

На правах рукописи

Амосова Елена Леонидовна

**Лучевая семиотика нейроэндокринных опухолей
поджелудочной железы различной степени
злокачественности и её патоморфологическое обоснование**

14.01.13 –лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор

Кармазановский Григорий Григорьевич

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Калинин Дмитрий Валерьевич

Официальные оппоненты:

Сташук Галина Александровна – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», рентгенологическое отделение, заведующая отделением; факультет усовершенствования врачей, кафедра лучевой диагностики, профессор кафедры;

Юдин Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, медико-биологический факультет, кафедра лучевой диагностики и терапии, заведующий кафедрой;

Ведущая организация:

ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Кондрашин Сергей Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы. На их долю приходится 2–5 % от числа образований поджелудочной железы. НЭО поджелудочной железы подразделяются на функционирующие (ассоциированные с клиническими синдромами, вызванными аномальной продукцией гормонов) и нефункционирующие новообразования. Необходимость в точной и своевременной диагностике НЭО обусловлена высоким риском их метастазирования и инвазии в соседние сосуды и органы. Согласно классификации ВОЗ от 2017 на основании количества митозов в клетках опухоли и индексе пролиферации Ki-67 выделено три степени злокачественности (Grade) НЭО: Grade 1, Grade 2 и Grade 3. Чем выше степень злокачественности, тем хуже прогноз течения заболевания и ниже ожидаемая продолжительность жизни. Методом выбора при диагностике НЭО поджелудочной железы является МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием.

Выбор оптимальной тактики лечения зависит от локализации опухоли и степени ее злокачественности. Согласно рекомендациям Европейского общества по нейроэндокринным опухолям, в случае низкой степени злокачественности (Grade1) возможно проведение органосохраняющей операции- энуклеации опухоли без выполнения лимфодиссекции. Соответственно, для выбора данной хирургической тактики необходимо иметь информацию о степени злокачественности опухоли на дооперационном этапе. Учитывая высокую гетерогенность структуры опухоли, при помощи пункционной биопсии не всегда возможно достоверно определить степень ее злокачественности. Таким образом, неинвазивная предоперационная оценка степени злокачественности опухоли с помощью МСКТ может стать важным уточняющим методом в определении прогноза и выборе наиболее подходящей для конкретного пациента тактики лечения, что позволит расширить спектр показаний для проведения органосохраняющих, в том числе роботассистированных операций.

Ряд научных работ основан на изучении связи между лучевой семиотикой и степенью злокачественности опухоли. R. Bettini и соавт. (2011 г.) в исследовании результатов лечения 177 пациентов с нефункционирующими НЭО выявили, что размер более 20 мм является независимым предиктором злокачественности опухоли. Схожие результаты были получены также K. Takumi и соавт. (2015 г.): размер опухоли более 20 мм был ассоциирован с Grade 2 и 3.

Также изучалась связь характеристик контрастного усиления опухоли и степени ее злокачественности. НЭО поджелудочной железы являются преимущественно гиперваскулярными образованиями, так как возникают они из островковых клеток поджелудочной железы, которые сами по себе имеют богатое кровоснабжение. G.d'Assignies и соавт. (2009 г.) выявили, что НЭО с индексом пролиферации Ki-67 менее 2% (Grade 1) имеют значительно большее значение плотности мелких сосудов на единицу площади и более выраженное накопление контрастного препарата при проведении КТ-перфузии, по сравнению с образованиями с индексом Ki-67 более 2% (Grade 2 и 3). Они предположили, что по мере прогрессии онкологического процесса и повышения степени злокачественности НЭО понижается количество мелких сосудов в структуре опухоли и, соответственно, понижается интенсивность накопления контрастного препарата.

Подробных данных о дифференциальной диагностике НЭО по степени злокачественности по данным МСКТ в отечественной и в зарубежной литературе не обнаружено, что обусловило необходимость комплексного и углубленного изучения возможностей МСКТ в диагностике данной патологии. Отдельного изучения требует патоморфологическое обоснование особенностей контрастирования некоторых нейроэндокринных опухолей.

Нефункционирующие НЭО чаще имеют более высокую степень злокачественности (Grade 2, Grade 3) и нетипичные для нейроэндокринных опухолей МСКТ-признаки, такие как нечеткий контур, гиподенсность в артериальную и венозную фазы, расширение главного панкреатического протока и инвазия в окружающие сосуды. В случае негиперваскулярных и нефункционирующих нейроэндокринных опухолей необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими образованиями поджелудочной железы, в частности- с протоковой аденокарциномой. Дифференциальная диагностика между этими двумя заболеваниями крайне важна, ввиду того что тактика лечения пациентов с протоковыми аденокарциномами и нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы значительно отличается.

До настоящего времени не проводилось подробное изучение МСКТ – критериев дифференциальной диагностики негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей и протоковых аденокарцином поджелудочной железы. Прицельного изучения требует оценка дифференциально-диагностических возможностей внутривенного болюсного контрастного усиления.

Цель исследования

Оценить возможности МСКТ с внутривенным болюсным контрастным усилением в определении степени злокачественности НЭО поджелудочной железы в соответствии с

критериями ВОЗ (2017), а также в дифференциальной диагностике негиперваскулярных НЭО с протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы.

Задачи исследования

1. Определить возможности МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием в диагностике НЭО поджелудочной железы различной степени злокачественности и выявить наиболее информативные фазы.

2. Выявить наиболее информативные МСКТ-признаки для дифференциальной диагностики НЭО поджелудочной железы различной степени злокачественности на дооперационном этапе.

3. Изучить закономерность между степенью васкуляризации НЭО по данным патоморфологического исследования и параметрами накопления контрастного препарата.

4. Выявить наиболее информативные МСКТ-признаки для дифференциальной диагностики негиперваскулярных НЭО поджелудочной железы и протоковых аденокарцином поджелудочной железы.

Научная новизна

Впервые изучена корреляция между степенью васкуляризации нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по данным патоморфологического исследования и степенью накопления контрастного препарата по данным МСКТ с внутривенным контрастированием.

Рассчитана чувствительность, специфичность и общая точность для каждого из МСКТ-признаков и их совокупности в дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы различной степени злокачественности.

Впервые выявлены наиболее значимые МСКТ критерии дифференциальной диагностики негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и протоковых аденокарцином поджелудочной железы.

Выявлена оптимальная последовательность изучения МСКТ-критериев опухолей поджелудочной железы при анализе компьютерно-томографических изображений в различные фазы болюсного контрастного усиления, сформулированная в виде практического алгоритма.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлены наиболее значимые МСКТ признаки нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, а также их роль в предоперационной диагностике степени злокачественности опухоли.

Проведена оценка значимости фаз болюсного контрастного усиления при МСКТ в определении степени злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы различной степени злокачественности на основании данных МСКТ с внутривенным контрастированием.

Выявлены наиболее информативные МСКТ-признаки позволяющие проводить дифференциальную диагностику между негиперваскулярными НЭО поджелудочной железы и протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием позволяет проводить дифференциальную диагностику нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы с различной степенью злокачественности на дооперационном этапе. Наиболее точными МСКТ-признаками, позволяющими дифференцировать НЭО поджелудочной железы с более высокой степенью злокачественности (Grade 2, 3) от НЭО с низкой степенью злокачественности (Grade 1) являются: размеры опухоли более 2 см, изо- или гиподенсность по отношению к окружающей паренхиме поджелудочной железы в артериальную фазу контрастного усиления, пик контрастирования наблюдаемый в венозную фазу.

2. Интенсивность накопления контрастного препарата тканью нейроэндокринной опухоли обратно пропорциональна степени злокачественности, что обусловлено более высокой степенью васкуляризации опухоли (определяемой при помощи иммуногистохимического исследования) у образований с Grade 1 степенью злокачественности, чем у образований Grade 2 и Grade 3.

3. Наиболее точными МСКТ-признаками, позволяющими дифференцировать протоковую аденокарциному поджелудочной железы от негиперваскулярной нейроэндокринной опухоли являются: расширение ГПП, сосудистая инвазия и инфильтрация парапанкреатической жировой клетчатки, нечеткие контуры образования, отсутствие кальцинатов и кистозного компонента опухоли, относительное накопление контрастного препарата в венозную фазу (k) менее 0.9, гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы контрастирования или пик контрастирования наблюдаемый в отсроченную фазу.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенные диагностические критерии и алгоритм дифференциальной диагностики опухолей поджелудочной по данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием внедрены в диагностический процесс в отделе лучевых методов диагностики и

лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в разработке задач исследования, сборе данных и их систематизации, анализе полученных МСКТ-исследований. Автор самостоятельно проанализировала и обработала полученные данные с использованием статистических программ, обобщила полученные результаты и сформулировала выводы.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях: на всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2015 г. Москва, на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2016, 2017 гг. Москва, на заседании секции абдоминальной радиологии региональной общественной организации «Общество рентгенологов, радиологов и специалистов ультразвуковой диагностики города Москвы» г. Москва в 2015, 2016 гг., на Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), г. Вена, Австрия в 2016, 2018, 2019 гг.

Апробация работы состоялась на научной конференции кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 19 декабря 2018 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По тематике, методу исследования (мультиспиральная компьютерная томография), предложенным новым научным положениям представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 работ в центральной печати и сборниках научных конференций. Из них 3 статьи - в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК, 2 статьи в журналах, входящих в перечень Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 38 отечественных и 116 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 20 рисунками и 16 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 154 пациента, которые проходили МСКТ органов брюшной полости на амбулаторном или стационарном этапах в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в период с сентября 2011 г. по июнь 2018 г. Среди них - 74 пациента с НЭО поджелудочной железы и 80 пациентов с протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы. Верификация образований осуществлялась на основе патоморфологического исследования (анализ хирургически удалённого материала). Методом ретро- и проспективного анализа изучены истории болезни пациентов, амбулаторные карты, проведенные МСКТ-исследования органов брюшной полости, результаты патоморфологического исследования.

Критериями включения в исследование были: 1. Наличие данных МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, проведенного более чем за 2 месяца до оперативного вмешательства; 2. Наличие как минимум трех фаз контрастного усиления (нативной, артериальной и венозной) в проведенном МСКТ-исследовании органов брюшной полости; 3. Верифицированный на основании гистологических критериев и иммунофенотипа опухоли диагноз опухоли поджелудочной железы. Критериями исключения являлись: 1. Невозможность верифицировать образование; 2. невозможность оценки изображений из-за неудовлетворительного качества; 3. наличие низкодифференцированной нейроэндокринной неоплазии (панкреатический нейроэндокринный рак) по классификации ВОЗ 2017 г.

МСКТ проводили с использованием стандартного протокола для исследования органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на мультidetекторных компьютерных томографах: Philips Brilliance CT 64 и Philips Brilliance iCT 256 (Philips Medical System (Cleveland)). После нативного сканирования выполняли исследование с внутривенным болюсным введением неионных контрастных веществ с высокой концентрацией йода (370 и 400 мг I/мл) с помощью двухголовчатого автоматического инъектора. Объем вводимого контрастного вещества рассчитывали исходя из массы тела пациента (1,5 мл/кг). Болюс контрастного препарата сопровождался «преследователем болюса» – физиологическим раствором в объеме 40–50 мл. Для получения артериальной, венозной и отсроченной фаз сканирования начинали исследования на 10-й, 38-й 180-й секундах после достижения порогового уровня плотности в просвете аорты (120–150 ед. Н).

Морфологическое исследование операционного материала

Выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала. Исследования проводились сотрудниками отдела патологической анатомии Института хирургии им. А.В. Вишневского. Степень злокачественности НЭО определяли в соответствии с критериями ВОЗ 2017 на основании величины индекса пролиферации Ki-67 и митотического индекса в 10 репрезентативных полях зрения: grade 1 – Ki-67 \leq 3%, митотический индекс <2 , grade 2 – Ki-67 $>$ 3–20%, митотический индекс 2–20, grade 3 – Ki-67 $>$ 20%, митотический индекс >20).

Выявление кровеносных сосудов на гистологических препаратах нейроэндокринной опухоли проводили иммуногистохимическим методом при помощи моноклональных мышинных антител к CD34 (клон QVEnd/10) и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience. Морфометрический анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов проводили при помощи системы анализа изображения ImageJ (NIH). Определяли площадь кровеносных сосудов, а также их количество в поле зрения. Морфометрию артерий на иммуногистохимических препаратах проводили методом «горячей точки», то есть в местах максимального числа окрашенных сосудов. Была вычислена суммарная площадь просвета ветвей артерий на единицу поля зрения ткани новообразования. На основании полученных морфометрических параметров рассчитывали степень (%) васкуляризации ткани- MVD (microvascular density), которая рассчитывалась как относительная доля площади кровеносных сосудов в поле зрения.

Анализ полученных МСКТ- исследований

Был проведен качественный и количественный анализ полученных МСКТ- изображений. Описывали локализацию патологического очага в ткани поджелудочной железы, наличие в структуре образования кальцинатов и очагов некроза, инвазию в парапанкреатическую жировую клетчатку и окружающие, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Описывали контуры образования: четкие или нечеткие. По своей структуре все очаги были разделены на 2 группы: солидные и солидно-кистозные. Отмечали расширение главного панкреатического протока (более 3 мм). Образования разделяли по характеру накопления контрастного препарата солидным компонентом на гомогенные и негомогенные (в структуре которых имелись участки менее выраженного накопления контрастного препарата). Размеры опухоли измеряли по наибольшему диаметру.

Проводили сравнение параметров накопления контрастного препарата между опухолью и тканью поджелудочной железы. Для этого на одном и том же уровне сканирования во все фазы контрастного усиления измеряли плотность в ед.Н в очаге и прилежащей ткани поджелудочной

железы (ROI не менее 1 см²). Измерения проводили только в участках опухоли с сохраненным солидным компонентом, при этом исключались зоны с кистозной трансформацией, кальцинаты и кровеносные сосуды.

Для каждого случая во всех фазах исследования была рассчитана разница плотностей - градиент (Δ) между тканью опухоли и паренхимой поджелудочной железы. Расчет производился по формуле: $\Delta = X_t - X_p$, где X_t – плотность опухоли в ед.Н, X_p – плотность паренхимы поджелудочной железы в ед.Н. Также измерялось отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы в различные фазы контрастирования, которое рассчитывалось по формуле: $k = X_t/X_p$, где X_t – плотность опухоли в ед.Н, X_p – плотность прилежащей паренхимы поджелудочной железы в ед.Н.

Определялся паттерн контрастного усиления образования в поджелудочной железе (табл. 1).

Таблица 1 – Паттерны контрастного усиления образований поджелудочной железы

<i>Паттерн КУ</i>	<i>Пик контрастирования по фазам исследования</i>
Тип I	Пик контрастного усиления в артериальную фазу
Тип II	Пик контрастного усиления в венозную фазу
Тип III	Гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы
Тип IV	Пик контрастирования в отсроченную фазу исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка корреляции между МСКТ-признаками и степенью злокачественности НЭО

По степени злокачественности опухоли пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа: G1 степень злокачественности – 39 пациентов; 2-я группа: G2 степень злокачественности – 30 пациентов и 3-я группа: G3 степень злокачественности -5 пациентов. Статистически доказанных различий по полу и возрасту, а также локализации опухоли в поджелудочной железе между группами пациентов выявлено не было. Среды выявленных опухолей 33 были функционирующими и 41 – нефункционирующая. Среди функционирующих опухолей встречались инсулиномы (28/33, 84,85%), гастриномы (4/33, 12,12%), соматостатинома (1/33, 3,03%). Опухоли более высокой степени злокачественности (Grade 2, 3) более часто, по сравнению с опухолями Grade 1, были нефункционирующими.

Всего было проанализировано 74 МСКТ-исследований пациентов с НЭО поджелудочной железы. Результаты анализа представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2 - Сравнение МСКТ-признаков НЭО Grade 1, Grade 2 и Grade 3 во все фазы исследования

МСКТ-признаки	G1 (n=39)	G2 (n=30)	G3 (n=5)	p*
Размер, мм	18,2 ± 4,7**	25,2 ± 17,3 **	29,8 ± 10,5**	p=0.002
Контурь:				
четкие	33	19	1	p>0,05
нечеткие	6	11	4	
Структура:				
солидная	30	25	2	p>0,05
кистозно-солидные	9	5	3	
Наличие в структуре кальцинатов:				
есть	2	4	1	p>0,05
нет	37	26	4	
Накопление контрастного препарата:				
гомогенное	25	21	2	p>0,05
негомогенное	14	9	3	
Расширение ГПП:				
расширен >3 мм	0	3	4	p>0,05
не расширен	39	27	1	
Инвазия в сосуды:				
есть	0	4	4	p<0,05
нет	39	26	1	
Инвазия в окружающую жировую клетчатку				
есть	0	4	5	p<0,05
нет	39	26	0	
Метастазы в печень:				
есть	0	2	3	p>0,05
нет	39	28	2	

*p - здесь и далее- расчет статистической достоверности различия между группами

** здесь и далее приведены средние значения ± стандартное отклонение

Было выявлено, что для НЭО с G1 степенью злокачественности характерно более выраженное накопление контрастного препарата, плотность в артериальную фазу была значительно выше, чем у образований с более высокой степенью злокачественности. В венозную и отсроченную фазу разница между плотностями образований с различной степени злокачественности не была статистически достоверна.

Таблица 3- Параметры накопления контрастного препарата тканью опухоли в зависимости от степени злокачественности.

<i>МСКТ-признаки</i>	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>	<i>p</i>
Плотность опухоли (ед.Н.)				
Нативная фаза	40 ± 5,2	41 ± 3,7	37 ± 6,1	p> 0.05
Артериальная фаза	157.0 ± 45,0	104.2 ± 39,4	70.5 ± 27,8	p=0.004
Венозная фаза	117,9 ± 26,2	108,3 ± 23,0	68 ± 21,4	p> 0.05
Отсроченная фаза	78,5 ± 18,5	71,4 ± 15,6	65 ± 16,0	p> 0.05
k (отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы)				
Нативная фаза	1,01 ± 0,14	1,03 ± 0,10	0,98 ± 0,18	p> 0.05
Артериальная фаза	1,53 ± 0,45	1,01 ± 0,33	0,86 ± 0,35	p=0.0003
Венозная фаза	1,24 ± 0,32	1,03 ± 0,13	0,80 ± 0,27	p=0.01
Отсроченная фаза	1,14 ± 0,27	1,06 ± 0,13	0,84 ± 0,22	p> 0.05
Паттерн контрастирования				
Тип 1	32	11	0	p=0.001
Тип 2	7	15	2	
Тип 3	0	3	1	
Тип 4	0	1	2	

Различие в отношении плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную и венозную фазы показало более выраженную статистическую достоверность, чем разница плотностей опухолей в ед.Н (рис 1).

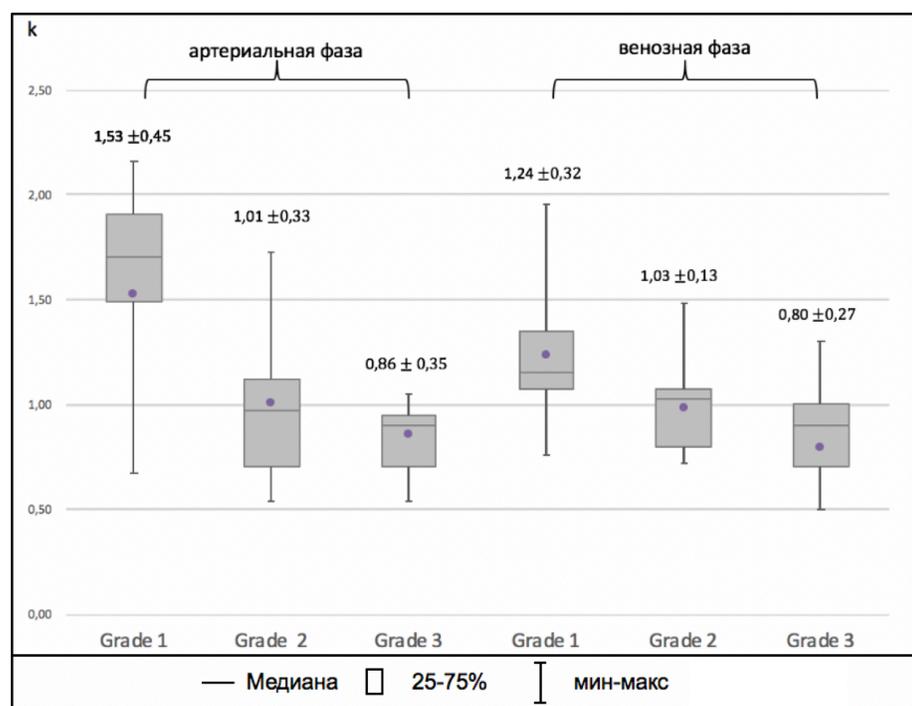


Рисунок 1 – Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (график «ящик с усами»).

Относительно паттерна контрастирования опухоли можно выделить следующие закономерности. Большинство образований Grade 1 степени злокачественности показывали интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу контрастирования с последующим быстрым его «вымыванием» - тип I (32/39, 82,05%), при этом большинство образований Grade 2 степени злокачественности характеризовались пиком контрастирования, наблюдаемым в венозную фазу – тип II (15/30, 50%), $p=0.001$. Образования Grade 3 степени злокачественности характеризовались типом контрастного усиления II, а также III (гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы) и IV (Пик контрастирования в отсроченную фазу исследования). Практически все образования (4/5) из группы Grade 3 имели неровные нечеткие контуры, большие размеры ($37 \pm 6,1$ мм). Также они имели в структуре гиподенсные участки с неровными контурами (зоны некроза). В большинстве случаев отмечались также наличие метастазов в печень, инвазия в окружающие сосуды и окружающую парапанкреатическую клетчатку. Все G3 НЭО были гиподенсны в артериальную и/или венозную фазы.

Для определения наиболее чувствительных показателей степени злокачественности опухоли и определения их диагностически значимых отрезных критериев мы рассчитали площадь под ROC- кривой (AUC) для различных МСКТ-признаков. Были определены МСКТ- признаки, обладающие наибольшей чувствительностью в определении степени злокачественности НЭО (табл. 4).

Таблица 4 – МСКТ-признаки позволяющие определить степень злокачественности НЭО в корреляции с данными морфологического исследования.

Grade	Паттерн КУ				p	k		p	Размер		p
	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV		< 1.1	> 1.1		< 2 cm	> 2 cm	
G 1 (n=39)	32	7	0	0	0.001	10	29	0.002	30	9	0.002
G 2 (n= 30)	11	15	3	1		21	9		11	19	
G 3 (n= 5)	0	2	1	2		4	1		0	5	

Были рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ppv), прогностическая ценность отрицательного результата (npv) для каждого из выбранных МСКТ-признаков и различных их комбинаций как предикторов G2 и G3 степени злокачественности (табл. 5).

Наибольшую чувствительность, но при этом среднюю специфичность в предсказании Grade 2 и Grade 3 НЭО показала комбинация любых двух из перечисленных признаков. Комбинация всех

трех признаков показала наибольшую специфичность, но при этом наименьшую чувствительность. Наибольшую точность (82.0%) в предсказании Grade 2 и Grade 3 степени злокачественности показала комбинация любых двух из перечисленных признаков.

Таблица 5 – Диагностические возможности МСКТ с в/в контрастированием в определении степени злокачественности НЭО (определение Grade 2, 3 НЭО).

<i>МСКТ-критерий</i>	<i>чувствительность</i>	<i>специфичность</i>	<i>ppv</i>	<i>nrv</i>	<i>точность</i>
к арт. < 1.1	70.0	78.9	77.8	71.4	74.4
Размер > 2 см	65.0	84.2	81.3	69.6	74.4
Тип II и III контрастирования	70.0	89.5	87.5	73.9	79.5
Комбинация любых двух признаков	75.0	89.4	88.2	77.2	82.0
Комбинация всех трех признаков	45.0	94.7	90.0	62.0	69.2

3.2. Сравнение характеристики контрастного усиления опухоли по данным МСКТ и степени васкуляризации опухоли данным морфологического исследования

На основании полученных значений площадей поперечного сечения артерий в морфологических препаратах опухоли (при помощи эндотелиального маркера CD-34) нами была рассчитана общая площадь сосудистого русла, так называемая «плотность микрососудов» опухоли (microvascular density -MVD) или степень ее васкуляризации (рис. 2).

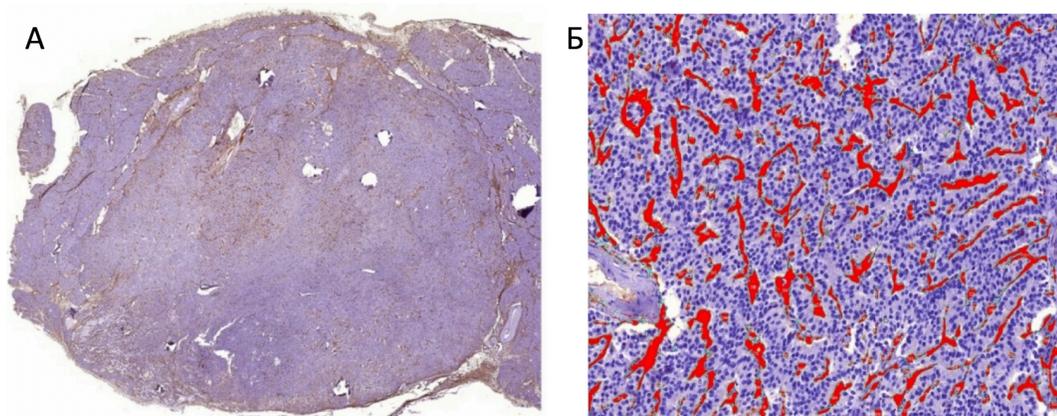


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с небольшим участком ткани поджелудочной железы по краю. Экспрессия CD34 в эндотелии сосудов. Увеличение x2 (А); Увеличение x200. Изображение после обработки в программе ImageJ. Программой выделены срезы сосудов. В последующем производится автоматическое суммирование площади, занимаемой отмеченными сосудами (Б).

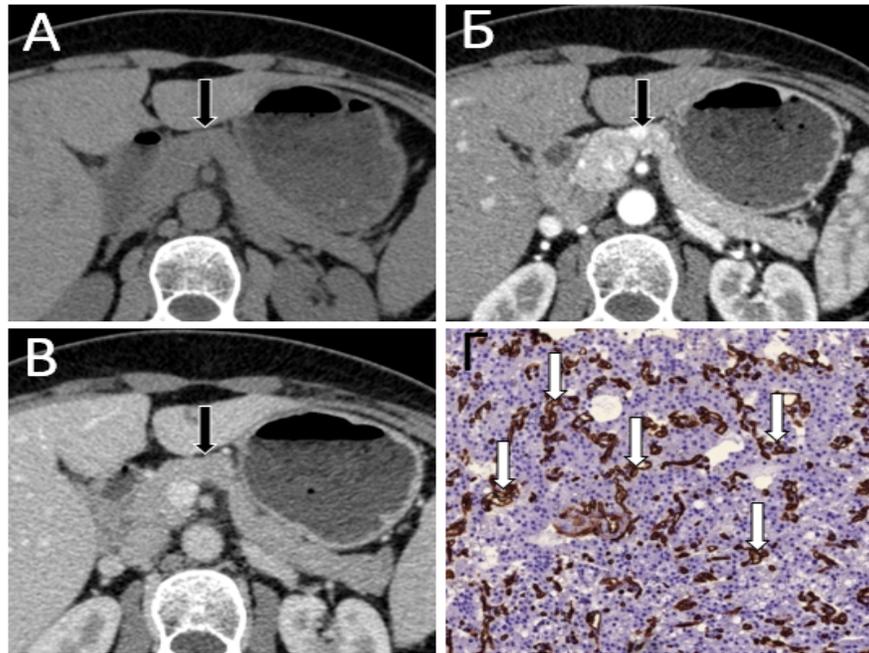


Рисунок 4 –НЭО ПЖ Grade 1. МСКТ-изображения полученные в нативную (А), артериальную (Б) и венозную (В) фазы КУ. В перешейке ПЖ визуализируется образование (черная стрелка) малых размеров с чёткими контурами, интенсивно накапливающее контрастный препарат, максимально в артериальную фазу контрастного усиления. Г - ИГХ, экспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли, увеличение x200 (белая стрелка). MVD=8,8 %

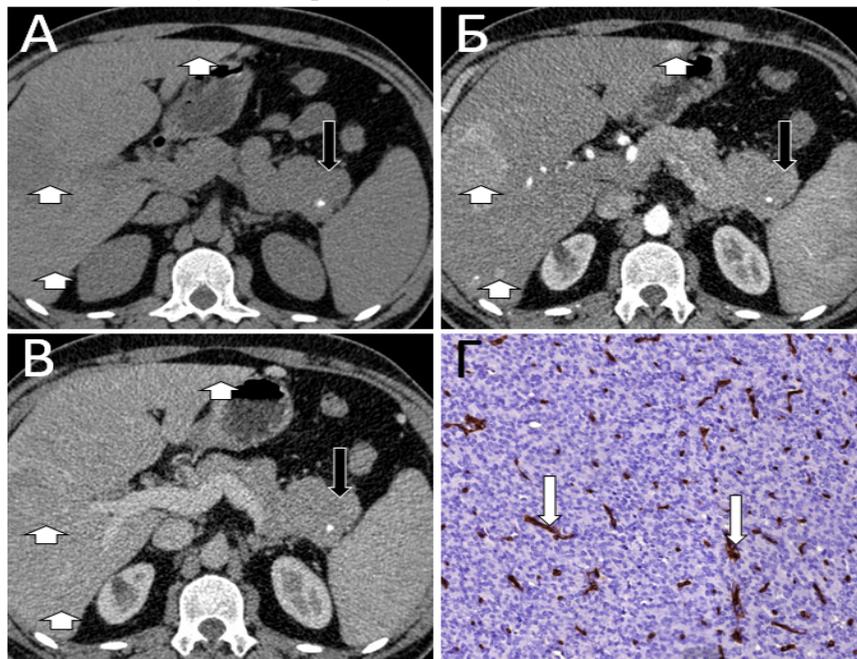


Рисунок 5 – НЭО ПЖ Grade 3. МСКТ-изображения полученные в нативную (А), артериальную (Б) и венозную (В) фазы КУ. В хвосте ПЖ визуализируется гиповаскулярное образование с нечёткими неровными контурами, с кальцинатом в структуре (черная стрелка). В паренхиме печени определяются гиперваскулярные метастазы НЭО (короткая стрелка). Г- ИГХ, экспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли, увеличение x200 (белая стрелка). MVD=2,0 %

Оценка возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике негиперваскулярных нэо и протоковых аденокарцином поджелудочной железы

На основании характера контрастного усиления опухоли все НЭО были разделены на две группы: гиперваскулярные НЭО - образования, плотность которых выше чем плотность прилежащей паренхимы поджелудочной железы более чем на 10 ед.Н. (43/74, 58%) и гиповаскулярные НЭО - образования, плотность которых равнялась или была ниже плотности окружающей паренхимы поджелудочной железы (31/74, 42%). В группу сравнения входили пациенты с протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы (n=80). Статистически доказанных различий по полу и возрасту, а также локализации опухоли в поджелудочной железе между группами пациентов выявлено не было.

Большинство гиперваскулярных опухолей имели степени злокачественности Grade 1 (32/43, 74%), в то время как большинство негиперваскулярных НЭО имели степень злокачественности Grade 2 и Grade 3, $p < 0.001$. Среднее значение степени васкуляризации опухоли (MVD) было значительно ниже в негиперваскулярных НЭО ($4.7 \% \pm 2.1$) чем в гиперваскулярных ($8.4 \% \pm 2.9$), $p < 0.01$. Частота встречаемости метастазов в региональные лимфатические узлы, а также индекс Ki-67 в ткани опухоли были статистически достоверно выше в негиперваскулярных НЭО ($p = 0.013$ и $p < 0.01$ соответственно). Однако не было статистически достоверной разницы между группами в наличии метастазов в печень.

Негиперваскулярные опухоли чаще были нефункционирующими и не имели специфической клинической симптоматики (в 58 % случаев), в то время как гиперваскулярные НЭО чаще были функционирующими (в 67% случаев) $p = 0.029$.

Результаты сравнения МСКТ-признаков гиперваскулярных, негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы представлены в табл. 6. Результаты анализа параметров накопления контрастного препарата тканью опухоли представлены в табл. 7. Выявлено, что для негиперваскулярных НЭО, по сравнению с протоковыми аденокарциномами, характерно более выраженное накопление контрастного препарата в венозную фазу. При сравнении значений относительного контрастного усиления опухолей (отношении плотности образования к плотности паренхимы поджелудочной железы) была выявлена статистически более значимая достоверность различия между группами (рис. 6). Большинство негиперваскулярных НЭО поджелудочной железы характеризовались пиком контрастирования, наблюдаемым в

артериальную фазу – тип I контрастного усиления (11/31, 35%) и в венозную фазу – тип II контрастного усиления (16/31, 52%) $p < 0.0001$.

Таблица 6 – Сравнение МСКТ-признаков гиперваскулярных НЭО, негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы во все фазы исследования

<i>МСКТ-признаки</i>	<i>Гиперваскулярные НЭО (n=43)</i>	<i>Негиперваскулярные НЭО (n=31)</i>	<i>Протоковая аденокарцинома (n=80)</i>	<i>p*</i>	<i>p**</i>
Размер (мм)	20,5 ± 15.7	24.8 ± 11.2	26,1 ± 8.8	0,238	0,794
<i>Контур опухоли</i>					
Четкий	38	18	20	0.002	0.001
Нечеткий	5	13	60		
<i>Наличие в структуре кальцинатов</i>					
Есть	3	4	0	0.390	0.001
Нет	40	27	80		
<i>Расширение панкреатического протока (>3 мм)</i>					
нет	42	25	3	0.108	<0.0001
есть	1	6	77		
<i>Структура опухоли</i>					
кистозно-солидная	9	8	2	0.622	0.0001
солидная	34	23	78		
<i>Накопление контрастного препарата</i>					
гомогенное	30	18	54	0.298	0.350
негомогенное	13	13	26		
<i>Инвазия в окружающую жировую клетчатку</i>					
нет	42	23	15	0.011	<0.0001
есть	1	8	65		
<i>Инвазия в сосуды</i>					
нет	42	24	38	0.024	0.011
есть	1	7	42		

p^* - достоверность различия между гиперваскулярными НЭО и негиперваскулярными НЭО;
 p^{**} - достоверность различия между негиперваскулярными НЭО и протоковыми аденокарциномами

Таблица 7 – Сравнение параметров контрастирования гиперваскулярных НЭО, негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы все фазы исследования

<i>МСКТ-признаки</i>	<i>Гиперваскулярные НЭО (n=43)</i>	<i>Негиперваскулярные НЭО (n=31)</i>	<i>Протоковая аденокарцинома (n=80)</i>	<i>p*</i>	<i>p**</i>
Плотность опухоли (ед.Н.)					
Нативная фаза	41 ± 4,2	40 ± 3,9	38 ± 3,5	> 0.05	p> 0.05
Артериальная фаза	160.0 ± 47,1	84.4 ± 35,4	50.1 ± 9,8	<0.001	p> 0.05
Венозная фаза	133,9 ± 23,1	90,3 ± 43,1	51,5 ± 7,4	<0.01	0.032
Отсроченная фаза	78,1 ± 13,5	70,4 ± 15,3	52,4 ± 6,0	> 0.05	p> 0.05
к (отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы)					
Нативная фаза	1,02 ± 0,12	1,0 ± 0,9	0,97 ± 0,13	> 0.05	p> 0.05
Артериальная фаза	1,61 ± 0.36	0,87 ± 0.19	0,7 ± 0.23	<0.001	p> 0.05
Венозная фаза	1,26 ± 0.30	1.02 ± 0.14	0.78 ± 0.20	0.0020	0.012
Отсроченная фаза	1,14 ± 0,23	1,01 ± 0,8	0,90 ± 0,18	> 0.05	p> 0.05
Паттерн контрастирования					
Тип 1	32	11	0	<0.001	<0.0001
Тип 2	8	16	17		
Тип 3	0	4	45		
Тип 4	0	3	18		

*p** - достоверность различия между гиперваскулярными НЭО и негиперваскулярными НЭО; *p*** - достоверность различия между негиперваскулярными НЭО и протоковыми аденокарциномами

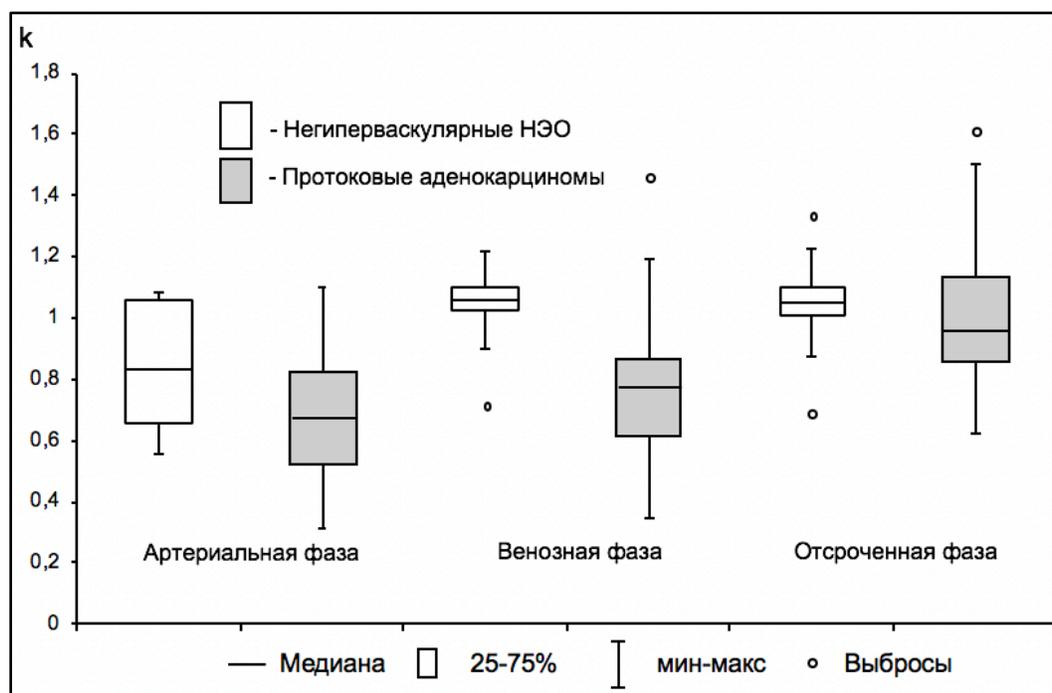


Рисунок 6 – Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную, венозную и отсроченные фазы контрастного усиления (график «ящик с усами»).

Таблица 8 – Диагностические возможности МСКТ с в/в контрастированием в дифференциальной диагностике негиперваскулярных НЭО от протоковых аденокарцином поджелудочной железы

МСКТ-критерий	чувствительность	специфичность	ppv	npv	точность
Отсутствие расширения ГПП	80,65%	96,61%	90,21%	92,80%	92,15%
Отсутствие инвазии сосудов	74,19%	52,54%	37,73%	84,01%	58,59%
Отсутствие инфильтрации парапанкреатической жировой клетчатки	71,88%	81,36%	60,66%	87,85%	79,36%
Наличие кистозного компонента в опухоли	25,81%	94,92%	66,29%	76,75%	75,61%
Отношения плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) более 0,9	75,00%	76,36%	48,00%	91,30%	76,06%
I или II типы контрастного усиления	74,19%	78,75%	57,50%	88,73%	77,48%

Для определения наиболее чувствительных МСКТ-признаков для дифференциальной диагностики между негиперваскулярными НЭО поджелудочной железы и протоковыми аденокарциномами, а также определения их диагностически значимых отрезных критериев мы

рассчитали площадь под ROC- кривой (AUC) для различных показателей. Таким образом были определены МСКТ- признаки, обладающие наибольшей чувствительностью в дифференциальной диагностике между негиперваскулярными НЭО и протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы (табл. 8).

ВЫВОДЫ

1. МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием является высокоинформативным методом лучевой диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Типичные признаки нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы с низкой степенью злокачественности (Grade 1) – это небольшие размеры (менее 2 см), однородное и интенсивное контрастное усиление опухоли, максимальная выраженность которого наблюдается в артериальную фазу контрастного усиления (тип I контрастного усиления). Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы с высокой степенью злокачественности (Grade 2, 3) чаще имеют нетипичные признаки, такие как крупные размеры (более 2 см), изо- или гиподенсность по отношению к окружающей паренхиме поджелудочной железы в артериальную фазу контрастного усиления, пик контрастирования наблюдаемый в венозную фазу (тип II контрастного усиления), инвазия опухоли в парапанкреатическую жировую клетчатку и окружающие сосуды, расширение главного панкреатического протока, метастазы в печень.

2. Для определения интенсивности накопления контрастного препарата тканью опухоли, наиболее точным параметром оказалось отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k), которое артериальную фазу для G1 НЭО составило $1,53 \pm 0,45$, для G2 НЭО составило $1,01 \pm 0,33$, для G3 НЭО составило $0,86 \pm 0,35$ ($p=0.0003$). Диагностически значимым отрезным критерием для определения Grade 1 степени злокачественности явилось повышение относительной плотности (k) более 1,1.

3. Степень васкуляризации опухоли (MVD), определяемая при помощи иммуногистохимического исследования, значительно выше у образований с Grade 1 степенью злокачественности ($MVD= 7,8 \pm 2,5\%$), чем у образований Grade 2 ($MVD= 6,0 \pm 3.3 \%$) и Grade 3 ($MVD = 3,2 \pm 1,5\%$), $p=0.0002$. Это объясняет более интенсивное накопление контрастного препарата нейроэндокринными опухолями Grade 1 по данным МСКТ-исследования.

4. Наиболее точными МСКТ-признаками, позволяющие дифференцировать протоковую аденокарциному поджелудочной железы от негиперваскулярной нейроэндокринной опухоли являются: расширение ГПП, сосудистая инвазия и инфильтрация парапанкреатической жировой клетчатки, нечеткие контуры образования, отсутствие кальцинатов и кистозного компонента

опухоли, относительное накопление контрастного препарата в венозную фазу (k) менее 0,9, гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы контрастирования или пик контрастирования в отсроченную фазу (III или IV типы контрастного усиления).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В МСКТ-обследовании органов брюшной полости при подозрении на опухоль поджелудочной железы обязательно проведение внутривенного болюсного контрастирования, с получением как минимум трёх фаз- нативной, артериальной и венозной.

2. Наиболее информативными фазами контрастного усиления для выявления опухолей поджелудочной железы являются артериальная и венозная. В случае, если опухоль чётко выявляется в артериальную или венозную фазу, для снижения лучевой нагрузки на пациента следует рассмотреть возможность исключения из плана обследования проведения отсроченной фазы контрастирования.

3. Дифференциальная диагностика различных опухолей поджелудочной железы, а также их морфологических вариантов, производится на основании данных, полученных как до, так и после внутривенного введения контрастного препарата. На нативных сканах оценивается плотность опухоли (в ед. Н.), наличие в структуре опухоли кальцинатов, участков жидкостной плотности. После внутривенного контрастного усиления оцениваются параметры накопления контрастного препарата тканью опухоли. Производится оценка плотности опухоли в зависимости от фазы контрастирования, а также по отношению к плотности паренхимы поджелудочной железы.

4. Дифференциальная диагностика НЭО поджелудочной железы по степени злокачественности (Grade) производится как на основании качественных данных (размер опухоли, наличие инвазии в окружающие сосуды и парапанкреатическую клетчатку), так и на основании количественных данных (плотность опухоли в ед. Н.). Наиболее информативными параметрами при этом являются:

- относительное контрастное усиление опухоли (отношения плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы) в артериальную фазу контрастирования;
- паттерн контрастирования опухоли: тип I - пик контрастного усиления в артериальную фазу; тип II - пик контрастного усиления в венозную фазу; тип III - гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы; тип IV - пик контрастирования в отсроченную фазу исследования;

5. Предложенный нами нами алгоритм дифференциальной диагностики позволяет упростить оценку образования поджелудочной железы (при подозрении на НЭО) и высказаться о предположительной степени его злокачественности. На первом этапе производится оценка размера опухоли и оценка относительного контрастного усиления опухоли в артериальную фазу контрастирования:

- Если размер опухоли менее 2 см и относительное контрастное усиление более 1,1, то образование наиболее вероятно имеет степень злокачественности Grade 1;
- Если образование имеет размер менее 2 см и относительное контрастное усиление менее 1,1, то требуется оценка дополнительного параметра – паттерна контрастирования. В этом случае тип контрастирования I будет соответствовать Grade 1. Остальные типы (II, III или IV) будут соответствовать Grade 2 или Grade 3;
- Если размер опухоли более 2 см и относительное контрастное усиление менее 1,1, то образование наиболее вероятно имеет степень злокачественности Grade 2 или 3;
- Если образование имеет размер более 2 см и относительное контрастное усиление более 1,1, то так же требуется оценка дополнительного параметра – паттерна контрастирования. В этом случае тип контрастирования I будет соответствовать Grade 1. Остальные типы (II, III или IV) будут соответствовать Grade 2 или Grade 3;

6. Наличие следующих МСКТ-признаков позволяет отличить гиповаскулярные НЭО от протоковых аденокарцином поджелудочной железы: отсутствие расширения панкреатического протока, отсутствие инфильтрации парапанкреатической клетчатки, типы I или II контрастного усиления, отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы в венозную фазу более 0,9.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Белоусова Е.Л. (Амосова Е.Л.),** Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Калинин Д.В., Кригер А.Г., Глотов А.В., Калдаров А.Р. КТ-признаки, позволяющие определить оптимальную тактику лечения при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // **Медицинская визуализация.** – 2015. – Т.5. – С.73-82.
2. **E. Belousova (Амосова Е.Л.),** A. Glotov, D. Kalinin, G. Karmazanovsky / MDCT features of pancreatic neuroendocrine tumours correlate with intratumoral microvascular density and predict tumour grade // *Insights into Imaging* (2016) Volume 7, Supplement 1: 433

3. Кармазановский, Г.Г., Ветшева Н.Н., Карельская Н.А., Кригер А.Г., Смирнов А.В., Белоусова Е.Л. (Амосова Е.Л.), Аскерова Н.Н., Калинин Д.В. Лучевая диагностика инсулином и незидиобластома при синдроме органического гиперинсулинизма // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2016. – Т. 3. – С.53-60.
4. **Belousova E (Амосова Е.Л.) et. al** / Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades // *Clinical Radiology.* 2017 Feb; 72(2):150-158.
5. **Belousova E (Амосова Е.Л.), Karmazanovsky G,** Non-hypervascular pancreatic neuroendocrine tumours: spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma // *Insights into Imaging / April 2018, Volume 9, Supplement 1:* 449
6. **Амосова Е. Л., Кармазановский Г.Г.** Дифференциальная диагностика негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и протоковой аденокарциномы по данным МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием // **Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики.** – 2018. – Т. 18. – №4. – С. 148-166.
7. Karmazanovsky G, **Belousova E (Амосова Е.Л.) et. al.** / Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: Spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma // *European Journal of Radiology.* 2019 Jan;110:66-73
8. **E. Amosova, G. Karmazanovsky;** Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma // *EPOS Database of the Scientific meeting of European Society of Radiology (ESR) – Vienna (Austria), 2019.* – DOI: 10.26044/ecr2019/C-1484.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГПП – главный панкреатический проток

Ед. Н. – единицы Хаунсфилда

ИГХ – иммуногистохимия

КУ – контрастное усиление

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ПЖ – поджелудочная железа

MVD – microvascular density (плотность микрососудов)