

# 术前无创方式预测胰腺神经内分泌肿瘤分级的研究现状及进展

钟涛, 李金政\*

重庆医科大学第二附属医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

## 摘要

胰腺神经内分泌肿瘤是起源于胰腺内分泌细胞的一种异质性肿瘤, 其肿瘤分级与疾病预后密切相关, G2和G3级的肿瘤预后较差, 比G1肿瘤需要更积极的手术治疗。因此, 术前明确肿瘤的分级对患者的后期治疗策略的制定及预后的评估具有极其重要的指导作用, 本文就术前无创方式预测胰腺神经内分泌肿瘤分级的研究进展进行了综述。

## 关键词

胰腺神经内分泌肿瘤, 术前预测, 肿瘤分级

## Research Status and Progress of Preoperative Noninvasive Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade

Tao Zhong, Jinzheng Li\*

Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumor is a heterogeneous tumor originating from pancreatic endocrine cells. Its tumor grade is closely related to the prognosis of the disease. The prognosis of G2

\*通讯作者。

and G3 tumors is poor, and more aggressive surgical treatment is needed than G1 tumors. Therefore, preoperative determination of tumor grading plays an extremely important role in guiding the formulation of late treatment strategies and the evaluation of prognosis of patients. This article reviews the research progress of preoperative non-invasive prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grading.

## Keywords

Pancreatic Neuroendocrine Tumor, Preoperative Prediction, Tumor Grade

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胰腺神经内分泌肿瘤(pNETs)是一种异质性肿瘤,起源于胰腺内分泌细胞, 占所有胰腺肿瘤的 5%以下, 占所有 NET 的 7%以下[1]。但流行病学研究显示, pNETs 的发病率逐年升高, 因此临床对 pNETs 的诊治也愈加重视, 在过去几年中, 由于医学成像的显著进步, 偶然发现的 pNETs 增加了 4 倍至 7 倍, 目前尺寸  $\leq 2$  cm 的病变范围为 26%至 61% [2]。根据 2017 年世界卫生组织(WHO)内分泌器官肿瘤分类和 2019 年 WHO 消化系统肿瘤分类, pNETs 可分为高分化神经内分泌瘤(NET1 级、NET2 级和 NET3 级)、低分化神经内分泌癌(NEC)及混合性神经内分泌 - 非神经内分泌肿瘤(MiNEN), 再根据患者是否出现临床症状, pNETs 可分为功能性和无功能性肿瘤[3]。无功能性胰腺神经内分泌肿瘤起病隐匿, 通常被偶然发现, 部分患者初诊时表现为肿瘤压迫或侵犯周围组织的症状, 少部分患者表现为肿瘤远处转移的症状[3]。近年来, pNETs 的检出率随着检查技术的不断更新而不断提高, 现阶段包括液体活检、影像组学等可以无创方式术前预测无功能胰腺神经内分泌肿瘤分级的方法多了起来, 本文就术前无创方式预测胰腺神经内分泌肿瘤分级的研究进展进行了综述。

## 2. 胰腺神经内分泌肿瘤术前预测肿瘤分级的意义

目前以手术为主的综合治疗是使 pNETs 患者获得良好远期预后的最佳方法, 研究表明, pNETs 的 Ki-67 指数每增加 1%, 肿瘤进展的风险就会增加 2% [4]。此外, pNETs 肿瘤分级与疾病预后密切相关, 而肿瘤分级是最有力的独立预后因素。G2 和 G3 级的肿瘤预后较差, 比 G1 肿瘤需要更积极的手术治疗。因此, 术前明确肿瘤的分级对患者的后期治疗策略的制定及预后的评估具有极其重要的指导作用。目前超声内镜引导下细针穿刺活检(EUS-FNA)被认为是一种术前获得准确分级的方法。然而, EUS-FNA 在临床上仍存在穿刺失败, 获得的组织体积有限; 肿瘤的异质性难以反映等, 穿刺后出血, 腹腔感染, 肿瘤针道转移等风险, 使得 EUS-FNA 在临床运用中越来越多的展现了它的局限性, 因此若能在术前通过无创方式预测肿瘤分级对肿瘤治疗的指导及预后分析具有重要意义。

## 3. 血清学及液体活检技术预测胰腺神经内分泌肿瘤术前分级

嗜铬粒蛋白 A (CgA)是分析和随访 PanNETs 经常用到的循环生物标记物, CgA 是一种属于色氨酸家族的糖蛋白。该蛋白储存在正常神经内分泌细胞的分泌颗粒中, 可在血清或血浆中测定。Xu Han 等人[5]研究证实血清 CgA 可用于反映肿瘤负荷, 评估治疗效应, 并预测伴有肝脏转移的无功能性 pNETs 的预

后结局。在过去的几十年中, 尽管嗜铬粒蛋白 A (CgA)在胰腺神经内分泌肿瘤的诊中被予以重望, 但其诊断价值仍有争议, Alessandra Pulvirenti 等人[6]研究表明, CgA 的在诊断 pNETs 上缺乏特异性继而影响对胰腺神经内分泌肿瘤的术前分级预测, 在其他疾病如肾衰竭、非神经内分泌肿瘤和服用质子泵抑制剂(PPI)的患者中 CgA 表达水平可能会升高, 同时 CgA 在小的局限性 PanNETs、非功能性肿瘤、胰岛素瘤和 1 型多发性内分泌肿瘤(MEN-1)中表达水平可能是正常的[6]。可想而知尽管 CgA 在 pNETs 的诊治及预测预后方面有不错的作用, 但一些特异性影响决定了 CgA 在 pNETs 的术前分级有一定的局限。

与传统的组织或穿刺活检相比, 将患者外周血液中的循环肿瘤细胞(CTC)、循环肿瘤 DNA (ctDNA)和外泌体进行收集并分析的液体活检技术可以提供更加敏感、精准的信息。同时液体活检技术具有损伤小、操作简单、能重复取样等特点, 能够解决临床取样的难题, 满足对患者高频检测的需求。与组织或穿刺活检比较, 成本也更低[7]。目前基于外周血中转录组 mRNA 检测分析是主流的神经内分泌肿瘤生物学标志物研究方向[8]。Modlin 等人开发的 NETest 是将胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的数千个基因转录片段进行收集分析, 通过交叉分析得到 51 个标记鉴定基因, 再利用 PCR 技术和多分析算法分析的全新液体活检技术。NETest 评分范围为 0~100 分, NETest 的正常界值为 $\leq 20\%$ , 疾病稳定范围为 21%~40%, 而 41%~100%则反映了疾病进展[9]。K. Öberg 等人的一项荟萃分析指出 NETest 的诊断准确率为 95%~96%, 在区分稳定疾病和进展性疾病方面的准确率为 84.5%~85.5% [10]。来自 Modlin 等人的一项前瞻性研究, 比较了 5 年随访期间 NETest 与传统 CgA 的神经内分泌肿瘤的诊断效能。NETest 诊断准确率为 87%, CgA 为 54% ( $P < 0.0001$ )。NETest 比 CgA 在分级(卡方 = 7.7, OR = 18.5)和转移识别(卡方 = 180, OR = 8.4)方面更准确。通过 NETest 检测及分析, 发现分级的增加和 NETest 评分的升高相关。通过 McNemar 检验对阳性百分比与分数和 NETest/CgA 的比值比(OR)之间的关系进行等级分析。NETest 比 CgA 5~20 倍更能准确预测肿瘤分级[9]。总的来说目前包括 NETest 在内的液体活检技术对胰腺神经内分泌肿瘤实时评估疾病状态和外科治疗效果方面提供了一种准确、无创的策略, 在预测肿瘤的分级有不错的潜力, 但目前缺乏单独的对胰腺神经内分泌肿瘤的术前分级预测的研究支持。

#### 4. 胰腺神经内分泌肿瘤分级的影像学及影像组学预测

影像组学最早由荷兰学者 Philippel Lambin 在 2012 年提出, 其特点是能将医学图像转化为定量数据以产生生物信息, 并与病理诊断、疾病分级、治疗反应、临床效益和生存率等进行相关性分析和探究[11]。与传统影像学相比较, 影像组学是将包括 CT、超声、核磁共振、PET/CT 等多种影像融合再结合多学科交叉分析的技术, 包括有图像采集及分割、图像特征提取及筛选、模型的建立及评估等步骤。图像纹理分析是影像组学的一部分, 是有深远发展空间的一种图像后处理技术[12]。影像学纹理特征的变化一定程度上反映了病灶的病理改变, 图像纹理分析通过分布和互连图像中像素或灰度体素的水平, 提供肿瘤异质性的客观定量评估, 放射组学和纹理分析的目标是建立标准化的预后模型, 使用非侵入性诊断方法准确区分良性和恶性肿瘤, 亦可作为影像生物学标志物, 用于鉴别不同疾病、预测治疗效果及评估患者预后等。

超声作为一种简单且无辐射的辅助检查, 可以对腹腔内脏器病变有较好的术前诊断判别作用, 但对于属于后腹膜的器官的胰腺来说, 如果患者比较胖、皮下脂肪比较厚, 进行超声检查会有难度, 近些年来随着超声内镜技术(endoscopic ultrasound, EUS)及内镜器械的快速发展, EUS 在胰腺神经内分泌肿瘤的诊断及治疗中的作用越来越突出, EUS 可经胃壁或十二指肠清晰地观察胰腺及周围情况, 是早期诊断 pNETs 及明确术前分期的重要方法。EUS 检测 pNETs 具有良好的特异性和敏感性[13]。优越的 EUS 可以检查到 91%的 CT 阴性胰腺神经内分泌肿瘤[14], 一项荟萃分析[15]指出 EUS 检测 pNETs 的总灵敏度可达 87.2% (95%可信区间: 82.2~91.2)。EUS 的合并特异性可达 98.0% (95%可信区间: 94.3~99.6)。造影增

强超声内镜(CE-EUS)技术可提供肿瘤微血供信息,提高了胰腺病变的定性诊断,Palazzo 等人[16]指出,CE-EUS 预测 pNETs 侵袭性高低准确率为 86%。在术前预测胰腺神经内分泌肿瘤病理分级方面,Ke Chen 等人[17]在 EUS 通过无造影剂的 EUS 中的彩色或能量多普勒血流成像识别构建了一种简化的血管结构(VA)分类,VA 特征包括瘤周血流、瘤内血流或无血流。A1 型仅显示瘤周血流量,A2 型显示瘤周血流和瘤内血流,B 型仅显示肿瘤内血流,C 型无血流。基于这些特征再结合相关临床特征,通过机器学习构建了五个预测模型来预测 pNETs 病理分级情况。研究提示单变量分析显示肿瘤分级与声学特征及临床特征相关,包括病变大小( $p < 0.0001$ )、血清 CA19-9 ( $p < 0.0001$ )、同质性( $p = 0.0069$ )、边界( $p = 0.0086$ )、形状( $p < 0.0001$ )和 VA 分类( $p < 0.0001$ )。后通过构造几种机器学习方法来预测 pNETs 等级,最好的模型是随机森林,AUC 为 0.9972,其次是神经网络模型(AUC = 0.9507)、支持向量机模型(AUC = 0.09412)、逻辑回归模型(AUC: 0.9260)和决策树模型(AUC = 0.8792)。超声内镜技术在胰腺神经内分泌肿瘤的诊断及鉴别诊断具有良好的特异性,结合 EUS 血管结构信号的预测模型可以很好地预测胰腺神经内分泌肿瘤的分级。

CT 是一种常用的诊断及鉴别良恶性胰腺神经内分泌肿瘤的影像学检查,CT 检查具有简单、可重复性强和稳定性高等的特点,特别是 MDCT 的应用,可以大幅度地加快扫描的速率,不仅可以消除呼吸运动造成的伪影,而且可以克服部分容积效应,MDCT 还更有利于发现小的肿瘤(<2 cm),而且能够非常有效地对其生长的特征(其位置、形状、体积和范围等)进行明确,并对肿瘤通过其强化程度、模式及是否有神经、血管、淋巴结侵犯等特征进行评价,得益于 CT 对肿瘤突出的诊断效果及无创的检查方式,CT 已成为部分肿瘤的首选检查方案[18]。通过比较病灶组织及正常组织在动脉期及静脉期的 CT 值的相关不同特征值,可以较好的在术前预测胰腺神经内分泌肿瘤的分级。韩滨泽等人[19]通过比较不同病理分级 pNETs 的 CT 增强表现,探讨多种 CT 增强参数对 pNETs 术前病理分级的预测价值。通过测量病变位置病灶的平扫、动脉期和静脉期图像相同位置的 CT 值,病灶周围正常胰腺组织的 CT 值,并分别计算平扫相对密度指数,以及动脉期和静脉期的 CT 值差值、相对密度指数、病灶增强百分比、胰腺增强百分比和增强指数。运用受试者操作特征曲线(ROC)评价肿瘤 CT 强化指标对肿瘤分级预测效能,研究发现 G1 级 pNETs 与 G2 级 pNETs 动脉期和静脉期的 CT 值、CT 值差值和相对密度指数比较差异均有统计学意义,且病灶相对密度指数具有最大 AUC 值,具备最高诊断效能,G1 级和 G2 级 pNETs 动脉期和静脉期的相对密度指数具有最大 AUC 值,分别为 0.679 (95% CI 0.587~0.771,  $p < 0.01$ )、0.701 (95% CI 0.609~0.793,  $p < 0.05$ ),这显示出可以凭借 pNETs 术前的 CT 增强特征预测肿瘤分级。

CT 纹理分析(CT Texture Analysis CTTA)是图像纹理分析的一种,采用 Laplacian of Gaussian 过滤技术,将过滤条件调到一个合适的范围,使得精细纹理表现正常解剖结构,中等和粗糙纹理则表现有重要生物学意义的结构,因此 CTTA 可突显生物学异质性,即便在较低分辨率时仍能提供有辨识力的信息。Rodrigo Canellas 等人[20]通过利用 CT 纹理分析技术,将成像的 CT 特征包括肿瘤位置、肿瘤大小、肿瘤类型、主要为实体或囊性成分、是否存在钙化、对比增强图像上是否存在不均匀强化、是否存在胰管扩张、是否存在胰腺萎缩、是否存在肿瘤累及血管和是否存在淋巴结病等逐一收集,通过利用 CT 纹理学软件 TexRAD。将所取得的相关影像学特征构建成 6 个不同的分组和 36 个的 CT 纹理参数,通过分析得出 CT 纹理参数中的熵值与预测肿瘤的分级密切相关,生成的模型区分 2 级和 3 级肿瘤与 1 级肿瘤的准确性达到 79.3%,同时该研究还发现肿瘤与血管包裹和熵值大于 4.65 相关的肿瘤在肿瘤切除后更容易发生疾病进展。这些说明了 CT 纹理分析和 CT 特征可用于预测 PNETs 的术前分级。更可喜的是,验证发现相关纹理技术还可用于识别手术切除后有早期复发或进展风险的患者,对于患者术前及术后的管理有重要意义。

随着 MR 技术的出现,其为结构研究提供更高软组织对比度分辨率和灵敏度的能力使其在检测 PNEN

方面优于 CT, 尤其是小肿瘤。通过将包括位置、形状、最大横截面尺寸、边缘(明确或不明确)、生长模式(向内生长或向外生长)、T1WI 和 T2WI 中的病变信号强度(高、等或低)、增强模式、动脉、静脉和延迟期的信号强度(低、高或低), 存在或出现囊性坏死、钙化、胰管扩张、胆管扩张、胰腺萎缩、胰周组织或血管侵犯、淋巴结转移和远处转移等 MRI 影像学特征集合, 可以很好地预测肿瘤的分级及预后情况。作为 DWI 的定量评价指标的 ADC 值, 可定量反映 PNETs 病灶内细胞密度、水分子的扩散受限程度等, 进一步反映其病理生理学特性[21]。Kyung Mi Jang 等人[22]通过研究发现当使用 1.03 的 ADC 比值作为区分良性和非良性胰腺神经内分泌肿瘤的临床阈值时, 准确率可达到 70.4%。代博等人[21]发现 ADC 值在不同病理分级及临床分期期间的差异均无统计学意义, 而 ADC 值为定量指标, 能准确反映肿瘤中水分子的扩散受限程度。ADC 比值将肿瘤 ADC 值与正常胰腺 ADC 值做对比, 在排除患者自身胰腺信号的差异后, 更能反映肿瘤组织相对于正常胰腺组织 ADC 值的变化情况, 且随着肿瘤病理分级及临床分期的增高, ADC 比值降低, 说明 MRI 的部分影像学特征能在一定程度上反映胰腺神经内分泌肿瘤的恶性程度, 可以作为判断肿瘤病理分级、临床分期的指标。Cong Liu 等人[23]通过放射组学方法分析出胰腺神经内分泌肿瘤的 7 个最佳 T2WI 放射组学特征, 随后, 使用 7 个 T2WI 放射组学特征和 5 个放射学特征建立肿瘤分级预测模型。模型得出的预测肿瘤分级 AUC 为 0.88 (95% CI, 0.790-0.94)和 0.83 (95%可信区间, 0.680-0.93)。校准曲线显示分别使用训练队列( $p = 0.56$ )和验证队列( $p = 0.81$ )进行了良好校准; Yun Bian 等人[24]通过影像组学方法将 PNETs 的 1409 个 MRI 影像特征使用 LASSO 回归筛选出 7 个与 PNETs 分级显著相关的影像特征, 再通过构建公式计算影像组学评分(rad-score), 分析指出核磁共振 rad-score 与 PNETs 相关显著的成绩。每增加 1 点在 MRI rad-score G2/3 疾病发展的风险增加 35%。作为分类变量, rad-scores  $\geq 0.51$  比 rad-scores  $< 0.51$  时, G2/3 疾病的风险增加 4.78 倍。同时 MRI rad-score 预测 NF-pNET 分级时 AUC 达到 0.775, 敏感性则达到 63.5%, 特异性为 80.3%。MRI rad-score 显示与 NF-pNETs 的分级显著相关。rad-score 越高, G2/3 的风险越高。可以在术前预测 NF-pNET 患者的 G1 和 G2/3 分级。综上 MRI 的影像学特征及影像组学分析可以在胰腺神经内分泌肿瘤的术前分级起到很好的预测作用。

PET 在评估 PanNEN 患者的细胞代谢、受体表达和分期方面的作用得到了广泛认可, 研究表明, 80%~100%的 pNEN 在细胞表面表达生长抑素受体(SSTR), 主要是 2 型 SSTR, 使用  $^{68}\text{Ga}$  标记的生长抑素类似物(SSA)放射性示踪剂( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SSA), 包括  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC。有荟萃分析显示,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SSA-PET 或 PET/CT 诊断神经内分泌肿瘤的敏感性和特异性分别为 93%和 91% [25],  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SSA-PET/CT 成像的最大标准化摄取值(SUVmax)与胃肠胰(GEP)NEN 的病理分级相关[26]。 $^{18}\text{F}$ -FDG 的 PET/CT 图像纹理分析已被用于分析肿瘤内异质性, 研究表明,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 成像对 G1/G2 GEP NETs 的敏感性仅为 40%~60%, 但其对 G3 肿瘤的敏感性可达 95% [27]。Paola Mapelli 等人[28]通过对  $^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT 图像进行纹理特征分析, 将包括强度可变性; 粒区变异性(SZV); 区域百分比; 熵、同质性、相异性、变异系数(Co-V)这几个纹理特征纳入了纹理分析中, 分析指出单个的  $^{18}\text{F}$ -FDG 或  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC 的纹理特征对于肿瘤的分级预测并不理想, 但经过结合两种成像特征的预测模型则可很好地预测包括肿瘤大小、周围淋巴结侵犯、周围血管侵犯等, 但是对肿瘤的分级预测的模型并没有保留。Jinxin Zhou 等人[29]运用  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/MR 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MR 对肿瘤进行成像分析, 测量 PET 上  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 的最大标准化摄取值(G-SUVmax)和  $^{18}\text{F}$ -FDG 的最大标准化摄取值(F-SUVmax)以及 MR 上表观扩散系数的最小值(ADCmin), 分析指出 G-SUVmax 在预测肿瘤分级方面的诊断率最高。当 G-SUVmax  $< 42.75$  作为诊断 G2 pNENs 的标准时, 诊断效率最高, 区分 G2 和 G1 pNETs 的 AUC 为 0.85, 敏感性为 87.5%, 特异性为 80.0%, 当 G-SUVmax  $< 32.75$  作为阈值时, 预测高等级 pNEN 的敏感性和特异性分别为 100%和 71.4%, AUC 为 0.93。将 G-SUVmax 与 F-SUVmax 结合进行构建的比值(G-SUVmax/F-SUVmax)仅略微提高了区分 G1 和 G2 pNEN 以及区分低等级和高等级

pNEN 的诊断特异性。而与 MR 影像学特征组合的(ADC<sub>min</sub>)分析没有提高 pNEN 的诊断和分级效率。综上所述, 作为胰腺神经内分泌肿瘤的一种评估方法, PET/CT 或 PET/MR 可以提供高的病变检测率, 并准确预测病变的病理分级, 对胰腺神经内分泌肿瘤的术前分级亦有巨大的帮助作用。

## 5. 展望

综上所述, 胰腺神经内分泌肿瘤的分级作为患者的独立预后因素, 尽管包括血清学指标、液体活检技术以及影像学/影像组学相关新技术的发展已然展现出对肿瘤术前分级预测的可靠性, 但目前仍缺乏十分精确的术前诊断指标。而且现阶段对于 PNETs 分级的术前预测主要为单一机构的研究, 且缺乏大样本及多中心研究的验证。因此, 未来仍需进行更多前瞻性大样本的临床基础研究来提高术前预测准确度, 为患者制定个体化的治疗方案提供有效依据。

## 参考文献

- [1] Lawrence, B., Gustafsson, B.I., Chan, A., *et al.* (2011) The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, **40**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005>
- [2] Bettini, R., Partelli, S., Boninsegna, L., *et al.* (2011) Tumor Size Correlates with Malignancy in Nonfunctioning Pancreatic Endocrine Tumor. *Surgery*, **150**, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.02.022>
- [3] 吴文铭, 陈洁, 白春梅, 依荷芭丽·迟, 杜奕奇, 冯仕庭, 霍力, 姜玉新, 李景南, 楼文晖, 罗杰, 邵成浩, 沈琳, 王峰, 王理伟, 王鸥, 王于, 吴煥文, 邢小平, 徐建明, 薛华丹, 薛玲, 杨扬, 虞先濬, 原春辉赵宏, 朱雄增, 赵玉沛. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 460-480.
- [4] Panzuto, F., Boninsegna, L., Fazio, N., *et al.* (2011) Metastatic and Locally Advanced Pancreatic Endocrine Carcinomas: Analysis of Factors Associated with Disease Progression. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2372-2377. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0688>
- [5] Han, X., Zhang, C., Tang, M., *et al.* (2015) The Value of Serum Chromogranin A as a Predictor of Tumor Burden, Therapeutic Response, and Nomogram-Based Survival in Well-Moderate Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **27**, 527-535. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000332>
- [6] Pulvirenti, A., Rao, D., McIntyre, C.A., *et al.* (2019) Limited Role of Chromogranin A as Clinical Biomarker for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *HPB (Oxford)*, **21**, 612-618. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.09.016>
- [7] 夏艳艳, 沈瀚, 许红攀, 李智洋. 液体活检技术在肿瘤诊断中的最新研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 157-160.
- [8] 邢加彰, 程月鹃, 白春梅. NETest 液体活检技术在神经内分泌瘤诊疗领域研究进展[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(10): 789-793.
- [9] Modlin, I.M., Kidd, M., Falconi, M., *et al.* (2021) A Multigenomic Liquid Biopsy Biomarker for Neuroendocrine Tumor Disease Outperforms CgA and Has Surgical and Clinical Utility. *Annals of Oncology*, **32**, 1425-1433. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1746>
- [10] Öberg, K., Califano, A., Strosberg, J.R., *et al.* (2020) A Meta-Analysis of the Accuracy of a Neuroendocrine Tumor mRNA Genomic Biomarker (NETest) in Blood. *Annals of Oncology*, **31**, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.003>
- [11] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., *et al.* (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [12] Litvin, A.A., Burkin, D.A., Kropinov, A.A. and Paramzin, F.N. (2021) Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review). *Sovremennye Tehnologii v Meditsine*, **13**, 97-104. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>
- [13] 覃山羽. 超声内镜在胰腺神经内分泌肿瘤诊治中的新进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(8): 611-615.
- [14] Khashab, M.A., Yong, E., Lennon, A.M., *et al.* (2011) EUS Is Still Superior to Multidetector Computerized Tomography for Detection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastrointestinal Endoscopy*, **73**, 691-696. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.030>
- [15] Puli, S.R., Kalva, N., Bechtold, M.L., *et al.* (2013) Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 3678-3684.

- <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i23.3678>
- [16] Palazzo, M., Napoléon, B., Gincul, R., *et al.* (2018) Contrast Harmonic EUS for the Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Aggressiveness (with Videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, **87**, 1481-1488. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.12.033>
- [17] Chen, K., Zhang, W., Zhang, Z., *et al.* (2018) Simple Vascular Architecture Classification in Predicting Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade and Prognosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **63**, 3147-3152. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5240-z>
- [18] 杨甜甜. 胰腺神经内分泌肿瘤的 CT 表现与病理分级的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 济南大学, 2017.
- [19] 韩滨泽, 纪元, 曾蒙苏, 王明亮. 胰腺神经内分泌肿瘤计算机断层扫描增强特征对术前病理分级的预测价值[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(9): 613-618.
- [20] Canellas, R., Burk, K.S., Parakh, A. and Sahani, D.V. (2018) Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR American Journal of Roentgenology*, **210**, 341-346. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18417>
- [21] 代博, 王梅云, 闫峰山, 贺慧, 窦社伟, 张孝先, 谭红娜. MRI 在 G1/G2 胰腺神经内分泌肿瘤病理分级及临床分期中的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 72-78. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.01.013>
- [22] Jang, K.M., Kim, S.H., Lee, S.J. and Choi, D. (2014) The Value of Gadoteric Acid-Enhanced and Diffusion-Weighted MRI for Prediction of Grading of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Acta Radiologica*, **55**, 140-148. <https://doi.org/10.1177/0284185113494982>
- [23] Liu, C., Bian, Y., Meng, Y., *et al.* (2022) Preoperative Prediction of G1 and G2/3 Grades in Patients with Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors Using Multimodality Imaging. *Academic Radiology*, **29**, e49-e60. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.05.017>
- [24] Bian, Y., Li, J., Cao, K., *et al.* (2021) Magnetic Resonance Imaging Radiomic Analysis Can Preoperatively Predict G1 and G2/3 Grades in Patients with NF-pNETs. *Abdominal Radiology (NY)*, **46**, 667-680. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02706-0>
- [25] Treglia, G., Castaldi, P., Rindi, G., Giordano, A. and Rufini, V. (2012) Diagnostic Performance of Gallium-68 Somatostatin Receptor PET and PET/CT in Patients with Thoracic and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours: A Meta-Analysis. *Endocrine*, **42**, 80-87. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9631-1>
- [26] Niederle, B., Pape, U.F., Costa, F., *et al.* (2016) Vienna Consensus Conference Participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*, **103**, 125-138. <https://doi.org/10.1159/000443170>
- [27] Rinzivillo, M., Partelli, S., Prosperi, D., *et al.* (2018) Clinical Usefulness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnostic Algorithm of Advanced Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Oncologist*, **23**, 186-192. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0278>
- [28] Mapelli, P., Partelli, S., Salgarello, M., *et al.* (2020) Dual Tracer 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG PET/Computed Tomography Radiomics in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: An Endearing Tool for Preoperative Risk Assessment. *Nuclear Medicine Communications*, **41**, 896-905. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001236>
- [29] Zhou, J., Zhao, R., Pan, Y., *et al.* (2022) The Diagnostic and Grading Accuracy of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/MR for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 796391. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.796391>