

· 专家述评 ·



叶兆祥，主任医师，教授，天津医科大学博士研究生导师，天津医科大学肿瘤医院放射科主任。擅长胸部疾病的影像学诊断、肿瘤功能成像及定量研究。兼任中国抗癌协会肿瘤影像专业委员会主任委员，中国医师协会放射医师分会委员，中华医学会放射学分会委员。近5年主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金面上项目4项。以第一完成人获天津市科技进步二等奖1项，主编专著1部，在SCI收录期刊上发表论文80余篇。获“天津名医”荣誉称号。

## 胰腺神经内分泌肿瘤CT及MRI影像组学研究进展

李伟<sup>1, 2, 3, 4</sup>，叶兆祥<sup>1, 2, 3, 4</sup>

1. 天津医科大学肿瘤医院放射科，国家肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
2. 天津医科大学肿瘤医院，国家恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
3. 天津市“肿瘤防治”重点实验室，天津 300060；
4. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060

[摘要] 影像组学分析作为近年来一种重要的图像分析方法，主要是提取原始图像中的海量定量数据，用以阐明胰腺病灶内的原始特性，与此同时也可以提供与肿瘤分级、肿瘤疗效反应、肿瘤切除率以及术后生存率等相关的信息。本述评回顾和总结了胰腺神经内分泌肿瘤领域内基于计算机断层成像（computed tomography, CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）的影像组学研究进展及近况，同时探讨影像组学的未来发展。

[关键词] 胰腺神经内分泌肿瘤；影像组学；计算机断层成像；磁共振成像

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.03.001

中图分类号: R735.9; R445.2; R445.3 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)03-0217-05

**An update in the era of radiomics of pancreatic neuroendocrine neoplasm based on CT and MRI** LI Wei<sup>1, 2, 3, 4</sup>, YE Zhaoxiang<sup>1, 2, 3, 4</sup> (1. Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 3. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; 4. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: YE Zhaoxiang E-mail: yezhaoxiang@163.com

[Abstract] Radiomics, as a relatively important approach for image analysis now, consists in extracting a great amount of quantitative data from original images, which can be used to identify the actual nature of a pancreatic lesion and provide other information related with tumor grade, tumor response to therapy, resectability and survival rate after surgery. We reviewed and summarized the recent developments and the latest research of radiomics using computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the field of pancreatic neuroendocrine neoplasm and discussed the future development of radiomics.

[Key words] Pancreatic neuroendocrine neoplasm; Radiomics; Computed tomography; Magnetic resonance imaging

近年来,胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, PNEN)的发病率呈上升趋势。传统计算机体层成像(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)根据有限的主观定性影像学特征来诊断PNEN,并通过肿瘤衰减程度、增强模式和信号特征等评估肿瘤分级,但其存在局限性,尤其术前影像学评估肿瘤的分级仍然具有挑战性。近年来,仅依据传统影像学已不能满足胰腺病变的临床需求,影像组学应运而生。当今,影像组学技术可以从肿瘤中提取更客观的定性和定量特征,对图像进行定量、客观的分析,一些研究<sup>[4-5]</sup>表明,在确定PNEN的组织级别和组织学亚型方面,其优于传统的成像特征。这使得对肿瘤异质性的客观评估优于主观的肉眼评估或随机的活体组织病理学检查,同时也可能提供肿瘤微环境的信息。影像组学是传统影像学评估的补充,在提高PNEN术前检测/诊断、预测组织学改变、分期、分级、预后、制订治疗计划和评估治疗反应中起重要作用。本文对基于CT和MRI的影像组学在PNEN领域的临床应用进行述评。

## 1 PNEN及其分级概述

影响PNEN患者预后及治疗决策的重要因素是肿瘤的分级。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2019版神经内分泌肿瘤分类标准将PNEN分为高分化的神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, PNET)和低分化的神经内分泌癌(pancreatic neuroendocrine carcinoma, PNEC),其中PNET根据Ki-67增殖指数分为1级(Ki-67<3%, G1)、2级(Ki-67为3%~20%, G2)、3级(Ki-67>20%, G3),而PNEC则根据细胞大小分为小细胞型和大细胞型<sup>[1]</sup>。Ki-67免疫染色阳性细胞的计数基于病理学检查或少量标本活检,在肿瘤不同部位Ki-67增殖指数可能不同,单个部位的小样本活检不能完全代表肿瘤的侵袭性。此外,分化良好的肿瘤可能包含局部的低分化细胞,因此,单一点的组织学样本不能代表整个疾病过程中的肿瘤分级。影像组学针对整个肿瘤病灶,可以更为全面地判定

肿瘤分级,并对患者的预后进行预测。

PNET和PNEC的鉴别诊断是影像组学的研究重点之一<sup>[2-10]</sup>,PNET各分级之间的内在差异也是影像组学关注的一个重要方面<sup>[11-13]</sup>,目前大多数研究使用的是CT数据,部分使用MRI数据<sup>[9-10, 13-14]</sup>。

## 2 影像组学概况

影像组学是指从医学图像中高通量地提取和分析图像的定性特征,目的是建立预测模型,将影像学特征与临床、病理学检查结果联系起来。影像组学包括以下六步:

(1) 图像采集。多数关于PNEN的研究使用CT数据<sup>[2-8, 11, 12]</sup>,MRI数据<sup>[9-11, 15]</sup>次之。选择CT<sup>[6-7]</sup>动脉期<sup>[3, 8, 11]</sup>、门脉期<sup>[12]</sup>居多。值得一提的是,CT扫描参数如图层厚度、体素大小和重建算法对特征分布有显著影响。

(2) 图像分割。该步骤是在二维<sup>[6, 9]</sup>或三维<sup>[7, 10]</sup>图像中选择感兴趣区(region of interest, ROI)。ROI多为手工绘制,但也可以使用专用软件进行半自动分割。

(3) 图像预处理。在提取影像组学特征之前,可以对数据进行同质化处理,主要包括图像重采样和灰度离散化。重采样是为了使所有检查都具有相同大小的体素。灰度离散化是指根据像素的灰度进行聚类,以方便纹理特征的计算。

(4) 分割后提取ROI的影像组学特征。图像特征包括一阶、二阶和高阶特征。图像特征提取可使用Python专用库、Matlab<sup>[8, 10-11]</sup>、Image J软件<sup>[12]</sup>、自编软件或专用的软件(如TexRAD<sup>[5]</sup>、MAZDA<sup>[7]</sup>、MISSTA<sup>[4]</sup>、FireVoxel、Scout Liver、IBEX软件、MedCalc及GE AWS高级可视化软件包等)。

(5) 数据特征选择。在大量提取的特征中,对于给定任务必须选择最有价值的特征。在胰腺肿瘤研究领域,通过单因素分析可获得特征数据筛选<sup>[4-5, 12]</sup>,RMR<sup>[6]</sup>、RELIEF和LASSO<sup>[8]</sup>也可作为另一种选择。另外一些研究<sup>[3, 7, 13]</sup>根据先前研究的结果或基于曲线下面积(area under curve, AUC)来选择数据。

(6) 建立预测模型。分类和预测是影像组学研

究的最终结果，目的是建立有效的预测模型。模型的预测性能应该在单独的数据集上进行测试，且最好使用外部验证集，以避免图像选择和图像采集偏差。然而迄今为止这种外部验证仅见于3项研究<sup>[6, 14, 19]</sup>中，这限制了许多研究结果的普适性。

### 3 胰腺神经内分泌肿瘤分级的影像组学进展

许多研究<sup>[3-5, 17-18]</sup>指出，CT和MRI可以有效地展示肿瘤内部侵袭性的影像学特征，但与传统的影像学相比，影像组学特征能更精确地区分肿瘤分级<sup>[6]</sup>。

#### 3.1 基于CT数据的PNET分级的影像组学进展

Zhao等<sup>[19]</sup>基于CT的影像组学模型区分无功能PNET G1和G2，最终影像组学特征在训练组中AUC为0.968，在验证组中AUC为0.876<sup>[19]</sup>。Bian等<sup>[20]</sup>建立了一项基于CT影像组学的评分用于鉴别PNET G1和G2，这项评分基于102例患者的数据，得到的AUC为0.86，用于鉴别无功能PNET G1和G2。D'Onofrio等<sup>[7]</sup>评估了3D CT纹理分析用于预测PNET分级的能力，结果显示，峰度在G1、G2、G3间差异有统计学意义，熵在G1和G2组间以及G2和G3组间差异有统计学意义，峰度对于诊断G3呈现最佳的AUC（0.924），并取得了82%的灵敏度和85%的特异度<sup>[7]</sup>。Azoulay等<sup>[2]</sup>在研究中利用CT纹理分析对比了PNET G3（14例）与PNEC（23例），研究结果显示，PNEC相比PNET G3在CT门静脉期具有较高的熵值。Choi等<sup>[4]</sup>在66例PNET患者中将CT传统图像与CT纹理特征进行了比较，用于预测PNET的分级，证实三维动脉期的低肿瘤球度、高偏度以及二维门静脉期的低峰度都是用以预测G2/G3的重要因子；研究表明纹理分析的诊断表现明显优于传统CT。同样，Canellas等<sup>[5]</sup>在一项对101例患者的研究中发现，熵是唯一对于PNET G2/G3和G1有较好的预测和鉴别价值的特征，准确度为65%。Guo等<sup>[3]</sup>也发现较高的熵值与高级别肿瘤有较显著的联系，该研究发现熵是区分PNET G1/G2和G3最敏感的单因素。以上研究<sup>[2-5, 7, 19-20]</sup>表明，影像组学中的纹理特征对于PNET分级的预测明显优于传统影像学特

征，并且熵是在预测PNET分级中较为一致、显著的纹理特征，在区分PNET分级时具有较高的灵敏度和特异度。

Liang等<sup>[8]</sup>对137例入组患者结合影像组学特征和临床分期建立了预测模型用于鉴别PNET G1和G2/G3，结果显示，在训练组中AUC为0.870，而验证组中AUC为0.862。Gu等<sup>[6]</sup>使用138例患者的CT数据建立了基于影像组学的列线图用于预测PNET的G1和G2/G3，该研究对几种预测模型进行了测试，使用包括肿瘤边缘、动脉期和门静脉期CT纹理特征的混合模型获得了最佳预测性能。Canellas等<sup>[5]</sup>在其研究中建立了联合熵和传统CT特征的预测模型，并得到了高达79%的准确度，可用于鉴别PNET G1和G2/G3。同样，Guo等<sup>[3]</sup>建立了联合CT纹理参数和传统图像特征的混合预测模型用于鉴别PNET G3和G1/G2，灵敏度达91.6%且特异度高达87.5%，但该研究中缺少验证集。以上研究表明，同时将纹理特征和传统CT特征、临床数据相结合的预测模型对于PNET分级的预测效能更优，并且使用验证集进行的研究结果更为可靠，更具有适用性。

#### 3.2 基于MRI数据的PNET分级的影像组学进展

部分研究<sup>[14, 21]</sup>使用MRI数据进行纹理分析，研究其预测PNET分级的能力。Pereira等<sup>[21]</sup>利用弥散加权成像（diffusion-weighted imaging, DWI）序列分析了22例患者表观弥散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）对于PNET分级的能力。该研究发现，相比于PNET G2和G3，ADC值在G1中呈现了较高的数值<sup>[21]</sup>，另外研究者发现，峰度和偏度值随着肿瘤分级的增加而增加，其中G2和G3的偏度值高于G1，但是G1和G2之间以及G2和G3之间差异无统计学意义，这也可能是因为样本量较小，后续需要在大样本研究中进一步评估。Bian等<sup>[14]</sup>使用平扫MRI将影像组学应用于139例无功能PNET，并建立分析模型来预测肿瘤分级（用于预测G1和G2/G3），结果显示，训练队列（97例）的AUC为0.851，验证队列（42例）的AUC为0.736。在另一项研究<sup>[15]</sup>中，同一组研

究人员在同一任务中研究了增强MRI对于PNET的评估能力, 包括157例无功能PNET患者, 在该研究中建立了3个模型, 其中最佳的一个预测模型用于区分无功能PNET G1和G2, AUC为0.775<sup>[15]</sup>。Guo等<sup>[9]</sup>评估了3 T MRI表现和纹理参数对预测PNET组织病理学分级的作用, 该研究对77例PNET患者的T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)和DWI图像进行纹理分析, 结果显示3个基于T2WI的纹理特征以及5个基于DWI的纹理特征在肿瘤分级中差异有统计学意义。相较于PNET基于CT数据进行的影像组学分析研究, 基于MRI数据的研究相对较少, 且大多集中于DWI和T2WI序列, 并且研究样本量相对较小, 这既是机遇又是挑战, 是未来针对PNET影像组学分析研究需要关注的领域之一。

#### 4 PNEN与其他胰腺肿瘤鉴别诊断的影像组学进展

研究<sup>[22]</sup>发现, PNEC相较于胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)在增强CT门静脉期中具有更高的均匀性和更低的熵, 然而在该研究中, 定性成像特征如肿瘤边缘(在PNEC中更明确)和远端实质萎缩(在PDAC中更明确)在两种肿瘤的分化方面优于影像组学。尽管如此, 影像组学中纹理参数在提高诊断准确度方面发挥了重要作用。

在CT动脉期表现出低血供的PNEN被称为非典型性PNEN, 影像组学在区分这些肿瘤与PDAC方面有重要作用<sup>[23]</sup>。研究<sup>[23]</sup>发现, PDAC比非典型PNEN具有更高的偏度, 而在动态增强CT纹理分析中, PDAC的均值、中位数, 以及第5、第10和第25百分位直方图参数通常低于非典型PNEN, 反映PDAC中囊性变和坏死更明显。在另一项研究<sup>[24]</sup>中, 研究者发现影像组学与传统影像学特征相结合的综合模型对于两种肿瘤的鉴别是最可靠的。

此外, MRI影像组学也显示PDAC与PNEN在纹理参数方面存在显著差异<sup>[25]</sup>, 与PNEN相比, PDAC在ADC上表现出更高的峰度和偏度。另外MRI影像组学研究也发现一些特征有助于区分非功能性PNEN和胰腺实性假乳头状瘤, 这些

肿瘤有时可能有相似的影像学表现, 特别是当它们较小时<sup>[26]</sup>。目前, 针对PNEN与胰腺其他肿瘤鉴别诊断的研究较少, 这也是未来关于胰腺肿瘤影像组学研究中需要投入更多关注的领域之一。

#### 5 小结

许多研究<sup>[2-7, 9, 11, 13-26]</sup>强调了影像组学在胰腺肿瘤领域(尤其是本文重点关注的PNEN)的应用, 如肿瘤分级、鉴别诊断、复发风险和生存期预测等。尽管如此, 影像组学仍然存在局限性, 包括分割耗时和对于CT或MRI扫描特定的限制要求, 因此影像组学仍是一项研究性技术。未来, 新的自动快速分割工具应该有助于减少图像分割所需的时间。然而在CT和MRI检查中如何选择最有效的成像数据、CT的成像阶段和MRI的特定序列等问题仍然没有得到解决。有限的研究<sup>[3, 5-6, 8]</sup>表明, 将生物学特征、临床特征与影像组学特征相结合的综合模型在预测肿瘤类型、分级、治疗反应和预后方面具有更高的效能, 值得进一步研究。与此同时, 有关PNET与PNEC之间鉴别诊断的影像组学研究也相对较少, 这可能是由于PNEC临床病例相对较少所致, 也是未来研究方向之一。影像组学是一种高通量数据挖掘方法学, 在深度学习算法的帮助下可以开发出多种潜在应用, 影像组学在胰腺肿瘤诊断中具有广阔的应用前景。

#### [参 考 文 献]

- [1] GILL A, KLIMSTRA D, LAM A, et al. WHO classification of tumors: digestive system tumours [M]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2019.
- [2] AZOULAY A, CROS J, VULLIERMEM P, et al. Morphological imaging and CT histogram analysis to differentiate pancreatic neuroendocrine tumor grade 3 from neuroendocrine carcinoma [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2020, 101(12): 821-830.
- [3] GUO C G, ZHUGE X L, WANG Z Q, et al. Textural analysis on contrast-enhanced CT in pancreatic neuroendocrine neoplasms: association with WHO grade [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(2): 576-585.
- [4] CHOIT W, KIM J H, YU M H, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis [J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(4):

- 383–392.
- [ 5 ] CANELLAS R, BURKK S, 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.
- [ 6 ] GU D S, HU Y B, 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.
- [ 7 ] D'ONOFRIO M, CIARAVINO V, CARDOBI N, et al. CT enhancement and 3D texture analysis of pancreatic neuroendocrine neoplasms [ J ] . *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2176.
- [ 8 ] LIANG W J, YANG P F, HUANG R, et al. A combined nomogram model to preoperatively predict histologic grade in pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 584–594.
- [ 9 ] GUO C G, REN S, CHEN X, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using magnetic resonance imaging findings and texture analysis with 3-T magnetic resonance [ J ] . *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1933–1944.
- [ 10 ] DE ROBERTIS R, MARIS B, CARDOBI N, et al. Can histogram analysis of MR images predict aggressiveness in pancreatic neuroendocrine tumors? [ J ] . *Eur Radiol*, 2018, 28(6): 2582–2591.
- [ 11 ] LIN X B, XU L, WU A Q, et al. Differentiation of intrapancreatic accessory spleen from small hypervascular neuroendocrine tumor of the pancreas: textural analysis on contrast-enhanced computed tomography [ J ] . *Acta Radiol*, 2019, 60(5): 553–560.
- [ 12 ] VAN DER POL C B, 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 N Y*, 2019, 44(3): 992–999.
- [ 13 ] LI X D, ZHU H, QIAN X H, 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.
- [ 14 ] BIAN Y, ZHAO Z R, 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.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] LARUE R T H M, VAN TIMMERENJ E, DE JONGE E C, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study [ J ] . *Acta Oncol*, 2017, 56(11): 1544–1553.
- [ 17 ] KULALI F, SEMIZ-OYSU A, DEMIR M, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in predicting the grade of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *Diagn Interv Imaging*, 2018, 99(5): 301–309.
- [ 18 ] SALAHSHOUR F, MEHRABINEJADM M, ZARE DEHNAVI A, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): the predictive value of MDCT characteristics in the differentiation of histopathological grades [ J ] . *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(10): 3155–3162.
- [ 19 ] ZHAO Z R, 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.
- [ 20 ] 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 ] . *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(4): 852–863.
- [ 21 ] PEREIRA J A, ROSADO E, BALI M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: correlation between histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps and tumor grade [ J ] . *Abdom Imaging*, 2015, 40(8): 3122–3128.
- [ 22 ] GUO C G, ZHUGE X L, WANG Q D, et al. The differentiation of pancreatic neuroendocrine carcinoma from pancreatic ductal adenocarcinoma: the values of CT imaging features and texture analysis [ J ] . *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 37.
- [ 23 ] LI J L, LU J Y, LIANG P, et al. Differentiation of atypical pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinomas: using whole-tumor CT texture analysis as quantitative biomarkers [ J ] . *Cancer Med*, 2018, 7(10): 4924–4931.
- [ 24 ] HE M, LIU Z Y, LIN Y S, et al. Differentiation of atypical non-functional pancreatic neuroendocrine tumor and pancreatic ductal adenocarcinoma using CT based radiomics [ J ] . *Eur J Radiol*, 2019, 117: 102–111.
- [ 25 ] LI X D, ZHU H, QIAN X H, 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.
- [ 26 ] OHARA Y, ODA T, HASHIMOTO S, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor and solid-pseudopapillary neoplasm: key immunohistochemical profiles for differential diagnosis [ J ] . *World J Gastroenterol*, 2016, 22(38): 8596–8604.

(收稿日期: 2022-03-16 修回日期: 2022-04-11)