】 胰腺神经内分泌肿瘤; 人工智能; 影像组学; 磁共振成像; 正电子发射体层摄影术

【中图分类号】 R593.1; R445.2; R576; R445.6; R-05 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)10-1399-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.10.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs)是一种起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的胰腺少见肿瘤, 占有胰腺肿瘤的3%~5%。全世界每年每10万人中有2.5~5人患有pNENs, 随着检查手段不断丰富和健康体检的普及, 偶然发现的pNENs增加了4~7倍^[1]。由于pNENs具有较高的异质性, 其临床表现及预后差异较大。因此术前影像学的正确诊断极为重要。近年来, 基于大数据的人工智能技术与医学影像的有机融合产生了新的影像组学方法, 其通过从影像图像中提取海量特征来量化肿瘤, 可以有效解决肿瘤异质性难以定量评估的问题, 具有重要的临床价值。本文对近5年影像组学在pNENs的分级预测、鉴别诊断、肿瘤行为和治疗预后等领域进展进行综述, 为下一步深入研究指明方向。

分级预测

2019年WHO根据核分裂率、Ki-67指数、形态分化和/或共存组织亚型分类将pNENs分为3组: 胰腺神经内分泌肿瘤(pNETs, 1级、2级、3级)、胰腺神经内分泌癌(pNEC)和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(MiNENs)^[2]。pNETs的病理分级与预后密切相关, G1、G2和G3肿瘤的5年总生存率分别为77.33%、63.06%和20.04%^[3]。此外, pNENs的治疗策略在很大程度上取决于肿瘤分级, 《中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)》指出以手术为主的综合

治疗可使pNENs患者获得良好的远期预后, 对于G1/G2 pNET主要考虑根治性切除, 对高级别pNET和pNEC进行术后辅助治疗。对于G1/G2 pNET不常规推荐辅助治疗, 仅在分化差、分期晚、肿瘤负荷高等具有高复发风险的患者中考虑。

目前内镜超声引导下细针穿刺活检术(EUS-FNA)被认为是术前相对准确的分级方法^[4]。然而, EUS-FNA是高度依赖操作者水平的侵入性操作, 而且由于取材有限, 常难以对肿瘤进行整体评估。如果能进行术前无创预测, 将对指导pNENs治疗起到非常重要的作用。在过去的几年中, 已经有不少研究将影像组学特征应用于预测pNENs病理分级, 无论是单独使用还是与其他临床信息相结合, 都显示出较好的结果(表1)。

由上表可见, 在模态选择上大多数等级预测的研究是在CT上进行的, 小部分研究是基于MRI和PET/CT。分组中由于G1较G2/3级肿瘤表现更为惰性, 考虑到临床治疗策略, 更多研究者选择两分类预测, 即G1和G2或G2/3。预测模型构建上特征与肿瘤分级的关系主要通过线性回归模型进行研究, 而随着提取的参数越来越多, 更多的研究者倾向于使用机器学习分类器(如随机森林和支持向量机)或线性判别分类器(如LDA)。Bian等^[5]从102例无功能性胰腺神经内分泌肿瘤(nf-pNET)患者的门静脉期CT图像中提取组学特征, 通过最小绝对值选择与收缩算子(Lasso回归分析)选择特征构成CT影像学评分, 结果显示该评分区分所有G1/G2pNETs的AUC达0.86, 且评分每增加1分, 患2级疾病的风险就增加57%。此外, 该评分对小肿瘤(≤ 2 cm)的分级也具有较高准确性(AUC=0.81)。Zhao等^[6]对99例nf-

作者单位: 200433 上海, 海军军医大学第一附属医院
放射诊断科

作者简介: 李颖(1997-), 女, 湖南常德人, 硕士研究生, 主要从事胰腺影像诊断工作。

通讯作者: 邵成伟, E-mail: cwshao@sina.com

表 1 本综述纳入的预测分级相关研究名单和特征

作者	年份	图像	样本量	终点	结果
Gao 等 ^[14]	2019	MRI	96(39G1+53G2+14G3)	G1 vs. G2 vs. G3	测试集 AUC=0.912 验证集 AUC=0.845
Luo 等 ^[15]	2019	CT	91(75G1/G2+16G3)	G1/G2 vs. G3	验证集 AUC=0.81 验证集 AUC=0.82
Gu 等 ^[11]	2019	CT	138(57G1+81G2/3)	G1 vs. G2/G3	验证集 AUC=0.974 验证集 AUC=0.902
Zhao 等 ^[6]	2020	CT	99(49G1+50G2)	G1 vs. G2	训练集 AUC=0.968 验证集 AUC=0.876
Bian 等 ^[5]	2020	CT	102(52G1+50G2)	G1 vs. G2	训练集 AUC=0.86 训练集($\leq 2\text{cm}$)AUC=0.81
Bian 等 ^[8]	2020	MRI	139(61G1+79G2/3)	G1 vs. G2/G3	训练集 AUC=0.851 验证集 AUC=0.736
Bian 等 ^[9]	2021	MRI	157(61G1+96G2/3)	G1 vs. G2/G3	训练集 AUC=0.775
Bevilacqua 等 ^[7]	2021	PET/CT	51(31G1+20G2)	G1 vs. G2	验证集 AUC=0.90
Wang 等 ^[10]	2022	CT	139(47G1+92G2/3)	G1 vs. G2/G3	训练集 AUC=0.919 验证集 AUC=0.875
Javed 等 ^[12]	2023	CT	270(176G1+94G2/3)	G1 vs. G2/G3	训练集 AUC=0.723 验证集 AUC=0.804
Ye 等 ^[13]	2023	CT	222(124G1+98G2/3)	G1 vs. G2/G3	训练集 AUC=0.827 验证集 AUC=0.779

pNET 患者的 CT 图像进行特征提取,最后选择了 6 个影像学特征组成支持向量机分类器,对 G1/G2 级 nf-pNETs 的组织学分级具有良好的预测准确性,在验证集中的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.876、83.9% 和 88.9%。Bevilacqua 等^[7]从 PET/CT 图像中提取一阶和二阶影像学特征(RFs),发现基于术后标本组织学样本训练的组学模型(AUC=0.90)较基于穿刺活检样本训练的模型(AUC=0.87)更为优秀。Bian 等^[8]提取 139 例 nf-pNET 患者的 MRI 图像纹理特征构建了 LDA 分类器,结果显示该分类器可帮助鉴别 G1 和 G2/3 级肿瘤,且在验证集中 AUC 达 0.736。进一步 Bian 等^[9]又基于动脉和门静脉期 MRI 图像提取组学特征,采用多元逻辑回归模型分析 MRI 放射性评分(rad-score)与 nf-pNET 分级的关系,结果显示二者显著相关(OR 1.35,95% CI:1.14~1.60, $P<0.0001$),且评分每增加 1 分,患 G2/3 的风险增加 35%。Wang 等^[10]对平扫、动脉、门静脉 3 期 CT 图像进行分析,构建了一个基于 8 个影像学特征的组学模型,然后与 T 分期和扩张的主胰管/胆管状态等临床特征相结合构成一个列线图,在验证集中 AUC 达 0.875,表明组学特征与临床特征相结合也具有一定优势。Gu 等^[11]构建了整合肿瘤边缘和影像学特征的列线图,该列线图对 G1 和 G2/3 级肿瘤显示出很强的辨别力,训练集中 AUC 为 0.974,验证集中 AUC 为 0.902。最近的研究倾向于将组学模型与穿刺结果进行对比。Javed 等^[12]将建立的等级预测模型与 EUS-FNA 进行比较,结果显示组学模型检测 G2/3 级 pNETs 的灵敏度远优于 EUS-FNA (80.8% vs. 42.3%, $P<0.001$)。Ye 等^[13]构建的影像学模型在

验证集中对 G1 和 G2/3 级肿瘤表现出良好的鉴别力(AUC=0.779),在与穿刺标本的比较中,虽然没有得出阳性结论,但提示了 pNET 的瘤内异质性。以上所有研究均是基于手工勾画病灶边界提取组学特征,难以避免观察者之间的变异性,而使用卷积神经网络(CNN)的深度学习(DL)只需由放射科医生手动定位(在感兴趣区域绘制矩形框),避免了繁琐的勾画过程,更省时省力。Gao 等^[14]通过生成对抗网络解决数据类不平衡问题,基于 MR 成像构建了三分类 CNN 模型,结果显示该模型预测病理分级的平均准确率为 85.13%±0.44%,交叉验证平均 AUC 为 0.9117±0.0053,显示了深度学习在 pNET 分级方面的潜力。Luo 等^[15]使用 CNN 对术前增强 CT 图像进行分析,结果显示深度学习影像学(DLR)模型要优于影像学模型,且 3 个 DLR 模型(动脉期模型、门静脉期模型和动脉/门静脉期模型)中,动脉期模型(AUC=0.83)预测效果更好。

与其他胰腺肿瘤的鉴别诊断

临床上胰腺肿瘤的鉴别主要依赖于定性的影像学特征,典型的胰腺神经内分泌肿瘤表现为富血供肿块^[16],常在动脉期或门静脉期呈显著强化,与其他胰腺肿瘤并不难鉴别。但是,也存在少数 pNET 因为内部纤维间质含量较高,强化特征不典型而误诊的情况。因此部分学者选择用影像学来解决此类问题。迄今为止,影像学已经研究了 pNETs 与胰腺导管腺癌(pDACs)、实性假乳头状肿瘤(SPNs)和胰腺肾细胞癌(RCC)转移瘤的鉴别(表 2)。

除了与 SPNs 相关的研究是在 MRI 上进行分析

表 2 本综述纳入的肿瘤鉴别相关研究名单和特征

作者	年份	图像	样本量	结果
He 等 ^[20]	2019	CT	147(67nf-pNETs; 50pDACs)	影像组学特征结合临床影像学特征的综合模型在训练集中 AUC=0.960; 验证集 AUC=0.884
Van der Pol 等 ^[18]	2019	CT	60(41pNETs; 19RCC 转移)	与 RCC 转移灶相比, pNETs 具有更高的熵值。结合大小和纹理特征的逻辑回归模型 AUC=0.77
Li 等 ^[22]	2019	MRI	101(51nf-pNETs; 50SPNs)	直方图特征是动态对比增强 T1WI 图像中的最优纹理特征。
Yu 等 ^[17]	2020	CT	120(40pNETs; 80pDACs)	从门静脉期提取的纹理特征建立的模型最优, AUC=0.926
Shi 等 ^[19]	2020	CT	66(31pNETs; 35SPNs)	影像组学模型(训练集 AUC=0.97; 验证集 AUC=0.86), 准确率 92.42%
Zhang 等 ^[21]	2022	CT	238(82pNETs; 156pDACs)	影像组学和多种机器学习算法的结合表现最优(训练集 AUC=0.971; 验证集 AUC=0.930)

注: pNETs: 胰腺神经内分泌肿瘤; pDACs: 胰腺导管腺癌; SPNs: 实性假乳头状肿瘤; RCC 肾细胞癌

外,其余都是在 CT 扫描上进行。专注于构建预测模型的研究中最常用的方法是逻辑回归。在 pNETs 与 PDAC 的鉴别诊断中, Yu 等^[17]通过 LASSO 和单变量逻辑回归分析选择 CT 影像组学特征,发现从门静脉期提取的纹理特征建立的模型表现最佳(AUC=0.926)。同样,为了区分 pNETs 和胰腺 RCC 转移灶, Van der Pol 等^[18]建立了一个逻辑回归模型,该模型结合肿瘤大小和 3 个 CT 影像组学特征, AUC 达 0.77。然而,这两个研究都没有在验证集中评估模型效能,模型的推广性有待验证。在 pNETs 与 SPNs 的鉴别中, Shi 等^[19]纳入患者性别、年龄与 MRI 影像组学特征建立多元线性回归(MLR)模型,该模型在初筛队列和验证队列中的 AUC 分别为 0.97 和 0.86,准确性优于放射科医生诊断。在另一项 pNETs 与 pDAC 的鉴别中, He 等^[20]提出了一个基于 LASSO 的集成影像组学特征和临床影像学特征的综合模型,结果显示综合模型预测结果(AUC=0.884)优于纯影像组学模型(AUC=0.873)和临床影像特征构建的模型(AUC=0.775)。最近的一项研究中 Zhang 等^[21]用 5 种选择算法和 9 种分类算法共构建了 45 个判别模型,发现使用梯度提升决策树(GBDT)作为选择算法和随机森林(RF)作为分类算法的集成模型具有鉴别 PDAC 和 pNETs 的能力,在训练集和验证集中均呈现了最高 AUC(分别为 0.971 和 0.930),并建议在未来的类似研究中应该考虑多算法组合建模。

另一些研究主要关注于识别在 pNETs 鉴别诊断中发挥重要作用的纹理参数。Li 等^[22]通过原始数据分析(RDA)、主成分分析(PCA)、线性判别分析(LDA)和非线性判别分析(NDA)4 种方法来鉴别 nf-pNETs 和 SPNs 的 MRI 图像,发现 NDA 在 7 个序列[抑脂 T₁WI、抑脂 T₂WI、扩散加权成像(DWI)、表观扩散系数、动态对比增强 T₁WI+FS 动脉期(AP)、动态对比增强 T₁WI+FS 门脉期(PVP)、动态对比增强 T₁WI+FS 延迟期(DP)]中的误分类率均低于其他分

析方法,且直方图特征是动态对比增强 T₁WI 图像中的最优纹理特征(第 90 百分位数的特征在 AP、PVP 和 DP 图像上的 AUC 分别为 0.963、1.00 和 0.988, $P<0.001$)。

肿瘤生物学行为的评估

为了更好地指导治疗和预测预后,有学者试图寻找影像组学特征与 pNETs 生物学行为(如血管侵犯、淋巴结转移)之间的相关性。Benedetti 等^[23]从 39 例患者的平扫和增强 CT 图像中提取组学特征,发现体素对齐(voxel alignment)、强度-大小-区域系列(intensity-size-zone families)和邻域强度差(neighborhood intensity-difference)等组学特征能够较好预测组织学分级和血管侵犯(AUC \geq 0.78)。此外, Mapelli 等^[24]基于患者术前 PET/CT 和 PET/MRI 进行了一系列研究,发现⁶⁸Ga-DOTATOC 和¹⁸F-FDG PET/CT 的某些纹理特征(强度变异性、面积变异性、面积百分比、熵、同质性、相异性和变异系数)能够预测 pNETs 的血管侵犯和淋巴结转移。该研究小组^[25]通过对 83 例接受双示踪剂 PET/CT 的 pNET 患者进行分析,还发现⁶⁸Ga-DOTATOC 的最大标准化摄取值(SUV_{max})能够准确预测远处转移,灵敏度和特异度分别为 85.7% 和 68.1%,¹⁸F-FDG 的代谢肿瘤体积(MTV)和肿瘤病变糖酵解(TLG)能准确预测血管侵犯,MTV 的截断值为 7.98(灵敏度和特异度分别为 69.7% 和 82.4%),TLG 的截断值为 32.4(灵敏度和特异度分别为 69.7% 和 82.4%)。该研究小组^[26]通过对 16 例行⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI 的患者进行研究,发现 SUV_{max}和平均标准化摄取值(SUV_{mean})是淋巴结受累的良好预测因子(AUC 分别为 0.850 和 0.783),而且从 T₂WI 中提取的二阶组学特征 Gray Level Variance 和 High Gray Level Zone Emphasis 也与淋巴结受累显著相关(AUC=0.992, $P=0.009$)。

治疗反应预测

pNENs 的治疗需根据肿瘤的功能状态、生物学行为和并发症等进行选择,以手术为主的综合治疗可使患者获得良好的远期预后,但是 pNENs 根治性切除术后仍有复发危险。据报道术后患者局部或远处器官复发的发生率分别为 20% 和 35%^[27]。为了预测 pNENs 患者根治术后复发情况, Song 等^[28]对 74 例患者术前 CT 图像进行分析并建立多个模型,表现出最佳诊断效能的动脉期 DLR 模型在测试组中 AUC 为 0.77,模型预测的高风险组和低风险组的无复发生存率具有显著差异($P=0.003$)。舒尼替尼是第一个研发成功并在国内外获批应用于分化好的 pNET 治疗的抗血管生成靶向药物^[29],但不同患者的疗效存在较大差异。Chen 等^[30]发现肿瘤 CT 值与腹主动脉 CT 值之比可以预测舒尼替尼治疗的疗效, AUC 为 0.759,随后建立了一个基于 CT 的影像组学模型来预测舒尼替尼治疗转移性或局部晚期 pNETs 患者的疗效,结果显示模型在训练集(AUC=0.915)和验证集(AUC=0.77)中的表现均显著高于肿瘤 CT 值与腹主动脉 CT 值之比,且生存分析显示影像组学特征与 PFS 显著相关($P=0.020$),表明该影像组学模型可能有助于选择适合舒尼替尼治疗的患者。

目前国外多项临床试验均显示放射性同位素治疗(PRRT)疗法在胃肠胰腺神经内分泌肿瘤中有很好的疗效,与长效奥曲肽相比,镥^[177-Lu]氧奥曲肽能使疾病进展或死亡风险大幅降低 79%,肿瘤缩小的比例达到 16%~30%不等,总生存时间延长 12 个月以上^[31]。因此国外多名学者展开了与 PRRT 治疗反应相关的影像组学特征的研究。Önner 等^[32]对 PRRT 治疗前的⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 进行特征提取,发现 PRRT 无反应病灶的偏度(AUC=0.619, $P<0.001$)和峰度(AUC=0.518, $P=0.004$)均明显高于有反应的病灶。在另一项研究中, Werner^[33]等分析了 PRRT 术前基线生长抑素受体(SSTR)-PET 中瘤内纹理特征的预后价值,发现熵(entropy)对总生存期(OS)具有良好的预测能力(Cutoff=6.7, AUC=0.71),熵的减少预示着较差的预后,而传统的 PET 参数(SUV_{max/mean})则未显示出与预后的相关性。此外, Weber 等^[34]提取了 PRRT 前⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/MRI 和 ADC 图中的纹理特征,然而研究并未发现任何能显著预测 PRRT 治疗反应的参数及特征,可能是研究的样本量较小所致。

综上所述,笔者总结了近 5 年来影像组学在预测胰腺神经内分泌肿瘤的病理分级、鉴别诊断、肿瘤生物学行为及治疗反应等方面的最新进展,模型的 AUC

基本都能达到 0.8 以上,表明影像组学模型具有较高的性能。此外,部分研究重点关注组学特征尤其是纹理特征在鉴别诊断以及预测肿瘤侵袭性行为方面的应用, AUC 在 0.7~0.9 之间表明定量参数也具有较好的应用前景。然而大部分研究还有以下几点局限性:①多为单中心、回顾性研究,缺乏广泛的外部验证,未来可以考虑纳入多中心、大样本数据,增加模型的稳定性和泛化能力;②目前的研究多集中在单个模态,提供的信息较为单一,未来考虑融合病理组学、基因组学、语义特征等进行多模态训练;③缺乏标准化的组学流程,削弱了不同研究之间的比较,并严重影响了生成的预测模型在不同人群中的可重复性和应用,未来要进行流程的标准化和规范化。尽管以上的影像组学研究仍处于探索阶段,但其有望为更多稳健的研究铺平道路。相信未来将会有更多更有效的手段被应用于 pNENs 的诊疗中,协助临床进行个体化精准治疗,进一步提升患者综合生存质量。

参考文献:

- [1] Li X, Gou S, Liu Z, et al. Assessment of the American Joint Commission on Cancer 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 626-634.
- [2] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [3] Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, et al. Survival and incidence patterns of pancreatic neuroendocrine tumors over the last 2 decades: A SEER database analysis[J]. *Oncologist*, 2022, 27(7): 573-578.
- [4] Javed AA, Pulvirenti A, Razi S, et al. Grading pancreatic neuroendocrine tumors via endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a multi-institutional study[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(6): 1284-1290.
- [5] Gao X, Wang X. Deep learning for World Health Organization grades of pancreatic neuroendocrine tumors on contrast-enhanced magnetic resonance images: a preliminary study[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2019, 14(11): 1981-1991.
- [6] Luo Y, Chen X, Chen J, et al. Preoperative prediction of pancreatic neuroendocrine neoplasms grading based on enhanced computed tomography imaging: validation of deep learning with a convolutional neural network[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(5): 338-350.
- [7] 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.
- [8] Zhao Z, Bian Y, Jiang H, et al. CT-radiomic approach to predict G1/2 nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumor[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(12): e272-e281.
- [9] Bian Y, Jiang H, Ma C, et al. CT-based radiomics score for distinguishing between grade 1 and grade 2 nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Am J Roentgenol*, 2020, 215(4): 852-

- 863.
- [10] Bian Y, Zhao Z, Jiang H, et al. Noncontrast radiomics approach for predicting grades of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(4):1124-1136.
- [11] Bian Y, Li J, Cao K, et al. Magnetic resonance imaging radiomic analysis can preoperatively predict G1 and G2/3 grades in patients with NF-pNETs[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(2):667-680.
- [12] Bevilacqua A, Calabrò D, Malavasi S, et al. A ⁶⁸Ga Ga-DOT-ANOC PET/CT radiomic model for non-invasive prediction of tumour grade in pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(5):870.
- [13] Wang X, Qiu JJ, Tan CL, et al. Development and validation of a novel radiomics-based nomogram with machine learning to preoperatively predict histologic grade in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(3):843376.
- [14] Javed AA, Zhu Z, Kinny-Köster B, et al. Accurate non-invasive grading of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with a CT derived radiomics signature[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 105(1):33-39.
- [15] Ye JY, Fang P, Peng ZP, et al. A radiomics-based interpretable model to predict the pathological grade of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(3):1994-2005.
- [16] 吉帆, 孔嶷, 征锦. 无功能性胰腺神经内分泌肿瘤的 CT 表现与病理对照[J]. *放射学实践*, 2013, 28(11):1148-1151.
- [17] He M, Liu Z, Lin Y, et al. Differentiation of atypical non-functional pancreatic neuroendocrine tumor and pancreatic ductal adenocarcinoma using CT based radiomics[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 117(8):102-111.
- [18] van der Pol CB, Lee S, Tsai S, et al. Differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from pancreas renal cell carcinoma metastases on CT using qualitative and quantitative features[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(3):992-999.
- [19] Li X, Zhu H, Qian X, et al. MRI texture analysis for differentiating nonfunctional pancreatic neuroendocrine neoplasms from solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(6):815-823.
- [20] Yu H, Huang Z, Li M, et al. Differential diagnosis of nonhypervascular pancreatic neuroendocrine neoplasms from pancreatic ductal adenocarcinomas, based on computed tomography radiological features and texture analysis[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(3):332-341.
- [21] Shi YJ, Zhu HT, Liu YL, et al. Radiomics analysis based on diffusion Kurtosis imaging and T₂ weighted imaging for differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from solid pseudopapillary tumors[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(8):1624.
- [22] Zhang T, Xiang Y, Wang H, et al. Radiomics combined with multiple machine learning algorithms in differentiating pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic neuroendocrine tumor; more hands produce a stronger flame[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22):6789.
- [23] Benedetti G, Mori M, Panzeri MM, et al. CT-derived radiomic features to discriminate histologic characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Radiol Med*, 2021, 126(6):745-760.
- [24] Mapelli P, Partelli S, Salgarello M, et al. Dual tracer ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG PET/computed tomography radiomics in pancreatic neuroendocrine neoplasms: an endearing tool for preoperative risk assessment[J]. *Nucl Med Commun*, 2020, 41(9):896-905.
- [25] Mapelli P, Partelli S, Salgarello M, et al. Dual tracer ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG PET improve preoperative evaluation of aggressiveness in resectable pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2):192.
- [26] Mapelli P, Bezzi C, Palumbo D, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MR imaging and radiomic parameters in predicting histopathological prognostic factors in patients with pancreatic neuroendocrine well-differentiated tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(7):2352-2363.
- [27] Schurr PG, Strate T, Rese K, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors; an institutional experience[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(2):273-281.
- [28] Song C, Wang M, Luo Y, et al. Predicting the recurrence risk of pancreatic neuroendocrine neoplasms after radical resection using deep learning radiomics with preoperative computed tomography images[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10):833.
- [29] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6):501-513.
- [30] Chen L, Wang W, Jin K, et al. Special issue "the advance of solid tumor research in China": prediction of sunitinib efficacy using computed tomography in patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(1):90-99.
- [31] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2):125-135.
- [32] Öner H, Abdülrezzak Ü, Tutuş A. Could the skewness and kurtosis texture parameters of lesions obtained from pretreatment ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT images predict receptor radionuclide therapy response in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? [J]. *Nucl Med Commun*, 2020, 41(10):1034-1039.
- [33] Werner RA, Ilhan H, Lehner S, et al. Pre-therapy somatostatin receptor-based heterogeneity predicts overall survival in pancreatic neuroendocrine tumor patients undergoing peptide receptor radionuclide therapy[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(3):582-590.
- [34] Weber M, Kessler L, Schaarschmidt B, et al. Treatment-related changes in neuroendocrine tumors as assessed by textural features derived from ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI with simultaneous acquisition of apparent diffusion coefficient[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):326.