

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Амосова Елена Леонидовна

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОЙ
СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ЕЕ
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, профессор

доктор медицинских наук

Кармазановский Григорий Григорьевич

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Калинин Дмитрий Валерьевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
Определение, эпидемиология.....	11
Морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	15
Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Общая характеристика больных и методов исследования.....	26
2.2 Морфологическое исследование операционного материала.....	27
2.3 Методика проведения МСКТ-исследования у пациентов, с подозрением на опухоль поджелудочной железы.....	28
2.4 Качественный анализ полученных изображений.....	29
2.5 Количественный анализ полученных изображений.....	30
2.6 Методы статистической обработки данных.....	33
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МСКТ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЭО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В СООТВЕТСТВИИ С КЛАССИФИКАЦИЕЙ ВОЗ 2017).....	36
3.1 МСКТ-критерии степени злокачественности НЭО.....	36
3.2 Сравнение характеристики контрастного усиления опухоли по данным МСКТ и степени васкуляризации опухоли данным морфологического исследования.....	47
3.3 Обсуждение полученных результатов.....	52
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МСКТ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ НЭО И ПРОТОВОКОВ АДЕНОКАРЦИНОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	64

4.1. Общая характеристика негиперваскулярных НЭО поджелудочной железы по данным МСКТ с внутривенным контрастированием, корреляция с патоморфологическими данными	64
4.2 МСКТ-критерии дифференциальной диагностики негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы.....	66
4.3 Обсуждение полученных результатов.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ	104
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (НЭО) - редкое новообразование, исходящее из нейроэндокринных клеток. Необходимость в точной и своевременной диагностике нейроэндокринных неоплазий обусловлена высоким риском их метастазирования и инвазии в соседние сосуды и органы. В 2017 году ВОЗ была принята новая классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. На основании количества митозов в клетках опухоли и/или индексе пролиферации Ki-67 выделено три степени злокачественности (Grade) НЭО: высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (включающие Grade 1 и Grade 2) и низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли (Grade 3). Ожидаемая продолжительность жизни, прогноз течения заболевания и хирургическая тактика напрямую зависят от степени дифференцировки опухолевых клеток [1, 39].

Ряд научных работ основан на изучении связи между рентгенологическими (КТ и МРТ) характеристиками и степенью злокачественности опухоли. R. Bettini и соавт. 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.: размер опухоли более 20 мм был ассоциирован с Grade 2.

Еще одним фактором, предопределяющим прогноз, является характер контрастного усиления. НЭО поджелудочной железы являются преимущественно гипervasкулярными образованиями. Это объясняется тем, что возникают они из островковых клеток поджелудочной железы, которые сами по себе имеют богатое кровоснабжение. При этом по данным некоторых исследований существует обратная зависимость между выраженностью контрастирования и степенью злокачественности опухоли. G.d'Assignies и соавт. выявили, что НЭО с индексом

пролиферации Ki-67 менее 2% 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% [57]. Отдельного изучения требует патоморфологическое обоснование особенностей контрастирования некоторых нейроэндокринных опухолей.

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. При помощи пункционной биопсии не всегда возможно достоверно определить степень злокачественности опухоли [42]. Таким образом, неинвазивная предоперационная оценка степени злокачественности опухоли с помощью КТ может стать важным фактором в определении прогноза и выборе наиболее подходящей для конкретного пациента тактики лечения. Информация о степени злокачественности нейроэндокринных опухолей на дооперационном этапе позволит расширить спектр показаний для проведения органосохраняющих, в том числе роботоассистированных операций.

Несмотря на значительное количество литературы, посвященной диагностике и стадированию нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, подробных данных о дифференциальной диагностике НЭО по степени злокачественности по данным МСКТ в отечественной и в зарубежной литературе не обнаружено. Поэтому необходимо комплексное и более углубленное изучение возможностей МСКТ в диагностике данной патологии. Кроме того, не создан и требует разработки универсальный алгоритм дифференциальной диагностики НЭО различной степени злокачественности по данным МСКТ в предоперационной подготовке пациентов.

Диагностика нефункционирующих НЭО поджелудочной железы отличается от диагностики гормонально-активных. Это часто связано с отсутствием специфической симптоматики и с более частым случайным обнаружением подобных образований. 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 [16, 22, 25]. 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.

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 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 работы 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.

Апробация диссертационной 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия», а также области исследования, в диссертационной работе научно обоснованы возможности МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в визуализации новообразований поджелудочной железы и их дифференциальной диагностики.

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, эпидемиология

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу редких эпителиальных новообразований из клеток с нейроэндокринным фенотипом [103]. НЭО пищеварительной системы могут возникать в любом из органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железе. Они представляют собой наиболее распространенную группу новообразований, составляющую более 60 % от НЭО всех анатомических локализаций [7].

Несмотря на то, что доля НЭО пищеварительной системы составляет всего не более 2 % среди всех новообразований данной локализации, частота их выявления и распространенность постоянно увеличиваются на протяжении нескольких последних десятилетий. База данных SEER (the Surveillance Epidemiology and End Results Database) США свидетельствует об увеличении заболеваемости НЭО с 1.09/100000 в 1974 г. до 5.25/100000 в 2004 г. [153]. Такая тенденция связана как с повышением качества инструментальной и лабораторной диагностики, так и с истинным ростом заболеваемости [11, 16, 40, 56]. При этом частота выявления нейроэндокринных опухолей по данным аутопсии варьирует от 0,8% до 10%, что свидетельствует о высокой частоте бессимптомного течения заболевания и о том, что большинство этих опухолей остаются не диагностированными [5, 20, 80]. Пик заболеваемости нейроэндокринными опухолями приходится на шестую декаду жизни, при этом заболеть могут с одинаковой вероятностью как мужчины, так и женщины [153].

С того момента, как в 1907 г. немецкий патологоанатом S. Oberndorfer [120] ввел термин «карциноид», представления о природе нейроэндокринных новообразований и особенностях их течения неоднократно менялись, являясь

предметом многочисленных дискуссий. Первоначально, считалось что эти опухоли доброкачественные, однако в дальнейшем было установлено, что "карциноиды" обладают способностью метастазировать и нередко приводят к тяжелым осложнениям [58].

Современное понятие о нейроэндокринных опухолях начало формироваться с открытия английским патологоанатомом А. Pearse системы APUD-клеток (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Этим термином называются диффузно разбросанные в различных тканях и органах клетки, характеризующиеся способностью захватывать предшественников биогенных аминов и декарбоксилировать их, с образованием аминов, необходимых для синтеза регулярных пептидов [125]. Клетки, описанные А. Pearse, обладали свойствами как нервных, так и эндокринных клеток, что обусловило появление термина «нейроэндокринные опухоли» [25]. В настоящее время понятие под термином термина "APUD-система" понимают систему клеток, способных к выработке и накоплению биогенных аминов и/или пептидных гормонов и имеющих общее эмбриональное происхождение. Клетки APUD-системы (апудоциты), встречаются в центральной нервной системе, симпатических ганглиях, железах внутренней секреции, желудочно-кишечном тракте, лёгких, мочевых путях. Наиболее изученной является APUD-система желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, объединяемая в единую гастроэнтеропанкреатическую группу, на долю которой приходится большая часть всех APUD-клеток. Таким образом, опухоли, происходящие из клеток APUD- системы называются нейроэндокринными.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы встречаются с частотой от 0,1 до 0,3 случая на 100000, что составляет до 3% от всех новообразований поджелудочной железы. [38, 81, 153]. Стоит отметить, что ранее использовался термин островково-клеточные опухоли, который теперь представляется неверным ввиду того, что он не подходит для опухолей, секретирующих гормоны, в норме не вырабатываемых клетками островков (гастрономы, АКТГ-омы, ВИП-омы и др.).

По способности секретировать специфический гормон НЭО поджелудочной железы делятся на функционирующие и нефункционирующие. Гормонально активные опухоли составляют 60% и приводят к развитию тяжелых патологических синдромов. Среди функционирующих опухолей наиболее часто встречаются инсулиномы (60-75%) и гастриномы (20-30%), остальные опухоли- глюкагономы, VIP-омы, соматостатиномы и др. - встречаются значительно реже, и даже выделяются в отдельную группу "редко встречаемых функционирующих нейроэндокринных опухолей" [119].

В таблице 1 указаны основные локализации опухолей и патологические синдромы, развивающиеся в зависимости от секретируемого гормона.

Таблица 1 – Основные локализации НЭО и патологические синдромы, развивающиеся в зависимости от секретируемого гормона

<i>Опухоль</i>	<i>Пептид</i>	<i>Синдром</i>
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия
Гастронома	Гастрин	Пептические язвы, диарея (синдром Золлингера-Эллисона)
VIPома	VIP	Диарея – синдром Вернера-Моррисона «панкреатическая холера»
Глюкагонома	Глюкагон	Некротическая сыпь, диабет, кахексия
Соматостатинома	Соматостатин	ЖКБ, желтуха, стеаторея, диабет

Типичные симптомы инсулиномы характеризуются триадой Уиппла: развитием приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак или после физической нагрузки, снижением содержания глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л во время приступа и быстрым купированием приступов внутривенным введением глюкозы [151]. Менее 10% инсулином являются злокачественными.

Гастронома клинически проявляется синдромом Золингера-Эллисона, обусловленным гиперсекрецией соляной кислоты и ее ульцерогенным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Ведущие клинические симптомы — это боль и диарея, в дальнейшем присоединяется изжога и желудочно-кишечные кровотечения. Гастрономы, в отличие от инсулином, являются злокачественными в 60-90 случаев [153].

Опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами, называются нефункционирующими [10, 104]. Несмотря на отсутствие специфической клинической симптоматики, эти опухоли также секретируют гормоны (хромогранин А, панкреатический полипептид YY), не вызывающие клинических проявлений, но определяющие их принадлежность к НЭО [122]. Часто нефункционирующие опухоли остаются бессимптомными до тех пор, пока их рост не начинает вызывать компрессию или инвазию окружающих органов и сосудов. В отдельную группу выделяют нейроэндокринные микроаденомы — нефункционирующие опухоли, имеющие диаметр менее 5 мм [35]. По последним данным, доля нефункционирующих опухолей составляет более 60 % всех ГЭО [8].

Нейроэндокринные опухоли могут возникать как спорадически, так и быть связанными с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, синдром фон Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз [8]. Наиболее часто встречаемым из перечисленных наследственных синдромов является множественная эндокринная неоплазия 1 типа (MEN-1), для которого характерно сочетание опухолей паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной железы, аденомы надпочечников [122]. Генетически обусловленный синдром MEN-1 встречается в одном случае на 30 тысяч человек [35].

1.2. Морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

До 2010 года в мире была общепринята старая классификация нейроэндокринных опухолей гастроэнтеропанкреатической локализации (ВОЗ 2000), основанная на локализации, клинических проявлениях, степени дифференцировки и биологическом потенциале опухолевых клеток. По ней нейроэндокринные неоплазии подразделялись на три основные категории:

- 1) WDET (well differentiated NET) – высокодифференцированные нейроэндокринные неоплазии,
 - 1а с «доброкачественным течением»
 - 1б с неопределенным потенциалом злокачественности
- 2) WDEC (well differentiated neuroendocrine carcinoma) – высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы с низким потенциалом злокачественности
- 3) PDEC (poorly differentiated neuroendocrine carcinoma) – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы с высоким потенциалом злокачественности].

Однако оказалось, что группы опухолей, разделенные таким образом, были неоднородны по своим патоморфологическим показателям, что не позволяло судить об одинаковом прогнозе выживаемости пациентов. К тому же, по накопленным новым данным, все нейроэндокринные опухоли, вне зависимости от степени дифференцировки, обладают потенциалом злокачественности [103].

На основании данных консенсуса Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS), в 2010 году ВОЗ была предложена более современная классификация нейроэндокринных опухолей [104]. Согласно этой

классификации, все высокодифференцированные опухоли, вне зависимости от того, ведут ли они себя условно «доброкачественно» или «злокачественно», называются термином «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) с низкой или промежуточной степенью злокачественности (Grade 1 или Grade 2). При этом все низкодифференцированные опухоли называются термином «нейроэндокринная карцинома» и имеют высокую степень злокачественности (Grade 3). Для обозначения всех групп нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы был предложен термин «нейроэндокринные неоплазии», объединяющий опухоли различных степеней злокачественности.

В основе классификации ВОЗ (2010) [51] лежит градация НЭО по степени злокачественности (Grade I, Grade II и Grade III), основанная на оценке гистологического строения опухоли и определении пролиферирующей активности (митотическая активность и индекс пролиферации Ki-67) (табл. 2).

Таблица 2 – Система определения степени злокачественности (ВОЗ 2010)

<i>Grade</i>	<i>Количество митозов в 10 HPF (2 мм²)</i>	<i>Индекс Ki-67 (%)</i>
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

Подсчет индекса Ki-67 с целью определения пролиферативной активности опухолевых клеток является обязательным условием современной патоморфологической диагностики и позволяет производить оценку агрессивности течения заболевания и обосновывать назначение наиболее подходящей конкретному пациенту тактики лечения. Индекс пролиферации коррелирует с 5-летней

выживаемостью больных нейроэндокринными опухолями и является ключевым параметром при выборе вариантов химиотерапии [3, 86, 50, 65].

Самая последняя редакция классификации ВОЗ, вышедшая в 2017 году, содержит ряд существенных дополнений в подходах к диагностике нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы [113]. За время, прошедшее с момента публикации существовавшей до этого классификации ВОЗ (2010), было выявлено, что некоторые нейроэндокринные неоплазии, имеющие гистологические характеристики нейроэндокринных опухолей, имеют индекс пролиферативной активности Ki-67 более 20 %. По классификации ВОЗ (2010) такие образования должны были бы быть диагностированы как нейроэндокринные карциномы. Однако несмотря на то, что прогноз у этих образований хуже, чем у нейроэндокринных опухолей Grade 2, их течение является менее агрессивным по сравнению с нейроэндокринными карциномами [8].

Учитывая полученные данные, классификация ВОЗ (2017) представляет новую категорию опухолей поджелудочной железы – панкреатические НЭО G3, в которую включены опухоли, которые сохраняют высокую степень гистологической дифференцировки, но имеют высокий индекс Ki-67 – более 20 %. Нейроэндокринный рак G3 также имеет индекс Ki-67, равный или более 20 %, но характеризуется также низкодифференцированным гистологическим строением (мелкоклеточного или крупноклеточного типа).

В таблице 3 представлены основные категории нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы с учетом их дифференцировки и степени злокачественности в соответствии с последней классификацией ВОЗ (2017).

Таблица 3 – Классификация нейроэндокринных опухолей Всемирной Организации Здравоохранения (2017)

<i>Классификация</i>	<i>Индекс пролиферации Ki-67, %</i>	<i>Митотический индекс</i>
1. Высокодифференцированные нейроэндокринные неоплазии: панкреатические нейроэндокринные опухоли (ПанНЭО)		
ПанНЭО Grade 1	<3	<2
ПанНЭО Grade 2	3–20	2–20
ПанНЭО Grade 3	>20	>20
2. Низкодифференцированные нейроэндокринные неоплазии: панкреатический нейроэндокринный рак (ПанНЭР)		
ПанНЭР Grade 3	>20	>20
Мелкоклеточный тип		
Крупноклеточный тип		
3. Смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные новообразования		

По результатам последних исследований, больные с диагнозом нейроэндокринная опухоль Grade 1 и 2 имеют более высокую корреляцию со степенью прогрессирования заболевания, если в качестве порогового значения индекса Ki-67 используется показатель 5 % вместо 2 % [102]. Однако на настоящий момент не накопилось достаточно данных о том, что более высокий пороговый уровень индекса ki-67 дает основание для изменения тактики ведения пациентов, что не позволяет в настоящее время утвердить его другое значение в новой классификации.

К категории «смешанное нейроэндокринное-нечайроэндокринное новообразование» относятся новообразования с комбинированными нейроэндокринным и нечайроэндокринным компонентами (чащю- с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы).

Система TNM- стадирования ПанНЭО, представленная в классификации ВОЗ представлена в таблице 4 [104]. TNM-классификация чайроэндокринного рака соответствует TNM-классификации для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [47, 132, 137].

Таблица 4 – Классификация TMN чайроэндокринных опухолей поджелудочной железы

<i>T-стадия</i>	<i>AJCC/UICC TNM</i>
T1	Опухоль ограничена паренхимой поджелудочной железы, <2 см.
T2	Опухоль ограничена паренхимой поджелудочной железы, >2 см.
T3	Перипанкреатический рост, без инвазии крупных сосудов (чревного ствола, верхней брыжеечной артерии)
T4	Инвазия крупных сосудов

Таким образом, современная морфологическая диагностика широкого спектра НЭН пищеварительной системы базируется на трех обязательных этапах, которые обеспечивают взаимодополняющую информацию и включают определение гистологической дифференцировки, степени злокачественности и стадии заболевания [7, 9, 13].

1.3. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Тактика лечения пациента с НЭО основывается на информации, полученной при комплексном дооперационном лучевом обследовании. При нефункционирующей НЭО встает проблема дифференциальной диагностики с другими опухолями ПЖ и выявлении признаков, подтверждающих необходимость хирургического вмешательства, определения способа выполнения операции (традиционный, лапароскопический, робот- ассистированный), необходимости удаления лимфатических узлов. Наличие функционирующей НЭО требует идеальной топической диагностики. Существуют различные методы диагностики образований поджелудочной железы (таблица 5), среди которых МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием является настоящим моментом методом выбора в выявлении и предоперационной оценке НЭО поджелудочной железы [1].

Таблица 5 – Чувствительность методов топической диагностики НЭО поджелудочной железы (показатели в процентах)

Метод диагностики	Чувствительность*
УЗИ	24—64 %
МСКТ с внутривенным контрастированием	79—93 %
МРТ	50—76 %
ЭндоУЗИ	83—97 %
ССР с ^{111}In	58—95 %
ИОУЗИ	85—100 %

*- чувствительность, данные литературы [85, 71, 78, 140]

Диагностика функционирующих нейроэндокринных опухолей основана на установлении синдромального диагноза, в то время как диагностика нефункционирующих опухолей основана на исследовании маркеров нейроэндокринных опухолей и морфологической верификации [37]. На следующем

этапе осуществляется выявление локализации опухоли, которое нередко затрудняют малые размеры функционирующих НЭО поджелудочной железы [15, 91]. Наиболее сложной проблемой представляется выявление нейроэндокринных микроаденом и эктопированных опухолей (находящихся за пределами поджелудочной железы). Особенности сложности возникают при выявлении синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), в который с частотой до 60% случаев входят также НЭО поджелудочной железы. Наличие сопутствующего синдрома МЭН существенным образом влияет как на тактику, так и на прогноз проводимого хирургического и консервативного лечения [13, 150].

Дифференциальная диагностика новообразований поджелудочной железы на дооперационном этапе, в частности идентификация НЭО, имеет принципиальное значение. Это обусловлено различной тактикой лечения протоковых аденокарцином, кистозных, солидно-псевдопапиллярных и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [19, 22]. Подходы к лечению нейроэндокринных новообразований за последние годы также претерпели существенные изменения, что связано с расширением показаний к малоинвазивным вмешательствам (в том числе робот-ассистированным) и появлением эффективных препаратов таргетной терапии [106]. К наиболее важным факторам, определяющим прогноз течения заболевания, относятся степень злокачественности опухоли, а также распространенность опухолевого процесса [48, 106].

На настоящий момент опубликовано несколько статей посвященных выработке КТ-критериев, позволяющих предположить степень злокачественности нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы на дооперационном этапе [98, 143].

Ряд научных работ основан на изучении связи между размерами образования и степенью злокачественности. R. Bettini и соавт. в исследовании результатов лечения 177 пациентов с нефункционирующими НЭО выявили, что размер более 20 мм является независимым предиктором злокачественности опухоли [48]. Схожие

результаты были получены также К. Takumi и соавт.: размер опухоли более 20 мм был ассоциирован с Grade 2 [143].

Еще одним фактором, предопределяющим прогноз, является характер контрастного усиления. НЭО поджелудочной железы являются преимущественно гипervasкулярными образованиями. Это объясняется тем, что возникают они из островковых клеток поджелудочной железы, которые сами по себе имеют богатое кровоснабжение [68]. При этом обратная зависимость между степенью контрастирования и уровнем злокачественности опухоли объясняется тем, что в G1 НЭО отмечается большая плотность мелких сосудов на единицу площади (MVD – micro vascular density), чем в G2 и G3 НЭО. По данным G.d'Assignies и соавт., НЭО с индексом пролиферации Ki-67 менее 2% имеют значительно большее значение MVD и более выраженное накопление контрастного препарата при проведении КТ-перфузии по сравнению с образованиями с индексом Ki-67 более 2% [57].

Наши результаты сходны с результатами анализа К. Takumi и соавт. МСКТ-исследований 28 пациентов с гистологически подтвержденными очагами НЭО поджелудочной железы с G1 и G2 степенями злокачественности. Характерной чертой НЭО G2 степени злокачественности (с точностью до 82%) были: размеры образования более 20 мм, наличие отдаленных метастазов и изоденсность образования по отношению к паренхиме поджелудочной железы в венозную фазу [143]

Все вышеперечисленные признаки связаны не только со степенью злокачественности опухоли, но и соответственно косвенно свидетельствуют о прогнозе и возможной эффективности хирургического лечения. Так, D.W. Kim и соавт. [98] в результате обследования 161 пациента с гистологически верифицированным диагнозом НЭО G1–G3 выявили, что размер опухоли более 3 см, степень контрастного усиления опухоли в венозную фазу менее 1,1 и наличие метастазов были связаны с большей частотой рецидивов опухоли, а также с меньшей продолжительностью жизни больных после проведенного радикального

оперативного вмешательства. Наличие хотя бы 2 из 5 КТ-критериев (контрастное усиление в венозную фазу менее 1,1, нечеткий контур, размер более 3 см, расширение общего желчного протока, вовлечение сосудов) позволяло поставить диагноз G3 НЭО с чувствительностью 92,3% и специфичностью 87,7%.

Диагностика нефункционирующих НЭО поджелудочной железы отличается от диагностики функционирующих тем, что они часто обнаруживаются случайно во время диагностических исследований, проведенных по поводу других заболеваний. В случае нефункционирующих опухолей необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими образованиями поджелудочной железы, в частности- с протоковой аденокарциномой [66, 70].

Доля нефункционирующих НЭО поджелудочной железы по различным данным составляет 62% - 80% [81, 110, 117]. Наибольшую сложность представляет собой именно диагностика нефункционирующих нейроэндокринных опухолей, так как характер их контрастирования значительно отличается от функционирующих [41, 107, 128, 133, 139].

При бесконтрастном исследовании возможна визуализация увеличения размеров одного из отделов поджелудочной железы. Опухоль обычно изоденсна окружающей паренхиме поджелудочной железы, однако в её структуре возможно наличие зон пониженной плотности - участков некроза или кистовидной трансформации [1, 17, 27]. Также в структуре опухоли можно встретить кальцинаты [31, 43]. В случае расположения опухоли в головке поджелудочной железы возможно расширение главного панкреатического протока или симптом «двухстволки», то есть одновременное расширение общего желчного (более 10 мм) и панкреатического (более 3 мм) протоков [74, 82, 94]. Расширение главного панкреатического или двух протоков характерно также для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [59]. При наличии блока главного панкреатического протока встречается также атрофия дистальных отделов паренхимы поджелудочной железы [116]. При крупных размерах НЭО чаще

встречается неоднородное накопление контрастного препарата, с наличием гипер- и гиповаскулярных зон [115, 127]. Некоторые образования могут слабо, или вообще не накапливать контрастный препарат в артериальную фазу контрастирования.

Таким образом, МСКТ-признаки, характерные для нефункционирующих опухолей (нечеткий контур, гиподенсность в артериальную и венозную фазы, расширение главного панкреатического протока и инвазия в сосуды), характерны также для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Дифференциальная диагностика между этими двумя заболеваниями крайне важна, ввиду того что прогноз и исходы хирургического лечения НЭО лучше, чем при протоковых аденокарциномах. Также значительно отличается тактика лечения пациентов с протоковой аденокарциномой и нефункционирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы [131, 141].

Одним из сложных аспектов в диагностике является различие между зоной некроза и участками кистозной трансформации. Зона некроза на КТ-сканах гиподенсна во все фазы исследования, имеет неровные и нечеткие контуры. Киста на КТ-сканах также гиподенсна в нативную фазу и не накапливает контрастный препарат, но имеет ровные и четкие контуры, при этом чем меньшие размеры имеет киста, тем сложнее отличить ее от зоны некроза.

Кистозная трансформация НЭО, по мнению ряда авторов, ассоциирована с более доброкачественным течением и меньшим риском метастазирования [53]. В то же время зоны некроза свидетельствуют о быстром темпе роста опухоли и характерны для нейроэндокринных неоплазий с G3 степенью злокачественности [57].

Стоит отметить, что, несмотря на в целом более благоприятное течение, опухоли с кистозным компонентом имеют часто большие размеры (более 30 мм) [53, 96, 112]. Этот момент важен при дифференциальной диагностике (учитывая то, что размеры НЭО более 20 мм традиционно считаются признаками злокачественности опухоли) [105]. НЭО с кистозным компонентом, занимающим более 90% площади

опухоли, сложно отличить от других кистозных образований поджелудочной железы (таких как внутрисекреторная папиллярная муцинозная опухоль, муцинозная кистозная опухоль, олигоцистная серозная цистаденома), тем более что НЭО с выраженным кистозным компонентом часто являются нефункционирующими [112].

Увеличение заболеваемости нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы требует новых подходов не только в лечении, но в первую очередь в диагностике этого заболевания. В настоящее время от врача-рентгенолога требуется не только выявление опухоли, но и точная топическая диагностика (расположение опухоли, взаимоотношение с окружающими сосудами и органами) и дифференциальная диагностика с другими образованиями поджелудочной железы. Особенный «вызов» представляет собой дифференциальная диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы по степени злокачественности, то есть определение степени их злокачественности на дооперационном этапе. В литературе на настоящий момент даны лишь общие рекомендации, однако нет единого алгоритма по дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей как по степени злокачественности. Также нет единого алгоритма дифференциальной диагностики между нефункционирующими опухолями поджелудочной железы и другими образованиями поджелудочной железы

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных и методов исследования

В ретроспективный и проспективный анализ включены пациенты, прошедшие хирургическое лечение в виде удаления НЭО поджелудочной железы в Институте хирургии им. А.В. Вишневского (в период с сентября 2011 по июнь 2018 г).

В группу сравнения были включены пациенты, прошедшие хирургическое лечение в виде удаления протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (в период с июня 2017 по июнь 2018 г).

Критериями включения в исследование были:

- Наличие данных МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, проведенного не более чем за 2 месяца до оперативного вмешательства;
- Наличие как минимум трех фаз контрастного усиления (нативной, артериальной и венозной) в проведенном МСКТ-исследовании органов брюшной полости;
- Верифицированный на основании гистологических критериев и иммунофенотипа опухоли диагноз опухоли поджелудочной железы.

Критерием исключения из исследования было наличие низкодифференцированной нейроэндокринной неоплазии: панкреатический нейроэндокринный рак (ПанНЭР) по классификации нейроэндокринных опухолей Всемирной Организации Здравоохранения 2017 г.

Таким образом в исследование вошло 74 пациентов с НЭО, 80 пациентов с протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы.

2.2. Морфологическое исследование операционного материала

Выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала. Исследования проводились сотрудниками отдела патологической анатомии Института хирургии им. А.В. Вишневского. Изготовление микропрепаратов выполнялось по стандартной методике с последующей окраской срезов гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на автоматизированном стейнере Autostainer 360, Thermo Scientific.

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 мышиных антител к CD34 (клон QBEnd/10) и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience.

Морфометрический анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов проводили при помощи системы анализа изображения ImageJ (NIH) на базе микроскопа «AxioImagerM1» с использованием программы AxioVision (Carl Zeiss).

Микрофотографии для последующего анализа выполнялись при увеличении микроскопа $\times 200$. Определяли площадь кровеносных сосудов, а также их количество в поле зрения. При этом исключались поля с участками кровоизлияния, некроза.

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). Степень васкуляризации ткани рассчитывалась как относительная доля площади кровеносных сосудов в поле зрения.

2.3. Методика проведения МСКТ-исследования у пациентов, с подозрением на опухоль поджелудочной железы

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)). Всего было обследовано 154 пациента.

Исследование проводили в положении больного лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. Для избежания появления артефактов с тела пациента были убраны все металлические изделия (элементы одежды, украшения). Непосредственно перед сканированием пациент принимал 300 мл негазированной питьевой воды per os, что позволяло более точно дифференцировать головку поджелудочной железы от прилежащей петли двенадцатиперстной кишки. При этом достигалась наилучшая визуализация небольших (до 10 мм) образований головки поджелудочной железы.

Сканирование проводили на задержке дыхания в фазу вдоха в краниокаудальном направлении. По сканограмме планировали зону сканирования, включающую в себя брюшную полость, от уровня купола диафрагмы до гребня крыльев подвздошных костей. Были использованы следующие параметры

сканирования: ширина среза 0,9 мм, интервал реконструкции 0,45 мм, питч 0,2–0,3, скорость вращения трубки 0,6 с.

После нативного сканирования выполняли исследование с внутривенным болюсным введением контрастного средства с помощью двухголовчатого автоматического инъектора OptivantageDH (Mallinckrodt, Inc) со скоростью 3–4 мл/с, для достижения максимального градиента контрастирования между опухолью и паренхимой поджелудочной железы. С целью контрастного усиления были использованы только неионные контрастные вещества с высокой концентрацией йода, такие как йопамидол (370 мг I/мл), йоверсол (350 мг I/мл), йопромид (370 мг I/мл), йомепрол (400 мг I/мл). Контрастный препарат вводился через катетер, установленный в кубитальную вену. Объем вводимого контрастного вещества рассчитывали исходя из массы тела пациента (1,5 мл/кг), но не более 100 мл. Болюс контрастного препарата сопровождался “преследователем болюса” – физиологическим раствором в объеме 40–50 мл, вводимым с аналогичной скоростью.

Для запуска сканирования использовали программный пакет bolus tracking, который начинает сканирование после превышения заданного порогового уровня плотности (в ед. Н). Для этого локатор устанавливали на нисходящую аорту на 3–5 см выше уровня диафрагмы. Порог плотности составлял 120–150 ед.Н. Для получения артериальной и венозной фаз сканирования начинали исследования на 10-й и 38-й секундах после достижения порогового уровня плотности в просвете аорты. Исследование в отсроченную фазу проводили спустя 3–5 мин после введения контрастного препарата. Обработывали полученные изображения при помощи программного обеспечения Brilliance Portal (Philips Medical Systems, Cleveland).

2.4. Качественный анализ полученных изображений

В случае мультифокального поражения ткани поджелудочной железы измерения проводили по наиболее крупному из очагов.

Описывали локализацию патологического очага в ткани поджелудочной железы, наличие в структуре образования кальцинатов и очагов некроза, инвазию в парапанкреатическую жировую клетчатку и окружающие органы (двенадцатиперстную кишку, желудок) и наличие регионарных и отдаленных метастазов.

Описывали контуры образования: четкие (хорошо различимые $> 80\%$ периметра) или нечеткие (плохо различимые, инфильтрированные $> 20\%$ периметра).

По своей структуре все очаги были разделены на 2 группы: солидные и солидно-кистозные (в структуре которых определялись участки жидкостной плотности с ровными четкими контурами, не накапливающие контрастный препарат ни в одну из фаз контрастного усиления).

Отмечали наличие или отсутствие расширения 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).

2.5. Количественный анализ полученных изображений

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 замеряли 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.

Для оценки качества и однородности болюсного контрастного усиления между группами было проведено сравнение плотностей аорты, поджелудочной железы и печени. Данное измерение плотностей выполнялось в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастного усиления.

Определялся паттерн контрастного усиления образования в поджелудочной железе (Таблица 6).

Для определения степени злокачественности НЭО при проведении компьютерной томографии использовалось сравнение степени накопления контрастного препарата опухолью относительно паренхимы поджелудочной железы в различные фазы контрастного усиления (артериальная, венозная, отсроченная) а также паттернов контрастирования опухоли.

Характеристики контрастного усиления, а также дополнительные КТ – критерии рассматривались для каждой группы нейроэндокринных опухолей отдельно.

Таблица 6 – Паттерны контрастного усиления образований поджелудочной железы

<i>Паттерн контрастного усиления</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

Также мы рассматривали соотношение степени злокачественности опухоли и таких МСКТ-признаков, как размеры и контуры опухоли, наличие кальцинатов, зон некроза, кистозных участков, наличие инвазии в магистральные сосуды, парапанкреатическую клетчатку, наличие отдаленных метастазов.

Для определения предположительных морфологических причин различной степени накопления контрастного препарата НЭО разной степени злокачественности, мы определили зависимость между васкуляризацией опухоли (MVD), степенью ее злокачественности и степенью накопления контрастного препарата тканью НЭО по данным МСКТ.

По результатам оценки характера контрастного усиления опухоли по отношению к прилежащей паренхиме поджелудочной железы все НЭО были разделены на две группы. В первую были группу включены гипervasкулярные НЭО, то есть образования плотность которых выше, чем плотность прилежащей паренхимы поджелудочной железы как минимум на 10 ед.Н. Во вторую группу были включены негипervasкулярные НЭО, то есть образования, плотность которых равнялась или была ниже, чем плотность окружающей паренхимы поджелудочной железы.

Для оценки возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике гиповаскулярных НЭО и протоковых аденокарцином было проведено сравнение между группами характеристик контрастного усиления образований, а также дополнительных МСКТ – критериев, таких как размеры и контуры опухоли, наличие кальцинатов, зон некроза, кистозных участков, наличие инвазии в магистральные сосуды, парапанкреатическую клетчатку, наличие отдаленных метастазов.

2.6. Методы статистической обработки данных.

Статистическая обработка данных была произведена на основе результатов ретро- и проспективного анализа исследований 130 пациентов с опухолями поджелудочной железы. Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц "Microsoft Excel" и пакета прикладных программ "StatSoft Statistica" версии 6.0.

Все полученные инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), стандартная ошибка (m), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частоты (%).

Для сравнения числовых данных (после проверки количественных показателей на нормальное распределение) использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна Уитни для 2-х независимых выборок.

Для оценки соответствия распределений качественных МСКТ-признаков в выборках использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление было меньше 5, то для анализа должен использоваться точный критерий Фишера.

Статистически значимыми, достоверными считали отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

С целью графического представления данных и расчета оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовали метод построения ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic). Для получения численного значения клинической значимости теста использован показатель AUC (Area Under Curve, площадь под ROC кривой).

Произведена оценка диагностических возможностей МСКТ в дифференциальной диагностике образований поджелудочной железы с помощью таких критериев, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ppv), прогностическая ценность отрицательного результата (npv) и точность метода.

Чувствительность – способность выявления заболевания данным методом, среди пациентов с подтвержденным диагнозом. Расчет производился по формуле:

$$\text{Чувствительность} = \text{ДП} / (\text{ДП} + \text{ЛО}) \times 100\%$$

Специфичность – способность метода выявлять пациентов, с отсутствием признаков конкретного заболевания, среди тех, у которых был использован данный метод исследования. Расчет производился по формуле:

$$\text{Специфичность} = \text{ДО} / (\text{ДО} + \text{ЛП}) \times 100\%$$

Точность – соотношение числа достоверноположительных и

достоверноотрицательных заключений к общему числу диагнозов. Расчет производился по формуле:

$$\text{Точность} = (\text{ДП} + \text{ДО}) / (\text{ДП} + \text{ДО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%$$

Прогностическая ценность положительного результата (ppv) - вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате диагностического исследования (теста). Расчет производился по формуле:

$$\text{PPV} = \text{ДП} / (\text{ДП} + \text{ЛП})$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (npv) - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате диагностического исследования (теста). Расчет производился по формуле:

$$\text{NPV} = \text{ДО} / (\text{ДО} + \text{ЛО})$$

Где ДП – достоверноположительные, ДО – достоверноотрицательные, ЛП – ложноположительные, ЛО – ложноотрицательные результаты.

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МСКТ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЭО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В СООТВЕТСТВИИ С КЛАССИФИКАЦИЕЙ ВОЗ 2017)

3.1 МСКТ-критерии степени злокачественности НЭО

Патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани опухоли выявило 87 очагов НЭО у 74 пациентов. Во всех случаях диагноз нейроэндокринной опухоли (НЭО) был подтвержден иммуногистохимическим исследованием. Учитывая ретроспективный характер проводимого исследования, мы использовали критерии классификации ВОЗ 2010 года для определения степени злокачественности. Согласно этой классификации, степень злокачественности определяется на основании индекса Ki-67 и количества митозов. Степень злокачественности определялась патологами, имеющими опыт в патоморфологии поджелудочной железы.

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 (табл. 7). Опухоли более высокой степени злокачественности (Grade 2, 3) более часто были нефункционирующими. Среди функционирующих опухолей встречались инсулиномы (35/42, 83,33%), гастриномы (6/42, 14,29%), соматостатинома (1/42, 2,38%).

Таблица 7 - Демографические и клинические характеристики пациентов

Признак	G1 (n=39)	G2 (n=30)	G3 (n=5)	p*
Пол				
Мужской	18	13	3	p> 0.05
Женский	21	17	2	
Возраст				
Годы	54 ± 11,26	50 ± 10,04	48 ± 5,08	p> 0.05
Локализация опухоли				
Головка/ перешеек	9	5	2	p> 0.05
Тело	19	8	1	
Хвост	11	7	2	
Гормональная активность				
Функционирующая опухоль	14	17	2	p< 0.05
Нефункционирующая опухоль	25	13	3	

p* - здесь и далее расчет статистической достоверности различия между группами Grade 1 и Grade 2

Всего было проанализировано 74 МСКТ-исследований пациентов с НЭО поджелудочной железы. По результатам анализа большинство нейроэндокринных опухолей по своей структуре являлись солидными (57/74, 77,03%), меньшая часть имела кистозно-солидную структуру. Контуры чаще были четкими, чем нечеткими. Достаточно редко наблюдались расширение главного панкреатического протока (7/74, 9,46%), наличие кальцинатов в структуре опухоли (4/30, 13%). Все вышеперечисленные признаки не имели статистически доказанной зависимости от

степени злокачественности опухоли (табл. 8). Ввиду малого количества пациентов в группе с G3 степенью злокачественности статистический анализ данных для них не проводился, данные для группы представлены в виде количественных значений.

Таблица 8 - Сравнение КТ-признаков НЭО Grade 1, Grade 2 и Grade 3 во все фазы исследования

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

не расширен	39	27	1	
Инвазия в сосуды:				
есть	0	4	4	<i>p<0,05</i>
нет	39	26	1	
Инвазия в окружающую жировую клетчатку				
есть	0	4	5	<i>p<0,05</i>
нет	39	26	0	
Метастазы в печень:				
есть	0	2	3	p>0,05
нет	39	28	2	

p^* - расчет статистической достоверности различия между группами Grade 1 и Grade 2

Средний размер НЭО с G1 степенью злокачественности составил $18,2 \pm 4,7$; с G2 степенью злокачественности составил $25,2 \pm 17,3$; с G3 степенью злокачественности составил $29,8 \pm 10,5$ ($p = 0,002$).

Метастазы в печень встречались в 5 случаях, только у пациентов с НЭО G2 и G3 степенями злокачественности. Инвазия в сосуды и окружающую жировую клетчатку встречалась в 8 и 9 случаях соответственно, также только в G2 и G3 опухолях ($p < 0,05$).

Результаты анализа параметров накопления контрастного препарата тканью опухоли в зависимости от степени злокачественности представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Параметры накопления контрастного препарата тканью опухоли в зависимости от степени злокачественности.

<i>Критерий</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	

При получении нативной фазы исследования значимых различий между плотностями образований различной степени злокачественности выявлено не было, образования были преимущественно изоденсны окружающей паренхиме. Однако при получении фаз динамического контрастирования отмечалось различие в степени накопления контрастного препарата. 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 (рис 1).

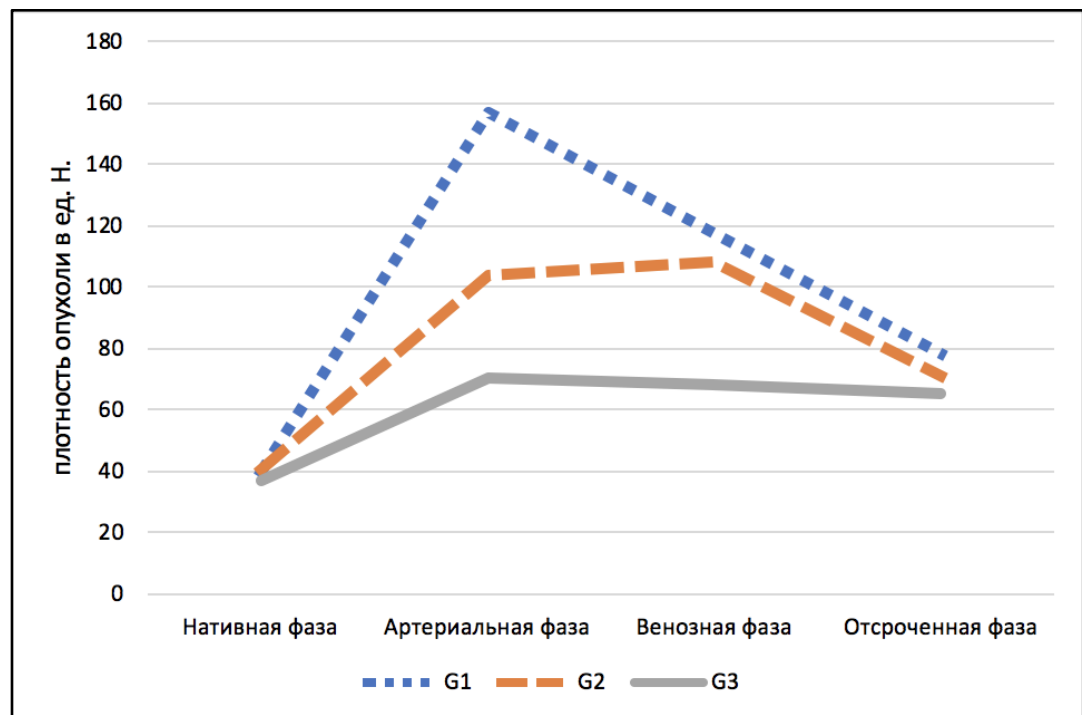


Рисунок 1 – Степень контрастного усиления НЭО различной степени злокачественности в различные фазы контрастного усиления

Денситометрические показатели опухолевой ткани в различные фазы исследования зависят не только от характеристик самого образования, но и от

объема вводимого контрастного вещества, индекса массы тела (ИМТ) пациента и времени сканирования. Для того чтобы нивелировать влияние данных факторов нами был введен относительный показатель – отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы, который рассчитывался 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.

Различие в отношении плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную и венозную фазы показало более выраженную статистическую достоверность, чем разница плотности опухолей в ед.Н (рис 2). Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу для G1 НЭО составило $1,53 \pm 0,45$, для G2 НЭО составило $1,01 \pm 0,33$, для G3 НЭО составило $0,86 \pm 0,35$ ($p=0.0003$). В венозную фазу это же отношение плотностей для G1 НЭО составило $1,24 \pm 0,32$, для НЭО G2 – $1,03 \pm 0,13$, для НЭО G3 – $0,80 \pm 0,27$ ($p=0.01$). В нативную и отсроченную фазы разница в относительном контрастном усилении опухоли между группами не была статически достоверна.

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).

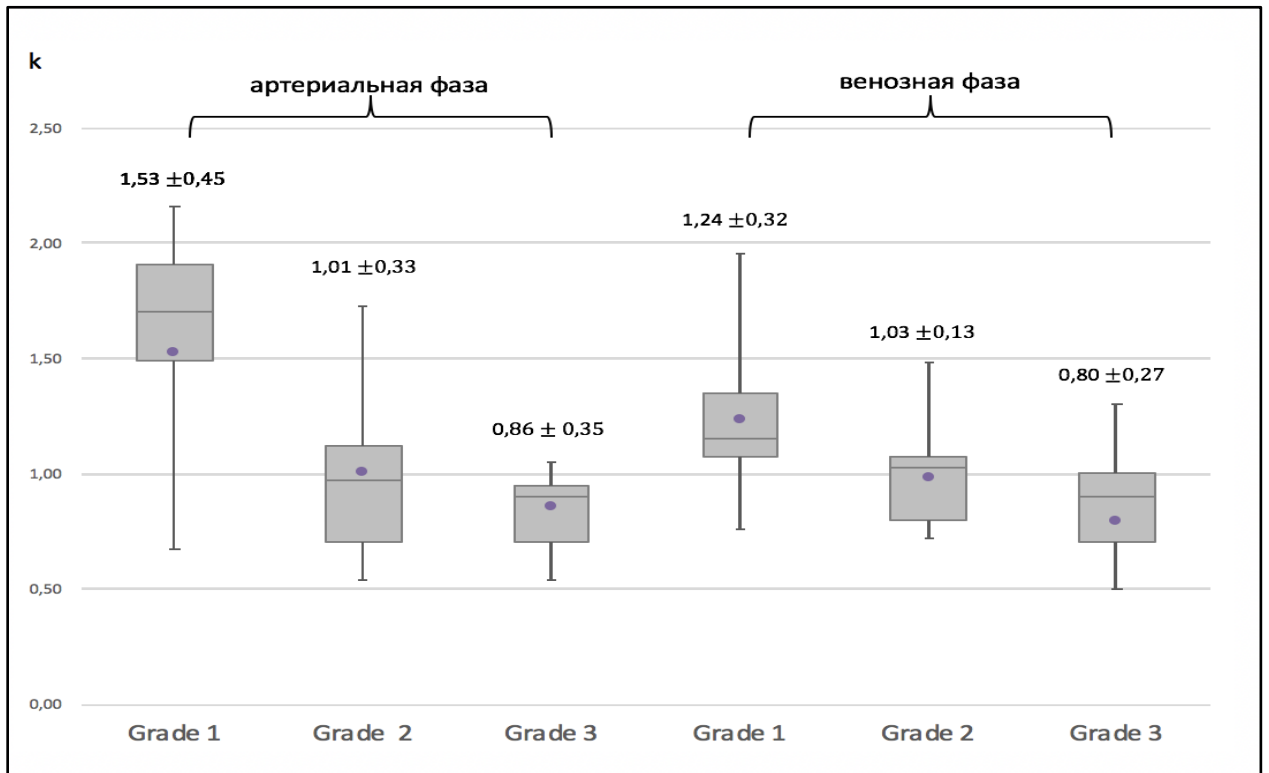


Рисунок 2 – Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (график «ящик с усами»)

*k- отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы

Практически все образования (4/5) из группы нейроэндокринных карцином (G3) 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.

Для определения степени злокачественности НЭО наиболее чувствительным показателем оказалась относительная плотность опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу контрастного усиления. Площадь под ROC-кривой (AUC) для данного параметра составила 0,86. Диагностически значимым отрезным критерием для определения Grade 1 степени злокачественности явилось повышение относительной плотности (k) более 1,1.

Следующим по чувствительности в определении степени злокачественности параметром явились размер опухоли и паттерн контрастного усиления, площадь под ROC-кривой (AUC) для данных параметров составила 0,80 и 0,76 соответственно. Диагностически значимым отрезным критерием для определения Grade 1 степени злокачественности явился размер опухоли менее 2 см.

Таким образом были определены МСКТ- признаки, обладающие наибольшей чувствительностью в определении степени злокачественности НЭО. На таблице 10 представлена корреляция данных МСКТ-признаков и морфологических данных, имеющих влияние на прогноз течения заболевания и выживаемость пациентов (степень злокачественности опухоли, наличие метастазов в печени и в региональных лимфатических узлах).

Необходимо отметить, что метастазы в печень встречались только у пациентов с относительной плотностью опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу менее чем 1,1 и паттерном контрастирования типов II и III.

Принято считать, что размер менее 2 см является прогностическим индикатором условной «доброкачественности» НЭО, однако по результатам нашего исследования 11 образований размерами менее 2 см оказались НЭО со степенью злокачественности Grade 2. Среди этих образований 8 имели относительную плотность опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу контрастного усиления менее 1,1 и тип II или III контрастного усиления.

Таблица 10 – МСКТ-признаки позволяющие определить степень злокачественности НЭО в корреляции с данными морфологического исследования.

Данные морф.	Паттерн КУ				p	k		p	Размер		p
	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV		< 1.1	> 1.1		< 2 см	> 2 см	
Степень злокачественности опухоли (Grade)											
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	
Метастазы в печень											
есть (n= 5)	0	3	1	1	>0.05	5	0	0.01	0	5	0.01
нет (n= 69)	43	21	3	2		30	39		41	28	
Метастазы в лимфатические узлы											
есть (n= 8)	0	4	2	2	>0.05	5	3	>0.05	1	7	0.01
нет (n=66)	43	20	2	1		30	36		40	26	

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 (таблица 11).

Таблица 11 – Диагностические возможности МСКТ с в/в контрастированием в определении степени злокачественности НЭО (определение Grade 2, 3 НЭО).

МСКТ-критерий	чувствительность	специфичность	ppv	npv	точность
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

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.

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. 4, 5).

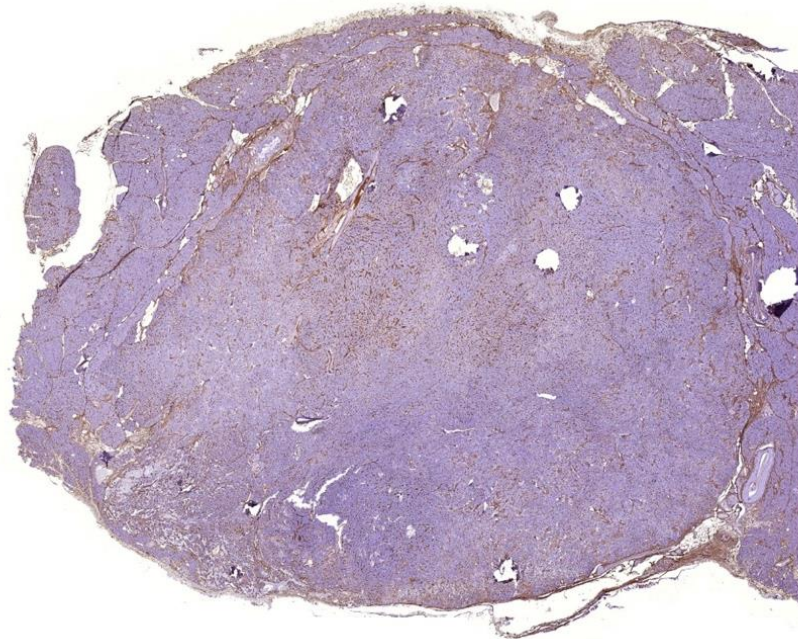


Рисунок 3 – Иммуногистохимическое исследование. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с небольшим участком ткани поджелудочной железы по краю. Экспрессия CD34 в эндотелии сосудов. Увеличение x2

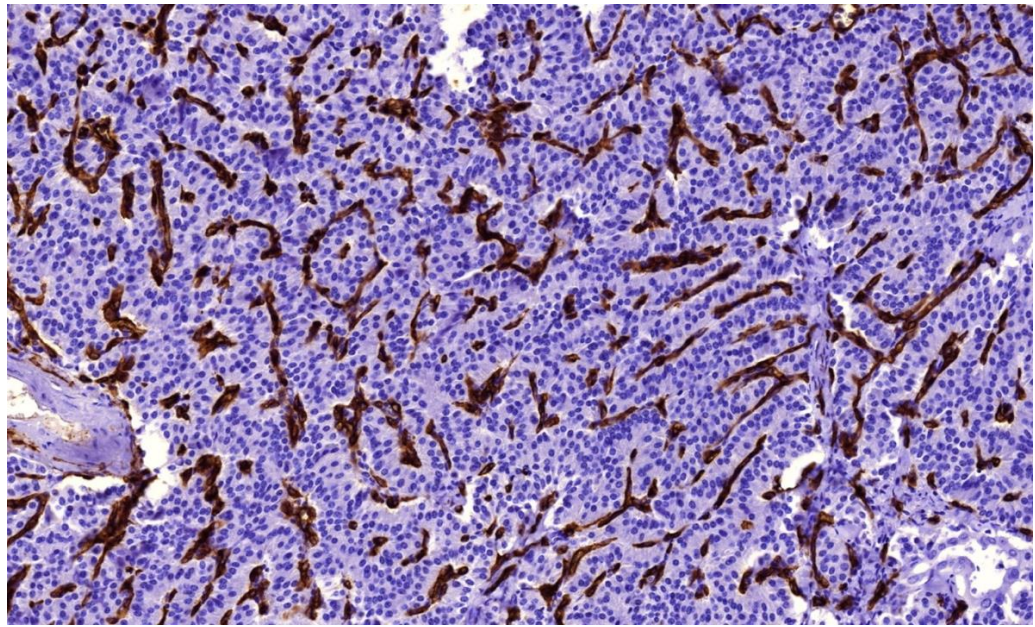


Рисунок 4 – Иммуногистохимическое исследование. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Экспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли.

Увеличение x200

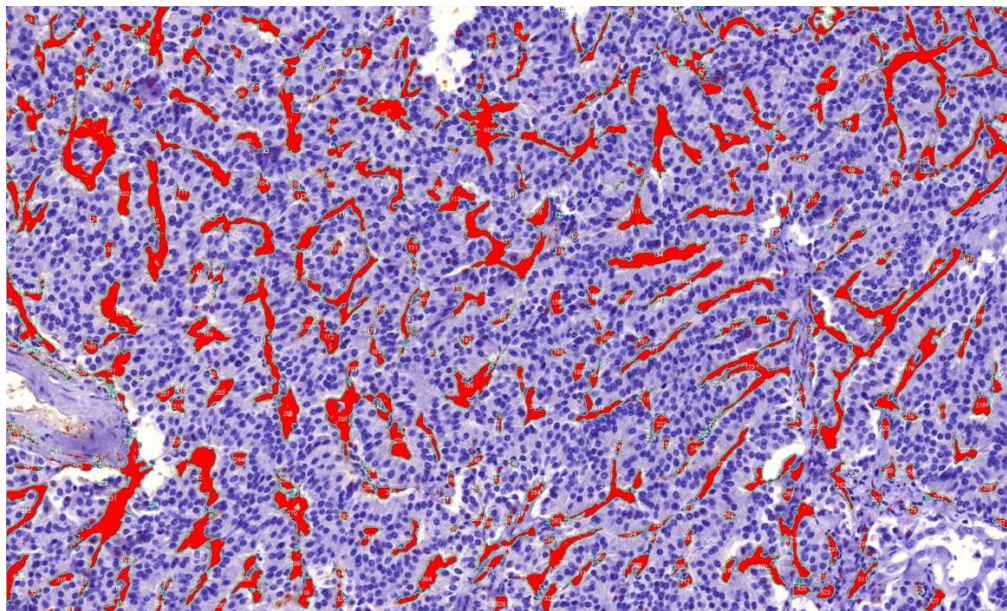


Рисунок 5 – Изображение после обработки в программе ImageJ. Красным цветом программой выделены микрососуды на основании экспрессии CD34. В последующем производится автоматическое суммирование площади, занимаемой отмеченными сосудами

Значения степени васкуляризации варьировали от 2.0 до 14.9% и коррелировали со степенью злокачественности опухоли, будучи значительно выше у образований с G1 степенью злокачественности ($MVD = 7.8 \pm 2.5\%$), чем у образований с G2 ($MVD = 6 \pm 3.3\%$) и G3 ($MVD = 3.2 \pm 1.5\%$), $p=0.0002$.

Также отмечалась корреляция между отношением плотности опухоли в ед.Н к плотности прилежащей паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу и степенью васкуляризации опухоли (MVD) $r=0.55$, $p=0,0005$ (рис. 6)

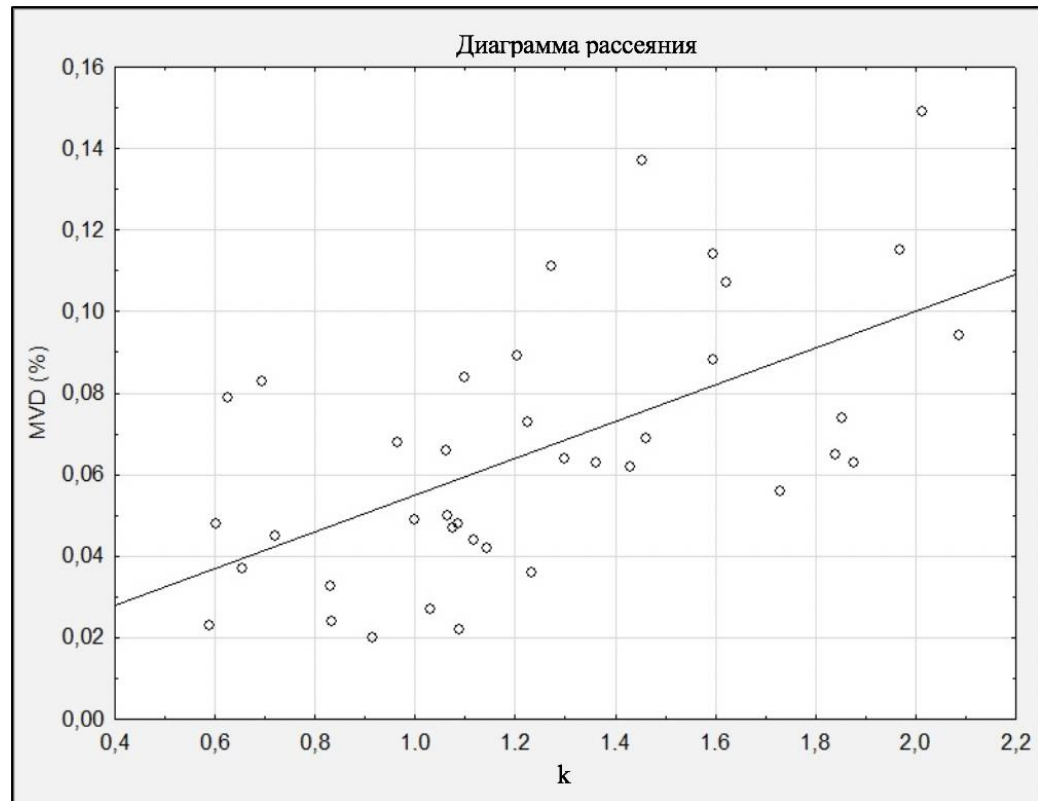


Рисунок 6 – График зависимости между относительным контрастным усилением опухоли (k) в артериальную фазу и степенью васкуляризации опухоли (MVD)

Отмечается корреляция между отношением плотности опухоли в ед.Н к плотности прилежащей паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу и степенью васкуляризации опухоли (MVD) $r=0.55$, $p=0,0005$.

Клинический пример №1.

Пациентка Б, 40 лет. Обратилась в ИХВ им. А.В. Вишневого с жалобами на общую слабость, сонливость, чувство голода, особенно в утренние часы и при длительных перерывах в приеме пищи, на прибавку в весе на 15 кг за последние пять лет.

Биохимический анализ крови: снижение уровня гликемии до 3,1 ммоль/л, инсулин крови —10,5 мкЕд/мл (норма 2,5—7,1 мкЕд/мл); С-пептид —3,4 нг/мл (норма 0,7—1,9 нг/мл). Суточный гликемический профиль показал колебания уровня глюкозы крови от 2,43 до 4,9 ммоль/л

По данным МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, проведенном в ИХВ им. А.В. Вишневого, была выявлена гиперваскулярное солидное образование перешейка поджелудочной железы (Рис. 7).

Контуры образования ровные, четкие, размеры 15x18 мм. В нативную фазу образование изоденсно окружающей паренхиме поджелудочной железы. При введении контрастного препарата отмечается интенсивное его накопление в артериальную фазу до 150 ед.Н., в венозную фазу образование снова становится изоденсным относительно окружающей паренхимы поджелудочной железы, плотность его- 112 ед.Н. – тип I контрастного усиления. Относительное накопление контрастного препарата образованием в артериальную фазу (k) составило 1,7.

На основании типичной МСКТ-картины и данных анамнеза была заподозрена нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Grade 1 (инсулинома). Была поведена малоинвазивная хирургическая операция – робот-ассистированная энуклеация опухоли. По данным патоморфологического исследования – индекс пролиферации опухоли (Ki-67) составил 2%, степень злокачественности опухоли- Grade 1. Степень васкуляризации опухоли (MVD) была высокая- 8,8 %. Пациентка выписана с улучшением.

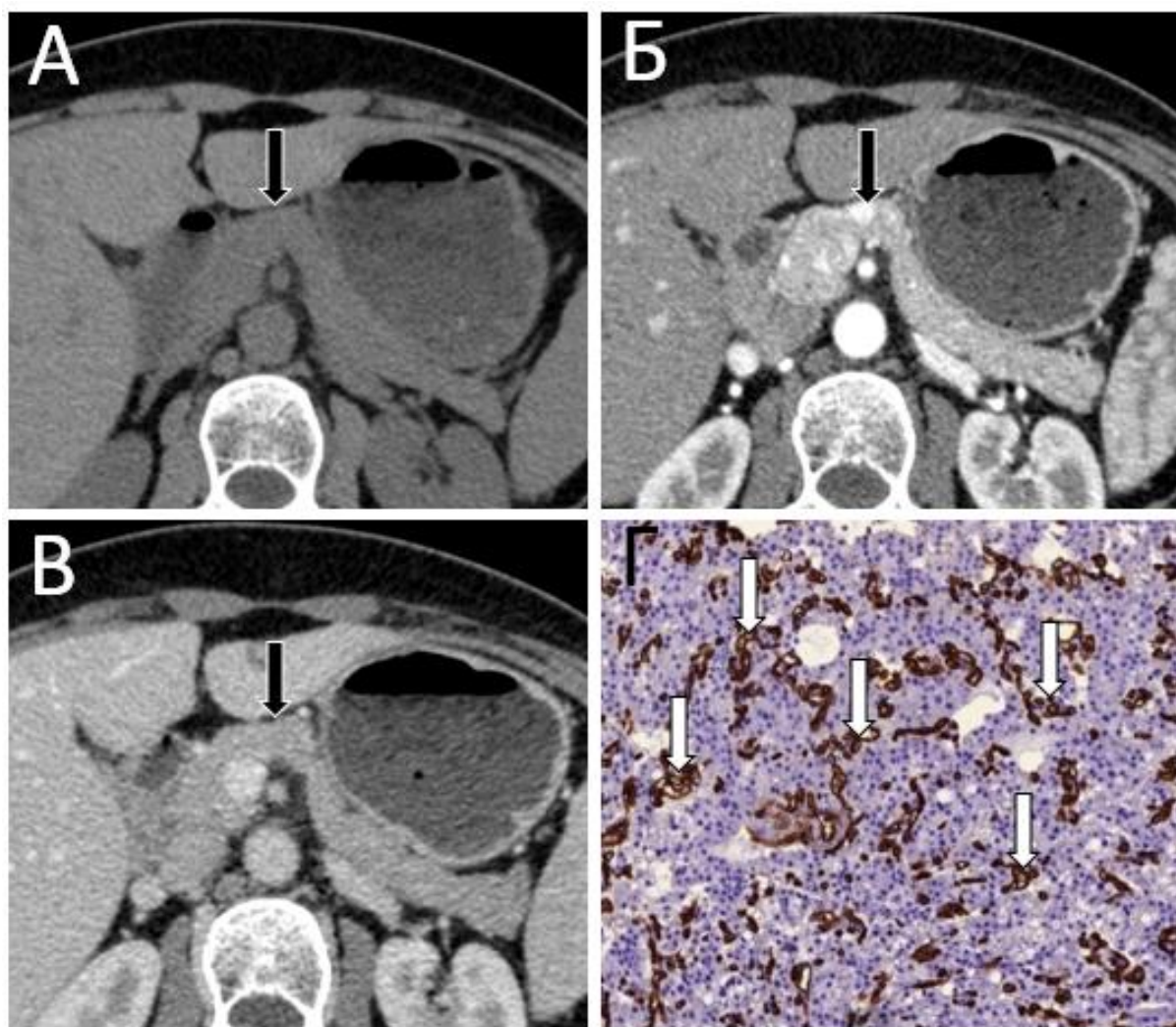


Рисунок 7 – гистологически верифицированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Grade 1 (Ki-67 - 2%). Серия КТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б) и венозную (В) фазы контрастного усиления. В перешейке поджелудочной железы визуализируется гомогенное образование малых размеров с чёткими контурами (черная стрелка), интенсивно накапливающее контрастный препарат, максимально в артериальную фазу контрастного усиления. Г - иммуногистохимическое исследование, экспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли, увеличение x200 (белая стрелка). MVD=8,8 %

3.3 Обсуждение полученных результатов

Дифференциальная диагностика новообразований поджелудочной железы на дооперационном этапе, в частности идентификация НЭО, имеет принципиальное значение. Это обусловлено различной тактикой лечения протоковых аденокарцином, кистозных, солидно-псевдопапиллярных и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [19]. Подходы к лечению нейроэндокринных новообразований за последние годы также претерпели существенные изменения, что связано с расширением показаний к малоинвазивным вмешательствам (в том числе робот-ассистированным) и появлением эффективных препаратов таргетной терапии [106]. В последнее время накопились данные об эффективности консервативного лечения небольших (менее 2 см) нефункционирующих нейроэндокринных опухолей [72, 149]. В связи с этим растет необходимость в точной предоперационной оценке основных факторов, определяющих прогноз течения заболевания, к которым относятся степень злокачественности опухоли и распространенность опухолевого процесса [48, 106]. Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии не всегда могут точно свидетельствовать о степени злокачественности опухоли, так как материал для биопсии берется из небольшого участка, в то время как нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы часто бывают неоднородны [49, 61, 144]. После пересмотра классификации НЭО в 2010 году было опубликовано несколько статей, посвященных выработке МСКТ-критериев, позволяющих предположить степень злокачественности опухоли на дооперационном этапе [48, 98, 144].

Ряд научных работ основан на изучении связи между размерами НЭО поджелудочной железы и степенью злокачественности. R. Bettini и соавт. в исследовании результатов лечения 177 пациентов с нефункционирующими НЭО выявили, что размер более 20 мм является независимым предиктором злокачественности опухоли [48]. Схожие результаты были получены также

К.Takumi и соавт.: размер опухоли более 20 мм был ассоциирован с Grade 2 [144]. В ходе нашего исследования показатели точности в определении G2 степени злокачественности при размере опухоли более 20 мм составили 74%. Тем не менее, по результатам нашего исследования, 11 из 35 НЭО Grade 2 и Grade 3 имели размеры меньше 2 см. Таким образом, учитывая только размер опухоли по данным МСКТ, эти образования могли бы быть ложно классифицированы как Grade 1 опухоли. Однако существуют и другие МСКТ-признаки злокачественности опухоли, которые позволяют предсказать более агрессивное течение заболевания даже в случае образований небольших размеров [99, 144].

Обычно в опухолевых образованиях (например, в случае рака молочной железы, легких, печени) выраженный неоангиогенез является предиктором высокой степени злокачественности и неблагоприятного исхода [142]. В НЭО поджелудочной железы отмечается же обратная зависимость между степенью васкуляризации опухоли и ее злокачественностью. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы являются преимущественно гипervasкулярными образованиями. Это объясняется тем, что возникают они из островковых клеток поджелудочной железы, которые сами по себе имеют богатое кровоснабжение [136]. По мере развития опухоли и повышения степени ее злокачественности отмечается нарушение микроангиоархитектоники опухоли, происходит разрастание опухолевых клеток и соответственно меняются параметры контрастирования опухоли [28]. Таким образом обратная зависимость между степенью контрастирования и уровнем злокачественности опухоли объясняется тем, что в G1 НЭО отмечается большая плотность мелких сосудов на единицу площади (MVD – microvascular density), чем в G2 и G3 НЭО.

Примеры образований представлены на рисунках 8-10

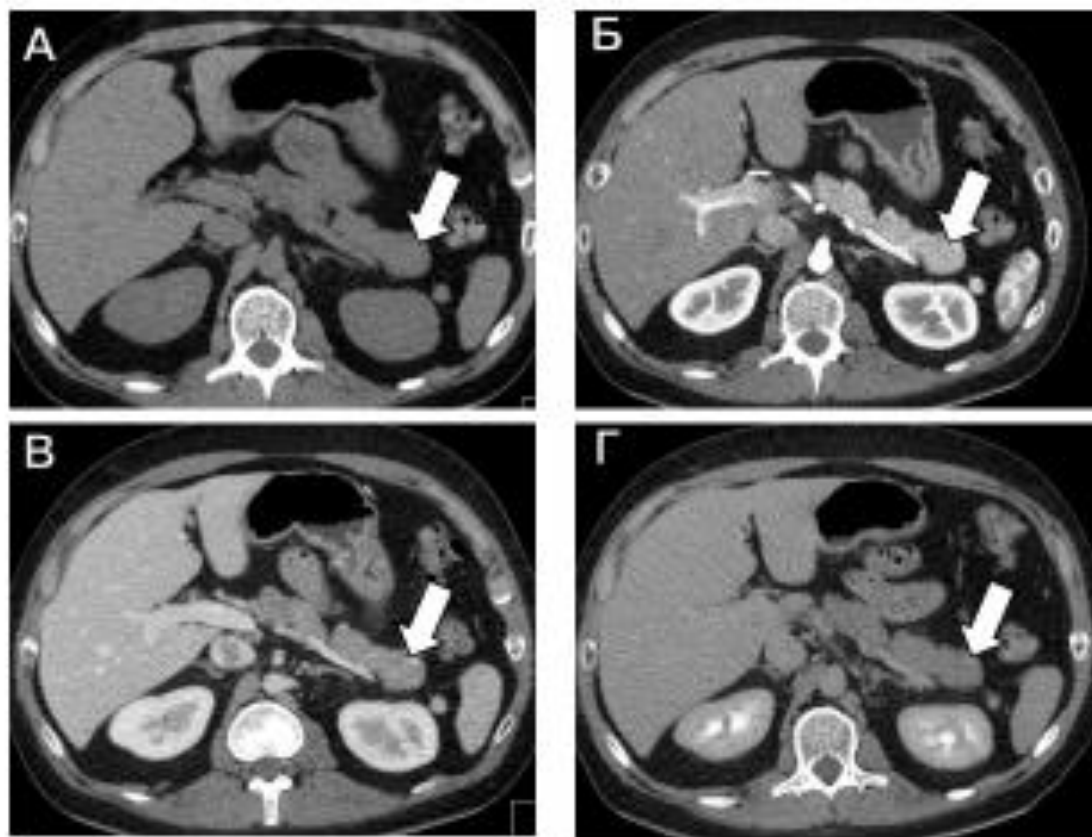


Рисунок 8 – нефункционирующая НЭО хвоста поджелудочной железы, Grade 2 (отмечена стрелкой). Серия МСКТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б), венозную (В) и отсроченную (Г) фазы контрастного усиления

По данным G.d'Assignies и соавт, НЭО с индексом пролиферации Ki-67 менее 2% имеют значительно большее значение MVD и более выраженное накопление контрастного препарата при проведении МСКТ-перфузии по сравнению с образованиями с индексом Ki-67 более 2% [57]. Согласно полученным нами данным, чем меньше степень злокачественности опухоли, тем более интенсивно она накапливает контрастный препарат, при этом зависимость между степенью контрастного усиления и Grade опухоли более выражена в артериальную фазу. По нашим данным отношение плотности опухоли к плотности поджелудочной железы в артериальную фазу для G1 НЭО составило $1,53 \pm 0,45$, для G2 НЭО – $1,01 \pm 0,33$, для

G3 НЭО – $0,86 \pm 0,35$ ($p=0.0003$). Также нами были получены данные, о том что значения степени васкуляризации опухоли (MVD) коррелировали со степенью ее злокачественности, будучи значительно выше у образований с G1 степенью злокачественности ($MVD= 7.8 \pm 2.5\%$), чем у образований с G2 ($MVD= 6 \pm 3.3 \%$) и G3 ($MVD = 3.2 \pm 1.5\%$), $p=0.0002$. Также отмечалась корреляция между отношением плотности опухоли в ед.Н к плотности прилежащей паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу и степенью васкуляризации опухоли (MVD) $r= 0.55$, $p=0,0005$.

К. Takumi и соавт. при анализе результатов исследований 28 пациентов с гистологически подтвержденными очагами НЭО поджелудочной железы с G1 и G2 степенями злокачественности получили сходные с нашими результаты. Характерной чертой НЭО G2 степени злокачественности (с точностью до 82%) были: размеры образования более 20 мм, наличие отдаленных метастазов и изоденсность образования по отношению к паренхиме поджелудочной железы в венозную фазу [144].

В литературе есть данные также о дополнительных МСКТ-критериях в определении степени злокачественности НЭО. В частности, Capelli и соавт. доказали, что проградиентное контрастное усиление ткани опухоли (то есть более выраженное контрастное усиление в отсроченную фазу) является специфическим признаком для нейроэндокринной карциномы. При этом все опухоли, характеризующиеся быстрым накоплением контрастного препарата с последующим быстрым его вымыванием, являлись более «доброкачественными» нейроэндокринными образованиями (Grade 1, Grade 2). Наше исследование также показало выраженную корреляцию между паттерном контрастирования и степенью злокачественности опухоли: большинство образований с низкой степенью злокачественности (Grade I) характеризовались пиком контрастирования в артериальную фазу, при этом большинство образований с более высокой степенью злокачественности (Grade II,III) обладали пиком контрастирования в венозную или

отсроченную фазу или же характеризовались гиподенсностью по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы во все фазы исследования ($p=0.001$).

При этом не наблюдается схожей зависимости между степенью васкуляризации опухоли и типом контрастирования по данным МСКТ. Это объясняется тем, что площадь микрососудов в опухоли влияет на объем контрастного препарата, попадающего в структуру опухоли, но не на время наступления пика контрастирования. Тип контрастного усиления (ранний или поздний) зависит от баланса между поступлением крови и задержкой контрастного препарата в интерстициальной межклеточной ткани [54]. Этот механизм описан на примере поступления контрастного препарата в ткань холангиоцеллюлярной карциномы, где избыточный фиброз в структуре опухоли приводит к более позднему ее контрастированию [69, 97]. Сходным образом Tatsumoto и соавт. в своей работе доказали связь между выраженностью стромальной ткани в структуре нейроэндокринной опухоли и параметрами ее контрастирования [144].

Все вышеперечисленные признаки связаны не только со степенью злокачественности опухоли, но и косвенно свидетельствуют о прогнозе и возможной эффективности хирургического лечения. Так, D.W. Kim и соавт. [98] в результате обследования 161 пациента с гистологически верифицированным диагнозом НЭО G1–G3 выявили, что размер опухоли более 3 см, степень контрастного усиления опухоли в венозную фазу менее 1,1 и наличие метастазов были связаны с большей частотой рецидивов опухоли, а также с меньшей продолжительностью жизни больных после проведенного радикального оперативного вмешательства. Наличие хотя бы 2 из 5 КТ-критериев (контрастное усиление в венозную фазу менее 1,1, нечеткий контур, размер более 3 см, расширение общего желчного протока, вовлечение сосудов) позволяло поставить диагноз G3 НЭО с чувствительностью 92,3% и специфичностью 87,7%.

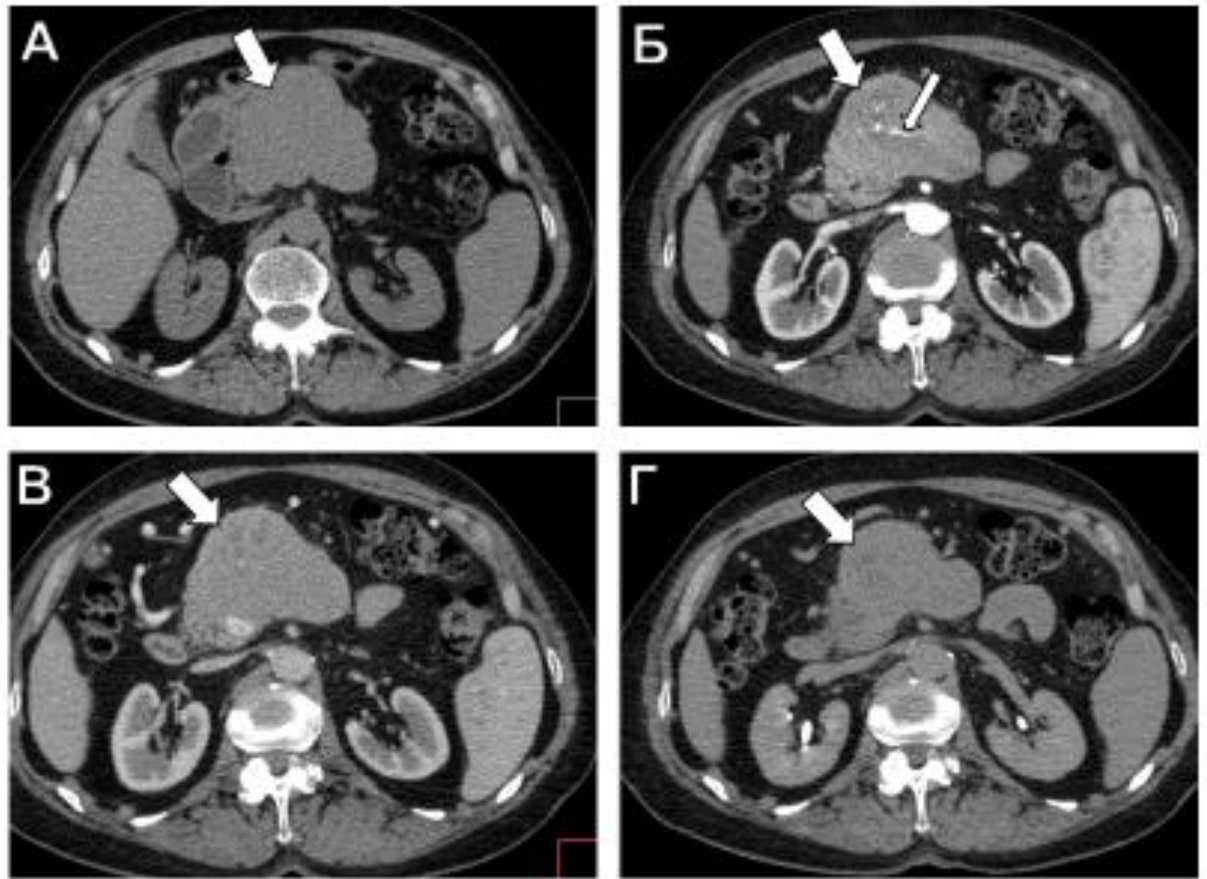


Рисунок 9 – нефункционирующая НЭО перешейка поджелудочной железы, Grade 3 (отмечена толстой стрелкой), питающая артерия (отмечена тонкой стрелкой). Серия МСКТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б), венозную (В) и отсроченную (Г) фазы контрастного усиления

Касательно других нетипичных признаков для НЭО (таких как гетерогенность опухоли, нечеткость контуров, наличие в структуре кальцинатов, расширение панкреатического протока, наличие метастазов в печени) данные в литературе разнятся [83, 129]. Луо и соавт. отмечают более частую частоту встречаемости нечеткости контуров образования, расширения панкреатического протока и наличия

отдаленных метастазов у образований с более высокой степенью злокачественности [114].

Нами не было получено статистически достоверных данных о связи между степенью расширения главного панкреатического протока, расширением общего желчного протока, наличием метастазов в печень, вовлечением окружающих сосудов и степенью злокачественности НЭО. Наши результаты сходны с результатами Takumi и соавт., где также не было отмечено зависимости между степенью злокачественности опухоли и наличием в структуре кальцинатов, четкостью контуров опухоли и сопутствующим расширением ГПП [144]. Вероятно, причиной этому является малое количество в нашем исследовании и в исследовании Takumi пациентов с нейроэндокринной карциномой – G3 НЭО, которая характеризуется наиболее агрессивным ростом, а также всеми другими признаками злокачественных опухолей. Малое количество пациентов с G3 НЭО в нашем и в других исследованиях объясняется тем, что образования с низкой степенью дифференцировки на момент постановки диагноза в большинстве случаев уже нерезектабельны, из-за чего отсутствует материал для патоморфологического сопоставления (результаты биопсии недостаточно точны и не могут характеризовать всю опухоль в отличие от резецированного при операции материала).

Одним из сложных аспектов в диагностике является различие между зоной некроза и участками кистозной трансформации. Зона некроза на КТ-сканах гиподенсна во все фазы исследования, имеет неровные и нечеткие контуры. Киста на КТ-сканах также гиподенсна в нативную фазу и не накапливает контрастный препарат, но имеет ровные и четкие контуры, при этом чем меньшие размеры имеет киста, тем сложнее отличить ее от зоны некроза. Кистозная трансформация НЭО, по мнению ряда авторов, ассоциирована с более доброкачественным течением и меньшим риском метастазирования [96, 112]. В то же время зоны некроза свидетельствуют о быстром темпе роста опухоли и характерны для нейроэндокринных неоплазий с G3 степенью злокачественности [57]. В нашем

исследовании мы не получили данных о связи наличия кистозной трансформации или зон некроза и злокачественности опухоли. Вероятно, причиной этому является малое количество образований с наличием участков кистозных изменений или некроза в нашем исследовании.



Рисунок 10 – нефункционирующая НЭО хвоста поджелудочной железы с кистозной трансформацией, Grade 1 (отмечена стрелкой). Артериальная фаза исследования

Стоит отметить, что, несмотря на в целом более благоприятное течение, опухоли с кистозным компонентом имеют часто большие размеры (более 30 мм) [53, 96, 112]. Этот момент важен при дифференциальной диагностике (учитывая то, что размеры НЭО более 20 мм традиционно считаются признаками злокачественности нейроэндокринной опухоли).

НЭО с кистозным компонентом, занимающим более 90% площади опухоли, сложно отличить от других кистозных образований поджелудочной железы (таких как внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, муцинозная кистозная опухоль, олигоцистная серозная цистаденома), тем более что НЭО с выраженным кистозным компонентом часто являются нефункционирующими. В дифференциальной диагностике помогает наличие у НЭО с кистозной трансформацией периферического гиперваскулярного “ободка” [96].

На основании полученных результатов нами был предложен диагностический алгоритм, позволяющий дифференцировать НЭО низкой степени злокачественности (Grade I) и НЭО более высокой степени злокачественности (Grade II и III) (см. приложение).

Клинический пример №2.

Пациент О., 52 года. Обратился в ИХВ им. А.В. Вишневого по поводу случайно обнаруженного по данным УЗИ органов брюшной полости гипоехогенного образования хвоста поджелудочной железы. Других жалоб пациент не предъявляет.

По данным МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, проведенном в ИХВ им. А.В. Вишневого, было выявлено образование хвоста поджелудочной железы (Рис.).

Контуры образования ровные, четкие, размеры 43х51 мм. В нативную фазу образование слабо-гиподенсно окружающей паренхиме поджелудочной железы. При введении контрастного препарата отмечается его накопление в артериальную фазу до 86 ед.Н., в венозную фазу отмечается максимальное накопление контрастного препарата, плотность его- 93 ед.Н. – тип II контрастного усиления. Относительное накопление контрастного препарата образованием в артериальную фазу (k) составило 0,97.

На основании МСКТ-картины и данных анамнеза была заподозрена нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Grade 2. В дифференциальном ряду была также солидная псевдо-папиллярная опухоль поджелудочной железы. Пациенту была поведена дистальная резекция поджелудочной железы. По данным патоморфологического исследования – индекс пролиферации опухоли (Ki-67) составил 5%, степень злокачественности опухоли- Grade 2. Степень васкуляризации опухоли (MVD) была достаточно низкая – 5,2 %. Пациент выписан с улучшением.

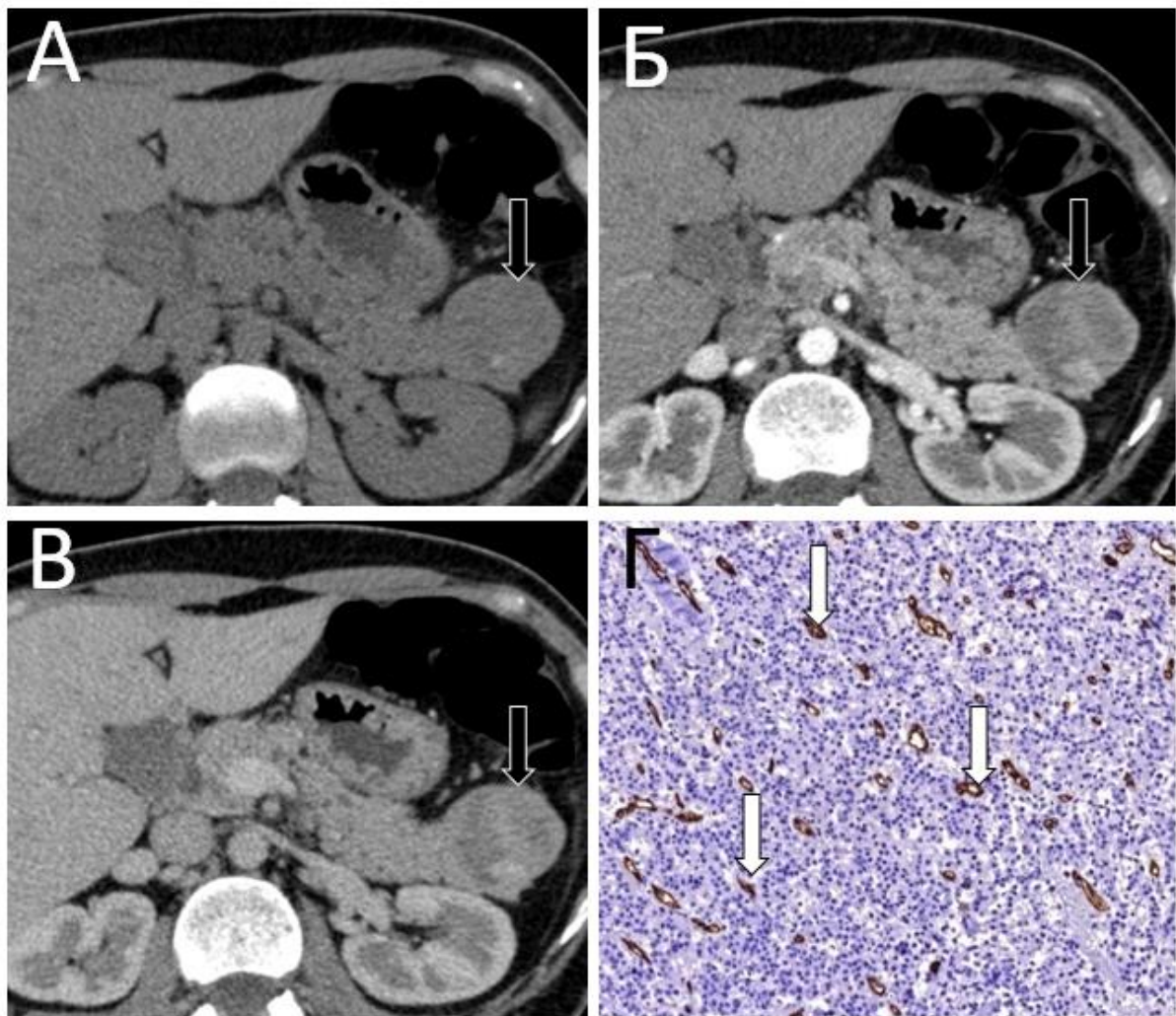


Рисунок 11 - гистологически верифицированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Grade 2 (Ki-67 - 5%). Серия КТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б) и венозную (В) фазы контрастного усиления. В

хвосте поджелудочной железы визуализируется образование неомогенной структуры, преимущественно гиподенсное в артериальную и венозную фазы контрастирования (черная стрелка). Г- иммуногистохимическое исследование, экспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли, увеличение $\times 200$ (белая стрелка). MVD 5,2 %

Последний вопрос, который необходимо рассмотреть в теме диагностики НЭО поджелудочной железы — это диагностика нефункционирующих опухолей. Основное ее отличие состоит в том, что пациенты с нефункционирующими НЭО не имеют специфической симптоматики и диагностика базируется в первую очередь на методах визуализации. Часто такие опухоли обнаруживаются случайно, во время исследования, проведенного по другому поводу. По данным различных крупных одно — и многоцентровых эпидемиологических исследований доля нефункционирующих нейроэндокринных неоплазий равна 68% - 90% [30, 33, 45, 75]. Считается, что позднее обнаружение нефункционирующих НЭО — это основная причина того, что на момент выявления многие нефункционирующие опухоли имеют достаточно крупные размеры и высокую степень злокачественности. В этом случае необходима дифференциальная диагностика с другими образованиями поджелудочной железы.

По результатам нашего исследования, доля нефункционирующих НЭО значительно выше среди образований с Grade 2 и Grade 3 степенями злокачественности ($p < 0,05$). Характер их контрастирования часто отличается от характера контрастирования функционирующих опухолей [32, 44, 60, 67, 73]. На нативных КТ-изображениях можно визуализировать увеличение какого-либо отдела железы в размерах. Плотность опухоли обычно не отличается от плотности паренхимы, однако в центральном отделе могут выявляться гиподенсные зоны — очаги некроза или кистозная трансформация [64, 79, 121]. Как и у функционирующих НЭО, в нативную фазу исследования в структуре

нефункционирующих НЭО можно обнаружить кальцинаты [34, 36]. При локализации опухоли в головке поджелудочной железы можно наблюдать расширение вирсунгова протока или симптом «двухстволки», который заключается в одновременном расширении общего желчного и панкреатического протоков [148]. При больших размерах опухоли возможно неоднородное накопление контрастного препарата, с наличием гиперденсных и гиподенсных зон [62, 77, 87]. Также в артериальную и венозную фазу образования могут быть гипо- или изоденсны окружающей паренхиме поджелудочной железы.

Таким образом, МСКТ-признаки, характерные для некоторых НЭО с G2 и G3 степенями злокачественности (нечеткий контур, гиподенсность в артериальную и венозную фазы, расширение главного панкреатического протока и инвазия в сосуды) могут быть характерны также для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. В особенности важна дифференциальная диагностика между протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы и нефункционирующими негиперваскулярными НЭО, ввиду того что прогноз и исходы хирургического лечения НЭО лучше, чем при протоковых аденокарциномах. Также существенно отличается тактика лечения пациентов с протоковой аденокарциномой и нефункционирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы. В следующей главе мы рассмотрим особенности дифференциальной диагностики этих двух заболеваний

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МСКТ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ НЭО И ПРОТОВОКОВЫХ АДЕНОКАРЦИНОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1. Общая характеристика негиперваскулярных НЭО поджелудочной железы по данным МСКТ с внутривенным контрастированием, корреляция с патоморфологическими данными

По характеру контрастирования в артериальную фазу контрастного усиления все НЭО были разделены на две группы: гиперваскулярные (43/74, 58%) и негиперваскулярные (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 (Табл. 12).

Таблица 12 – Демографические и клинические характеристики пациентов

Признак	Гиперваскулярны е НЭО (n=43)	Негиперваскулярны е НЭО (n=31)	Протоковая аденокарцином а (n=80)	p
Возраст (годы)	52 ± 9	54 ± 12	59 ± 13	>0,05
Пол				
мужской	18	16	33	>0,05
женский	25	15	47	
Локализация опухоли				
Головка/перешеек	10	7	54	>0,05
Тело	21	10	12	
Хвост	12	14	14	

Результаты патоморфологического исследования изучаемых опухолей представлены на таблице 13. 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 ($8.4 \% \pm 2.9$), $p < 0.01$.

Таблица 13 – Распределение результатов патоморфологического исследования опухолей между НЭО с гиперваскулярным и негиперваскулярным характерами контрастирования.

Характеристики пациентов	Гиперваскулярные НЭО (n=43)	Негиперваскулярные НЭО (n=31)	p
Степень злокачественности опухоли (Grade)			
Grade 1 (n=39)	32	7	0.0001
Grade 2 (n=30)	10	20	
Grade 3 (n=5)	1	4	
Гормональная активность			
Функционирующая опухоль (n=42)	29	13	0.029
Нефункционирующая опухоль (n=32)	14	18	
Метастазы в региональные лимфатические узлы			
есть (n= 8)	1	7	0.013
нет (n= 66)	42	24	
Метастазы в печень			
есть (n= 8)	1	4	0.096
нет (n= 66)	42	27	
MVD	8.4 % ± 2.9	4.7 % ± 2.1	<0.01
ki-67 index	2.2 ± 2 %	6.0% ± 5%	<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) $p=0.029$.

4.2. МСКТ-критерии дифференциальной диагностики негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы.

Результаты сравнения МСКТ-признаков гиперваскулярных, негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы представлены на таблице 14.

Средний размер опухоли был больше у негиперваскулярных опухолей ($24,8 \pm 11,2$ мм) чем у гиперваскулярных ($20,5 \pm 15,7$ мм), однако различие не было статистически достоверным. Гиперваскулярные НЭО, по сравнению с негиперваскулярными, чаще имели четкие контуры (38/43, 88% vs. 18/31, 58 %) $p<0.01$. Также в случае гиперваскулярных НЭО реже встречалась инфильтрация окружающей жировой клетчатки (1/43, 2% vs. 8/31, 26 %, $p=0.01$) и инвазия в сосуды (1/43, 2% vs. 7/31, 23%, $p=0.02$).

В отношении гомогенности опухоли, наличия в структуре кальцинатов и кистозного компонента, расширения ГПП- не отмечалось статистически достоверной разницы между гиперваскулярными и негиперваскулярными нейроэндокринными опухолями.

Таблица 14 – Сравнение МСКТ-признаков гиперваскулярных НЭО, негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы во все фазы исследования

<i>МСКТ-признак</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

Совершенно другие результаты были получены при сравнении МСКТ-признаков негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином. Негиперваскулярные НЭО, по сравнению с протоковыми аденокарциномами, чаще имели ровные и четкие контуры (18/31, 58% vs. 20/80, 25%) $p < 0.001$ и чаще имели кистозный компонент в структуре (8/31, 26% vs. 2/80, 5%; $p < 0.001$). Кальцинаты в структуре протоковых аденокарцином отсутствовали и встречались только в структуре негиперваскулярных НЭО (4/31, 13%) $p < 0.01$.

Протоковые аденокарциномы поджелудочной железы, в свою очередь, чаще вызывали расширение главного панкреатического протока (77/80, 97% vs. 6/31, 19%; $p < 0.001$), инвазию в окружающую жировую клетчатку (64/80, 81% vs. 9/31, 29%; $p < 0.0001$) и окружающие сосуды (42/80, 53% vs. 8/31, 26%; $p = 0.011$). В отношении гомогенности опухоли и размера не отмечалось статистически достоверной разницы между негиперваскулярными нейроэндокринными опухолями и протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы.

Результаты анализа параметров накопления контрастного препарата тканью опухоли представлены в таблице 15.

В нативную фазу исследования значимых различий между плотностями образований выявлено не было, образования были преимущественно изоденсны окружающей паренхиме. При получении фаз динамического контрастирования отмечалось различие в степени накопления контрастного препарата.

Выявлено, что для негиперваскулярных НЭО, по сравнению с протоковыми аденокарциномами, характерно более выраженное накопление контрастного препарата в венозную фазу. Средняя денситометрическая плотность негиперваскулярных НЭО в венозную фазу составляла $90,3 \pm 43,1$ ед.Н, протоковых аденокарцином - $51,5 \pm 7,4$ ($p = 0.032$).

Таблица 15 – Сравнение параметров контрастирования гиперваскулярных НЭО, негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы все фазы исследования

<i>Критерий</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
k (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	<0.0001	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

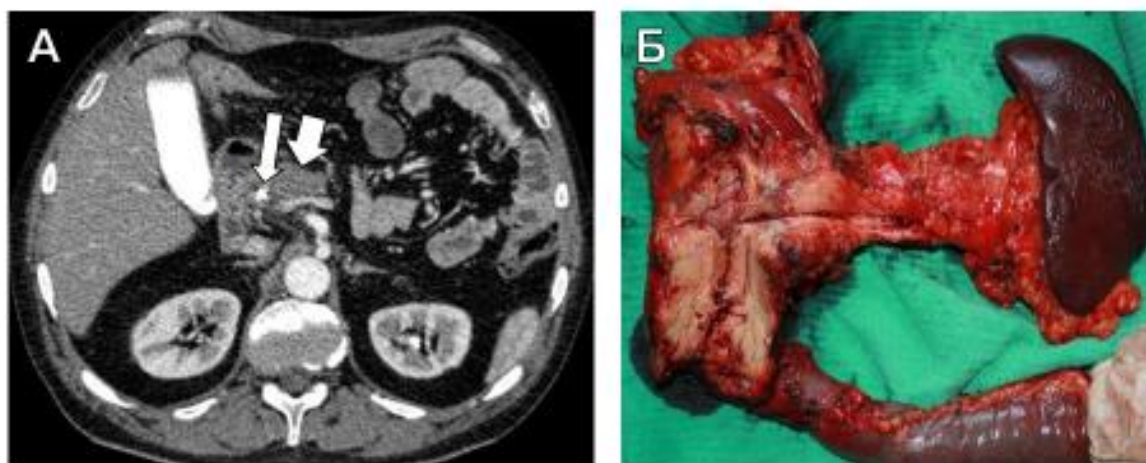


Рисунок 12 – Протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы: А) МСКТ-изображение полученное в артериальную фазу (указана толстой стрелкой), стент в общем желчном протоке (указан тонкой стрелкой). Б) Морфологический препарат удаленного спленопанкреатодуоденального комплекса.

При сравнении значений относительного контрастного усиления опухолей (отношении плотности образования к плотности паренхимы поджелудочной железы) была выявлена статистически более значимая достоверность различия между группами. Среднее значение отношения плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в венозную фазу для негиперваскулярных НЭО составило 1.02 ± 0.14 , для протоковых аденокарцином поджелудочной железы составило 0.78 ± 0.20 , $p=0.012$ (рис. 7). Однако в артериальную и отсроченную фазы различия между группами не были статистически достоверными (рисунок 13).

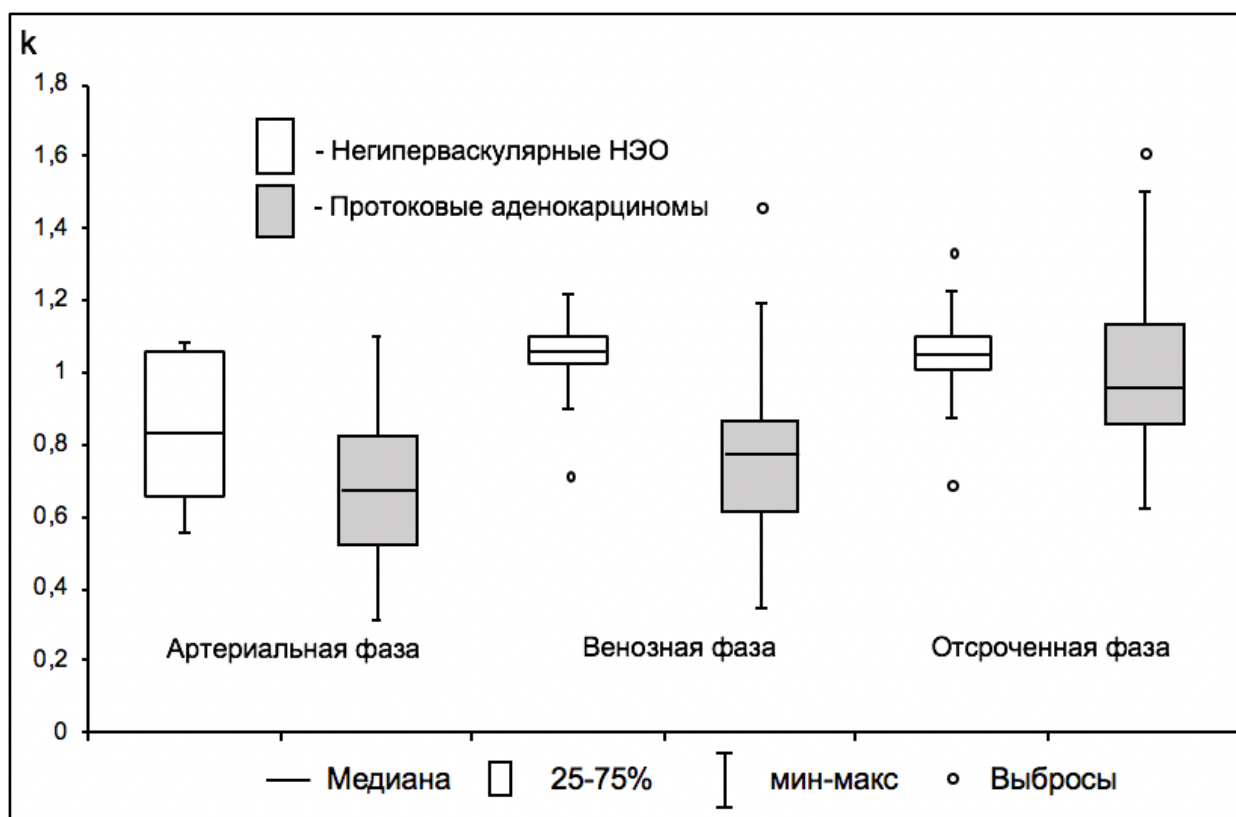


Рисунок 13 – Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную, венозную и отсроченные фазы контрастного усиления (график «ящик с усами»)

Относительно паттерна контрастирования образований можно выделить следующие закономерности. 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%), в то время как для протоковых аденокарцином были характерны гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы – тип III контрастного усиления (45/80, 56%) или пик контрастирования наблюдаемый в отсроченную фазу исследования – тип IV контрастного усиления (18/80, 22%), $p < 0.0001$.

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. Диагностически значимым отрезным критерием для определения негиперваскулярных НЭО явилось повышение относительной плотности (k) в венозную фазу более 0,9.

Таблица 16 – 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%

Таким образом были определены МСКТ- признаки, обладающие наибольшей чувствительностью в дифференциальной диагностике между негиперваскулярными

НЭО и протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ppv), прогностическая ценность отрицательного результата (npv) для каждого из выбранных МСКТ-признаков (таблица 16).

Наибольшей точностью в определении негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей обладали: отсутствие расширения панкреатического протока (точность 92%), отсутствие инфильтрации парапанкреатической клетчатки (79%), типы I или II контрастного усиления (77 %), отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы в венозную фазу более 0,9 (76%).

Клинический пример №3.

Пациент Н., 36 лет. Обратился в ИХВ им. А.В. Вишневского с жалобами на быструю утомляемость и тяжесть в правом подреберье.

По данным МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, проведенном в ИХВ им. А.В. Вишневского, было выявлено образование хвоста поджелудочной железы (Рис.).

Контуры образования неровные, нечеткие, размеры 45х49 мм. Структура образования солидная, с наличием единичного гиперденсного включения (кальцинат). В нативную фазу образование слабо-гиподенсно окружающей паренхиме поджелудочной железы. При введении контрастного препарата отмечается слабое его накопление, в артериальную фазу до 56 ед.Н., в венозную фазу до 59 ед.Н. – отмечается гиподенсность относительно паренхимы поджелудочной железы во все фазы контрастирования- тип III контрастного усиления. Относительное накопление контрастного препарата образованием в артериальную фазу (к) составило 0,78, в венозную- 0,92. В паренхиме печени были выявлены множественные образования неправильной формы, накапливающие

контрастный препарат в виде периферического гипervasкулярного ободка (метастазы).

При наличии в поджелудочной железе солидного гиповаскулярного образования в первую очередь следует думать о протоковой аденокарциноме. Однако более высокая интенсивность накопления контрастного препарата в венозную фазу ($k > 0,9$), наличие в структуре опухоли кальцината, а также наличие в печени гипervasкулярных образований, вероятно метастазов (гипervasкулярные метастазы типичны для нейроэндокринных опухолей) позволило на основании МСКТ-картины заподозрить нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы Grade 3. Пациенту была поведена дистальная резекция поджелудочной железы. По данным патоморфологического исследования – нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Grade 3, индекс пролиферации опухоли (Ki-67) составил более 20%. Степень васкуляризации опухоли (MVD) была низкая – 2,0 %. Представленное наблюдение иллюстрирует разнообразие МСКТ-картины нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

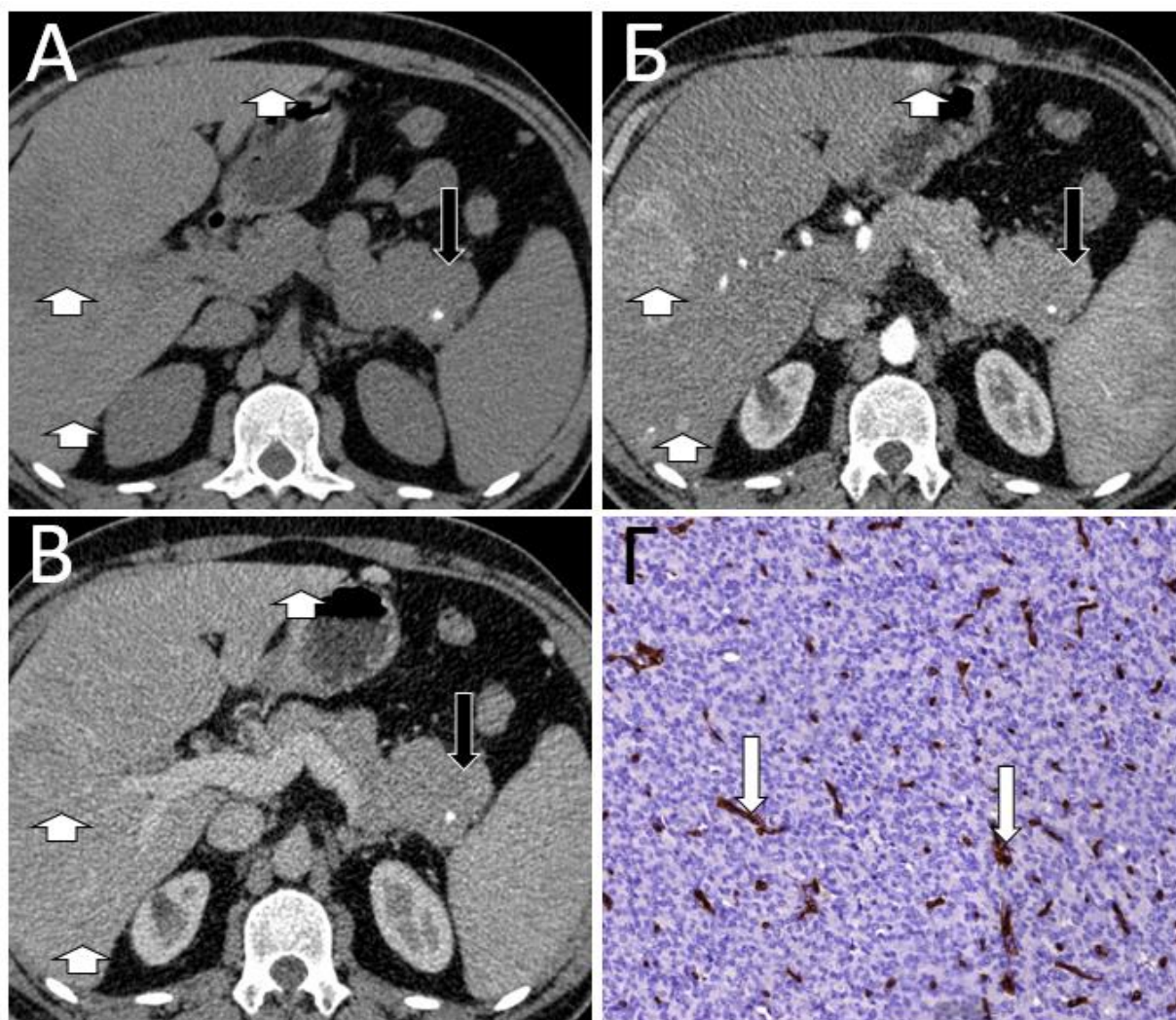


Рисунок 14 – Пациент 36 лет с гистологически верифицированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы Grade 3 (Ki-67 более 20%). Серия КТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б) и венозную (В) фазы контрастного усиления. В хвосте поджелудочной железы визуализируется образование с нечёткими неровными контурами, гиподенсное в артериальную и венозную фазы контрастирования (черная стрелка). В структуре опухоли в нативную фазу визуализируется гиперденсный кальцинат. В паренхиме печени определяется участок пониженной плотности, с четкими неровными контурами, неравномерно накапливающие контрастный препарат по периферии («симптом мишени»)-метастазы нейроэндокринной опухоли (короткая стрелка). Г-

иммуногистохимическое исследование, экспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли, увеличение $\times 200$ (белая стрелка). MVD=2,0 %

4.3 Обсуждение полученных результатов

Типичным признаком нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, ввиду хорошо развитой капиллярной сети, является интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу динамического контрастирования. Тем не менее, до 41% НЭО поджелудочной железы являются гиповаскулярными [81]. Низкая степень накопления контрастного препарата некоторыми НЭО объясняется меньшей степенью васкуляризации опухоли, то есть плотностью мелких сосудов на единицу площади – microvascular density (MVD). Также низкая интенсивность контрастирования может быть обусловлена выраженным фиброзом или наличием некроза в структуре опухоли, которые чаще встречаются в НЭО с более высокой степенью злокачественности (Grade 2 и 3) [97].

Ряд научных работ основан на изучении возможностей дифференциальной диагностики гиперваскулярных НЭО с другими гиперваскулярными образованиями поджелудочной железы, такими как солидная псевдопапиллярная опухоль, «псевдосолидная» серозная цистаденома, метастазы почечно-клеточного рака, интрапанкреатическая долька селезенки [88, 92, 126]. Тем не менее, в литературе на настоящий момент существует очень мало исследований, сфокусированных на дифференциальной диагностике между НЭО поджелудочной железы и протоковой аденокарциномой [90, 99] и совсем нет исследований, основанных на дифференциальной диагностике негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином поджелудочной железы по данным МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием. Дифференциальная диагностика этих двух новообразований имеет принципиальное значение, что обусловлено различным прогнозом и тактикой лечения [19].

Целью этой части исследования было изучение признаков, характерных для негиперваскулярных НЭО и оценка возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей и протоковых аденокарцином поджелудочной железы.

По результатам нашего исследования, 42% среди всего числа нейроэндокринных опухолей были изо- или гиподенсными относительно прилегающей паренхимы поджелудочной железы. Наши результаты сходны с результатами других авторов. По данным Rodalles и соавт., 39% нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы были изо- или гиподенсны относительно окружающей паренхимы поджелудочной железы [133]. По данным Nyodo и соавт., 43% среди всех НЭО поджелудочной железы имели в своей структуре участки пониженного накопления контрастного препарата, то есть изо- и гиподенсные по отношению к окружающей паренхиме органа, при этом в 21% случаев гиповаскулярной была вся структура опухоли [84]. Таким образом, негиперваскулярные НЭО — это достаточно частое явление, и их следует учитывать в дифференциальной диагностике новообразований поджелудочной железы.

По данным предыдущих исследований, степень васкуляризации НЭО поджелудочной железы, косвенно определяемая при МСКТ с внутривенным контрастированием, позволяет предсказать на дооперационном этапе степень злокачественности опухоли. Нейроэндокринные опухоли низкой степени злокачественности обычно имеют типичные признаки, такие как ровные четкие контуры, гомогенное контрастное усиление и гиперденсность в артериальную и венозную фазы контрастного усиления [98]. Напротив, опухоли с высокой степенью злокачественности обычно имеют нетипичные признаки, такие как нечеткие контуры, неоднородное контрастное усиление, гиповаскулярность в артериальную и венозную фазы контрастного усиления, расширение главного панкреатического протока.

D'Assignies и соавт. доказали, что объём и скорость кровотока по данным МСКТ-перфузии в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы зависит от количества мелких сосудов в структуре опухоли (MVD) и степени её злокачественности, определяемой с помощью иммуногистохимического метода (индекс пролиферации Ki-67) [57]. По мере прогрессии онкологического процесса и повышения степени злокачественности НЭО, понижается количество мелких сосудов в структуре опухоли и соответственно понижается интенсивность накопления контрастного препарата по данным МСКТ или МРТ с внутривенным контрастированием [117, 142].

По результатам нашего исследования также была выявлена корреляция между характером контрастирования нейроэндокринной опухоли и степенью её злокачественности. Среди 43 гиперваскулярных НЭО 32 образования (74%) имели степень злокачественности Grade 1, 10 образований – Grade 2 и всего одно- Grade 3, $p=0.0001$. При этом среди негиперваскулярных НЭО большинство образований (24, 77%) имели степень злокачественности Grade 2-3, и всего 7 образований (23%) имели степень злокачественности Grade 1.

Нами также было выявлено, что негиперваскулярные НЭО, по сравнению с гиперваскулярными, чаще имели инфильтрацию окружающей жировой клетчатки ($p<0.0001$) и инвазию в сосуды ($p=0.011$). Частота выявления метастазов в регионарные лимфоузлы, а также индекс пролиферации Ki-67 по данным патоморфологического исследования также были значительно выше у негиперваскулярных НЭО ($p=0.013$ и $p<0.01$).

Таким образом, негиперваскулярные НЭО имеют признаки более неблагоприятного прогноза, чем гиперваскулярные НЭО. Действительно, по результатам Worshunsky и соавт., гиповаскулярные НЭО (22% от общего числа нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы) чаще давали метастазы региональные лимфатические узлы и в печень [152]. Также по данным этого исследования, 5-летняя выживаемость у пациентов с гиповаскулярными НЭО была

самой низкой – 54%, в то время как 5-летняя выживаемость у пациентов с изо- и гиперваскулярными НЭО была значительно выше (89% и 93% соответственно).

Негиперваскулярные НЭО достаточно сложно отличить от других солидных образований поджелудочной железы, в частности- от протоковых аденокарцином.

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы — это злокачественное новообразование, исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы находится на четвертом месте среди причин смерти от рака и является самым часто встречаемым злокачественным новообразованием поджелудочной железы (до 90% всех опухолей) [6]. В России ежегодно раком поджелудочной железы заболевает около 13 тысяч человек, при этом на момент постановки диагноза около 80% больных неоперабельны ввиду местного или отдаленного распространения опухолевого процесса [6]. Пятилетняя выживаемость больных протоковой аденокарциномой железы после радикального оперативного лечения не превышает 10 %, при этом причиной смерти чаще всего является рецидив заболевания [22, 26].

В определении прогноза наибольшее значение имеет стадия заболевания, которая зависит от размера опухоли, прорастания её в окружающие органы и ткани, в т.ч. перинеуральной инвазии и наличия метастазов. При этом приоритетное значение в определении стадии принадлежит спиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастным усилением [26, 93]. Прогноз зависит также от особенностей лечения пациента, т.е. радикальности оперативного вмешательства, возможности проведения лучевой и химиотерапии, а также от морфологической характеристики самой опухолевой ткани (степени дифференцировки опухолевых клеток). По степени дифференцирования опухолевых клеток, различают: опухоль с низкой степенью клеточного дифференцирования, опухоль со средней степенью клеточного дифференцирования, а также высокодифференцированную аденокарциному.

Диагностика и лечение протоковой аденокарциномы поджелудочной железы сопряжены со значительными трудностями. В большинстве случаев на момент постановки диагноза уже имеются регионарные и отдаленные метастазы, что исключает возможность проведения радикальной операции. Томографические методы визуализации играют важнейшую роль в диагностике и стадировании рака поджелудочной железы [26]. Методом выбора при диагностике новообразований поджелудочной железы является МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, в то время как магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием, диффузионно-взвешенными изображениями и магнитно-резонансной холангио-панкреатикографией (МРХПГ) отведена уточняющая роль.

Протоковые аденокарциномы наиболее часто визуализируются как гиповаскулярные (гиподенсные) солидные образования в структуре поджелудочной железы. Однако при МСКТ с внутривенным контрастированием от 11% до 27% злокачественных новообразований могут быть изоденсны ткани поджелудочной железы [126, 154]. В таких случаях лишь выявление косвенных признаков позволяет заподозрить наличие новообразования и провести уточняющую диагностику.

Примеры визуализации образований представлены на рисунках 15- 20.



Рисунок 15 – протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, МСКТ-изображения, полученные в артериальную фазу контрастного усиления. Тонкими стрелками указаны общая печеночная и селезеночная артерии.

Обычно опухоль поражает головку железы (50-60 % случаев), реже тело (10 %) и хвост (5-8 % случаев) [89]. Наиболее типичный признак протоковой аденокарциномы поджелудочной железы — это расширение главного панкреатического протока и атрофия паренхимы поджелудочной железы проксимальнее уровня блока, а также симптом “двойного протока” – расширение главного панкреатического протока и общего желчного протоков. В случае изоденсной опухоли, наличие объёмного образования можно заподозрить по утрате дольчатой структуры паренхимы поджелудочной железы и неровности ее контуров [93, 118]. Тонкоигольная аспирационная биопсия образования также является неотъемлемым этапом в диагностике рака поджелудочной железы.

НЭО поджелудочной железы, по сравнению с протоковой аденокарциномой, имеют лучший прогноз и не требуют столь расширенного оперативного вмешательства. По последним данным, расширенная лимфодиссекция в ходе оперативного вмешательства по поводу нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы не улучшает выживаемость [2, 18, 55]. В то же время, более радикальные виды оперативных вмешательств, такие как панкреатодуоденальная резекция или дистальная резекция поджелудочной железы с расширенной лимфодиссекцией являются предпочтительными в случае протоковой аденокарциномы [130]. Совместная интерпретация патоморфологической и рентгенологической картины должна привести к снижению ложной диагностики негиперваскулярных НЭО как протоковых аденокарцином поджелудочной железы и определению более подходящей тактики лечения.

По результатам нашего исследования, расширение главного панкреатического протока являлось признаком, обладающим наибольшей чувствительностью и специфичностью в выявлении протоковой аденокарциномы ($p < 0.0001$). Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, в отличие от протоковых аденокарцином, не произрастают из протокового эпителия и, за исключением крупных опухолей с масс-эффектом, редко вызывают обструкцию панкреатического протока. Тем не менее, даже небольшие и «доброкачественные» НЭО могут вызывать панкреатическую гипертензию. Некоторые нейроэндокринные опухоли продуцируют серотонин, который в свою очередь вызывает избыточное развитие фиброзной ткани (менее 2% случаев). Возникающие вследствие этого фиброзные стриктуры панкреатического протока вызывают расширение главного панкреатического протока и атрофию поджелудочной железы выше уровня сужения [23, 95]. Таким образом необходимо выявление дополнительных МСКТ-признаков, позволяющих провести дифференциальную диагностику между этими двумя образованиями.

В нашем исследовании негиперваскулярные НЭО чаще чем протоковые аденокарциномы имели чёткие и ровные контуры (58% vs. 25%, $p < 0.001$) и кистозно-солидную структуру (26% vs. 2,5%, $p < 0.001$). Наличие кальцинатов структуре опухоли являлось признаком, обладающим наибольшей специфичностью (100%) в выявлении НЭО. Во многом наши результаты схожи с данными литературы.

Kim и соавт. сравнивали 31 нейроэндокринных опухолей с нетипичными проявлениями на МСКТ и 29 протоковых аденокарцином поджелудочной железы. Было выявлено, что расширение панкреатического протока являлось единственным независимым предиктором протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Кистозные участки выявлялись чаще в структуре нейроэндокринных опухолей [99]. Однако, в отличие от нашего исследования, не было выявлено различия между группами в отношении наличия в структуре опухоли кальцинатов и чёткости её контуров. Наоборот, было выявлено что протоковые аденокарциномы чаще характеризовались гомогенным контрастным усилением ($p=0.019$), в то время как в нашем исследовании не было выявлено такой зависимости. Вероятно, различие в наших результатах объясняется различными критериями включения в исследование. Kim и соавт. рассматривали все нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы с любыми нетипичными проявлениями (такими как гиповаскулярность опухоли, нечеткие контуры, гетерогенность структуры, наличие кальцинатов, расширение панкреатического протока), в то время как мы в нашем исследовании рассматривали только негиперваскулярные опухоли поджелудочной железы.

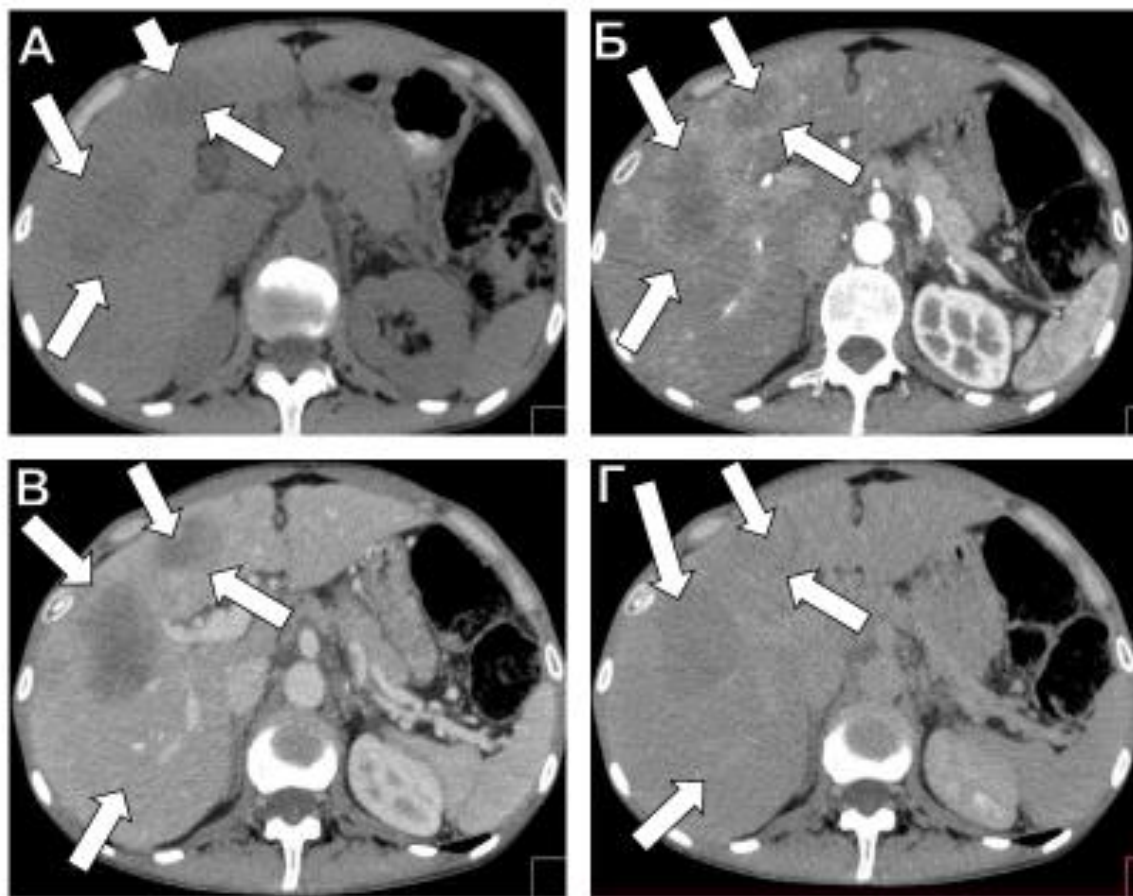


Рисунок 16 – метастазы НЭО поджелудочной железы (Grade 3) в печень, стрелками указаны очаги с гиперваскулярным ободком. Серия МСКТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б), венозную (В) и отсроченную (Г) фазы контрастного усиления

Hyodo и соавт. предположили, что наличие в структуре опухоли сети множественных извитых артериальных сосудов, визуализируемых при помощи МСКТ с контрастированием, с высокой долей вероятности (в 13 из 50 случаев, 26%) позволяет предположить нейроэндокринную опухоль, даже если сама структура опухоли накапливает контрастный препарат слабо [84]. В нашем исследовании этот аспект визуализации нейроэндокринных опухолей отдельно не изучался. Тем не менее следует отметить, что для визуализации сосудов в структуре опухоли Hyodo и соавт. использовали раннюю артериальную фазу контрастирования, в то время как в стандартном протоколе МСКТ брюшной полости с внутривенным

контрастированием исследование обычно начинается с поздней артериальной фазы. Таким образом визуализация артериальных сосудов в структуре опухоли не всегда возможна в рутинной практике.

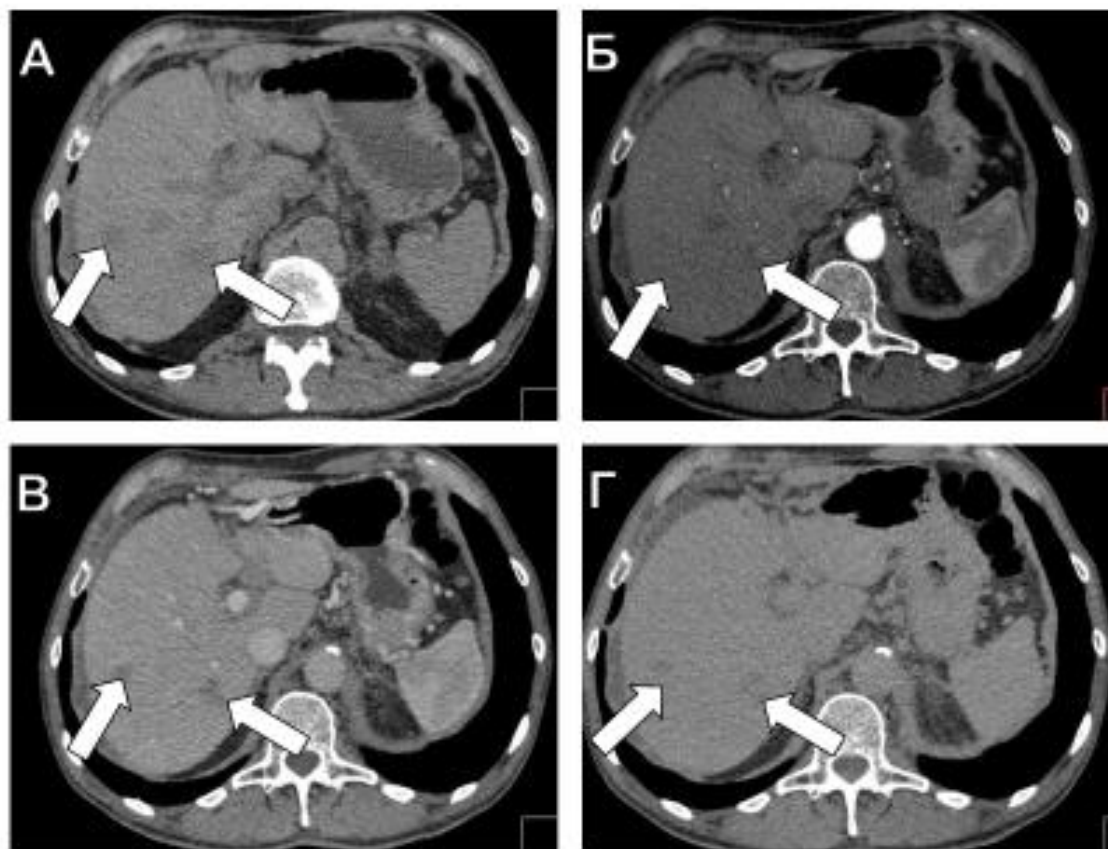


Рисунок 17 – метастазы протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (Grade 3) в печень, стрелками указаны гиповаскулярные очаги. Серия МСКТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б), венозную (В) и отсроченную (Г) фазы контрастного усиления

Характер накопления контрастного препарата негиперваскулярными НЭО и протоковыми аденокарциномами в нашем исследовании существенно различался. Негиперваскулярные НЭО наиболее часто имели типы I и II контрастного усиления (пик контрастирования, наблюдаемый в артериальную или венозную фазу). Для протоковых аденокарцином были характерны тип III (гиподенсность во все фазы) и IV (отсроченное контрастирование), $p < 0.0001$. Относительное контрастное усиление

опухоли в венозную фазу у протоковых аденокарцином было значительно ниже (0.78 ± 0.20) чем у негиперваскулярных НЭО (1.02 ± 0.14), $p = 0,012$.

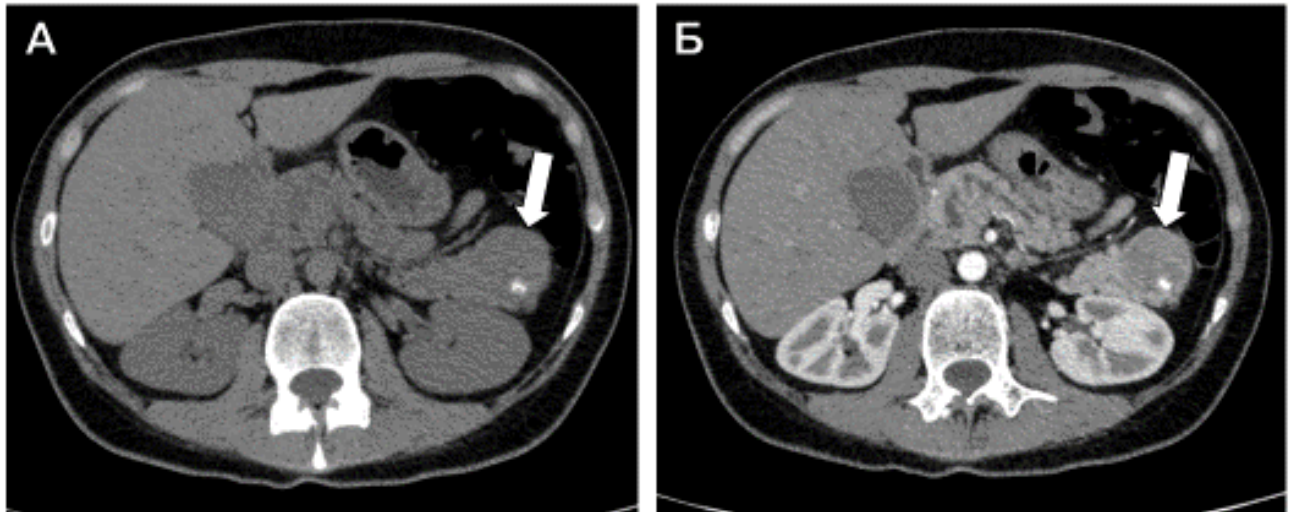


Рисунок 18 – НЭО хвоста поджелудочной поджелудочной железы (Grade 2), указана стрелкой. Серия МСКТ-изображений полученных в нативную (А), артериальную (Б) фазы контрастного усиления. В нативную фазу в структуре образования визуализируется кальцинат

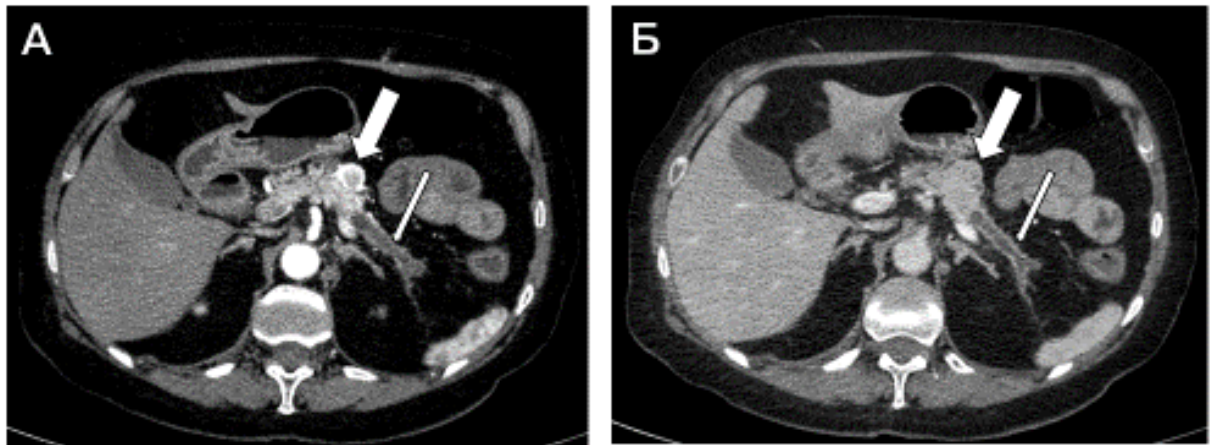


Рисунок 19 – НЭО тела поджелудочной железы Grade 2 (указана толстой стрелкой), с блоком главного панкреатического протока, расширением протока на уровне тела и хвоста (указано тонкой стрелкой). Серия МСКТ-изображений полученных в артериальную (А), венозную (Б) фазы контрастного усиления

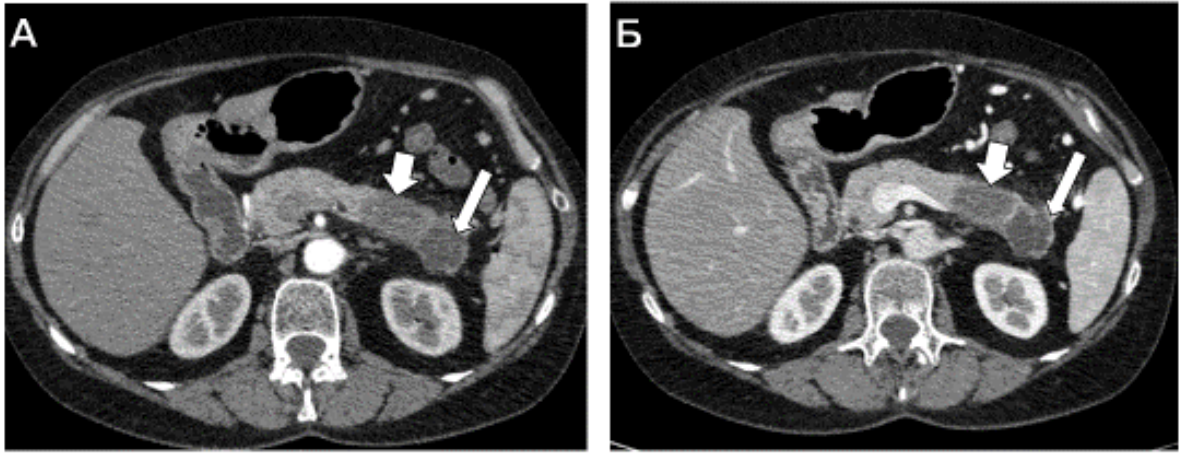


Рисунок 20 – протоковая аденокарцинома тела поджелудочной железы (указана толстой стрелкой), ретенционные кисты в хвосте поджелудочной железы (указаны тонкой стрелкой). Серия МСКТ-изображений полученных в артериальную (А), венозную (Б) фазы контрастного усиления

По данным Jeon и соавт., гипер- или изоинтенсивность опухоли в венозную фазу по данным МРТ с в/в контрастированием позволяет дифференцировать негиперваскулярные в артериальную фазу НЭО от протоковых аденокарцином поджелудочной железы [90]. Возможно, это является следствием большим количеством сосудов в структуре нейроэндокринных опухолей или более выраженным, по сравнению с протоковыми аденокарциномами, фиброзом [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы отмечается рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. База данных SEER (the Surveillance Epidemiology and End Results Database) США свидетельствует об увеличении заболеваемости НЭО с 1.09 случая на 100000 человек в 1974 г. до 5.25 случаев на 100000 в 2004 г. [153]. Повышение выявляемости нейроэндокринных опухолей связано как с улучшением инструментальной и лабораторной диагностики, так и с истинным ростом заболеваемости.

Долгое время считалось, что функционирующие нейроэндокринные опухоли встречаются гораздо чаще чем нефункционирующие. Однако по результатам последних исследований отмечается обратная тенденция- количество нефункционирующих опухолей превышает функционирующие [101]. Высокая частота выявления нейроэндокринных опухолей по данным аутопсии (от 0,8% до 10%) свидетельствует о частом бессимптомном течении заболевания и о том, что большинство этих опухолей остаются не диагностированными [80,100]. К наиболее важным факторам, определяющим прогноз течения заболевания, относятся степень злокачественности опухоли (согласно современной классификации ВОЗ 2017 г.) и распространенность опухолевого процесса. Естественно, что продолжительности и качество жизни пациентов также зависит от своевременно и качественно проведенной диагностики. Одним из путей решения проблем диагностики нейроэндокринных опухолей является совершенствования подхода к их выявлению и проведению дифференциальной диагностики с другими образованиями поджелудочной железы с помощью методов медицинской визуализации.

Большое количество научных статей в отечественной и международной литературе посвящено общим характеристикам нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. По данным МСКТ с внутривенным контрастированием НЭО наиболее часто визуализируются как небольшие, солидные образования в

структуре поджелудочной железы, с ровными четкими контурами [109, 111]. После внутривенного введения контрастного препарата нейроэндокринные опухоли обычно интенсивно и однородно накапливают контрастный препарат, максимально в артериальную или венозную фазы контрастирования. Это объясняется тем, что возникают они из островковых клеток поджелудочной железы, которые сами по себе имеют богатое кровоснабжение.

Среди нетипичных признаков нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы можно выделить крупные размеры, нечеткие контуры, наличие участков кистозной перестройки или кальцинатов, неоднородное накопление контрастного препарата, низкая интенсивность накопления контрастного препарата по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы.

Дифференциальная диагностика новообразований поджелудочной железы на дооперационном этапе, в частности идентификация нейроэндокринных опухолей, имеет принципиальное значение. Подходы к лечению нейроэндокринных новообразований за последние годы также претерпели существенные изменения, что связано с расширением показаний к малоинвазивным вмешательствам и появлением эффективных препаратов таргетной терапии [12, 21, 24]. Существуют данные об эффективности консервативного лечения небольших (менее 2 см) нефункционирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [149]. В связи с этим существует необходимость в предоперационной оценке основных факторов, определяющих прогноз течения заболевания, к которым относятся степень злокачественности опухоли и распространенность опухолевого процесса [146, 147]. Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии не всегда могут точно свидетельствовать о степени злокачественности опухоли, так как материал для биопсии берется из небольшого участка, в то время как нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы часто бывают неоднородны [144]. К тому же, проведение биопсии не всегда возможно технически. Таким образом существует необходимость в поиске альтернативных возможностей предсказать степень злокачественности

нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы на дооперационном этапе, в том числе- при помощи МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, в отличие от функционирующих, не имеют специфических клинических синдромов и часто выявляются случайно во время исследований, проведенных по поводу других заболеваний. Такие «инсиденталомы», ввиду более позднего обнаружения опухоли, чаще являются злокачественными [134, 149]. Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли чаще имеют нетипичные признаки, такие как нечеткий контур, гиподенсность в артериальную и венозную фазы, расширение главного панкреатического протока и инвазия в сосуды [63, 76, 145]. Эта картина может быть характерна для других образований поджелудочной железы, в частности- для протоковой аденокарциномы. Дифференциальная диагностика между этими двумя заболеваниями крайне важна, ввиду того что существенно отличается прогноз заболевания и тактика лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы и нейроэндокринной опухолью [4, 123, 135, 138]. НЭО поджелудочной железы, по сравнению с протоковой аденокарциномой, имеют лучший прогноз и не требуют столь расширенного оперативного вмешательства [14, 29]. Возможно даже консервативное лечение небольших (менее 2 см) нефункционирующих нейроэндокринных опухолей [149]. В то же время, более радикальные виды оперативных вмешательств, такие как панкреатодуоденальная резекция или дистальная резекция поджелудочной железы с расширенной лимфодиссекцией являются предпочтительными в случае протоковой аденокарциномы [52, 130]. Ввиду высокой частоты встречаемости (протоковая аденокарцинома- самая распространенная солидная опухоль поджелудочной железы), дифференциальную диагностику при подозрении на нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы следует проводить в первую очередь именно с протоковой аденокарциномой.

Настоящая работа основана на ретроспективном и проспективном анализе данных МСКТ – исследований, результатах хирургического лечения и патоморфологических данных удаленных образований у 74 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и 80 пациентов с протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы. Все пациенты прошли хирургическое лечение (удаление опухоли) в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в период с сентября 2011 по июнь 2018 г.

По степени злокачественности опухоли пациенты с НЭО 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. Опухоли более высокой степени злокачественности (Grade 2, 3) более часто были нефункционирующими.

Всем пациентам была проведена МСКТ брюшной полости с в/в контрастированием с получением нативной, артериальной, венозной и отсроченной фаз сканирования. Мы основывались на тех МСКТ-признаках, которые последовательно должен оценить врач-рентгенолог при подозрении на наличие опухоли поджелудочной железы, без подтвержденного морфологического диагноза.

Были выявлены основные показатели позволяющие предсказать более высокую степень злокачественности нейроэндокринной опухоли на дооперационном этапе.

В нативную фазу исследования значимых различий между плотностями образований различной степени злокачественности выявлено не было, все образования были преимущественно изоденсны окружающей паренхиме. Однако при получении фаз динамического контрастирования отмечалось различие в степени накопления контрастного препарата. Выявлено, что плотность нейроэндокринных опухолей с низкой степенью злокачественности (Grade 1) в артериальную фазу была

значительно выше, чем у образований с более высокой степенью злокачественности (Grade 2 и 3). В венозную и отсроченную фазу также наблюдалась разница между средними плотностями образований различной степени злокачественности, однако она не была статистически достоверна.

Для того чтобы нивелировать влияние объема вводимого контрастного вещества, веса пациента и времени сканирования на степень контрастирования опухоли, нами был введен относительный показатель – отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы, который рассчитывался 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.

Различие в отношении плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную и венозную фазы показало большую статистическую достоверность, чем разница плотности опухолей в ед.Н. Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу для G1 НЭО составило $1,53 \pm 0,45$, для G2 НЭО составило $1,01 \pm 0,33$, для G3 НЭО составило $0,86 \pm 0,35$ ($p=0.0003$). В венозную фазу это же отношение плотностей для G1 НЭО составило $1,24 \pm 0,32$, для НЭО G2 – $1,03 \pm 0,13$, для НЭО G3 – $0,80 \pm 0,27$ ($p=0.01$).

Степень злокачественности НЭО поджелудочной железы основана на подсчете количества митозов в клетках опухоли и индексе пролиферации ki-67, которые определяются только при помощи иммуногистохимического исследования. Стоит отметить, что оценка степени злокачественности НЭО при помощи методов медицинской визуализации основана только на косвенных признаках. Один из таких признаков — это степень васкуляризации опухолевой ткани, которая оценивается плотностью мелких сосудов в ее структуре на единицу площади – microvascular density (MVD).

Обычно в новообразованиях выраженный неоангиогенез является предиктором высокой степени злокачественности и неблагоприятного исхода [46]. В НЭО поджелудочной железы отмечается обратная зависимость между степенью васкуляризации опухоли и ее злокачественностью. НЭО поджелудочной железы по своей сути являются преимущественно гипervasкулярными образованиями, однако по мере повышения степени злокачественности опухоли отмечается нарушение ее микроангиоархитектоники и изменение параметров контрастирования [57].

Для того чтобы обосновать отличия в параметрах накопления контрастного препарата НЭО различной степени злокачественности, мы провели иммуногистохимическое исследование операционного материала с целью выявления кровеносных сосудов на гистологических препаратах (при помощи моноклональных мышиных антител к CD34). На основании полученных значений площадей поперечного сечения артерий в морфологических препаратах опухоли нами была рассчитана общая площадь сосудистого русла, так называемая плотность микрососудов опухоли (MVD). Мы определили зависимость между васкуляризацией опухоли, степенью ее злокачественности и степенью накопления контрастного препарата тканью НЭО по данным МСКТ.

Как и ожидалось, значения степени васкуляризации опухоли (MVD) коррелировали со степенью ее злокачественности, будучи значительно выше у образований с G1 степенью злокачественности ($MVD = 7.8 \pm 2.5\%$), чем у образований с G2 ($MVD = 6 \pm 3.3\%$) и G3 ($MVD = 3.2 \pm 1.5\%$), $p=0.0002$. Также отмечалась выраженная корреляция между отношением плотности опухоли в ед.Н к плотности прилежащей паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу и степенью васкуляризации опухоли (MVD), $p=0,0005$. Таким образом, обратная зависимость между степенью контрастирования и уровнем злокачественности опухоли объясняется тем, что в НЭО с низкой степенью злокачественности отмечается большая плотность мелких сосудов на единицу площади (MVD – microvascular density), чем в НЭО с более высокой степенью злокачественности.

Однако не всегда данные разницы контрастного усиления между опухолью и паренхимой поджелудочной железы дают ясное понимание о степени злокачественности опухоли, поэтому нами были рассмотрены дополнительные МСКТ-критерии дифференциальной диагностики.

Были выявлены отличия паттерна контрастирования образований. Большинство образований Grade 1 степени злокачественности показывали интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу контрастирования с последующим быстрым его «вымыванием» - тип I, при этом большинство образований Grade 2 степени злокачественности характеризовались пиком контрастирования, наблюдаемым в венозную фазу – тип II, $p=0.001$. 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).

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. В определении степени злокачественности НЭО наиболее чувствительным показателем оказалась относительная плотность опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы (k) в артериальную фазу контрастного усиления. Следующим по чувствительности в определении степени злокачественности параметром явились размер опухоли и паттерн контрастного усиления.

Остальные МСКТ-признаки (чёткость контуров, однородность контрастного усиления, наличие в структуре кальцинатов или участков кистовидной перестройки) не показали статистически достоверных различий между группами НЭО различной степени злокачественности. Тем не менее стоит отметить, что практически все образования (4/5) из группы нейроэндокринных опухолей (G3) имели неровные

нечеткие контуры, большие размеры. 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 нейроэндокринные опухоли Grade 3 были гиподенсны в артериальную и/или венозную фазы.

На основании полученных результатов нами был предложен диагностический алгоритм, позволяющий дифференцировать НЭО низкой степени злокачественности (Grade 1) и НЭО более высокой степени злокачественности (Grade 2 и 3), который может использовать любой врач лучевой диагностики в рутинной практике, при предположительном диагнозе нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (рис. 7).

На первом этапе производится оценка размера опухоли (по наибольшему диаметру) – более или менее 2 см, затем проводится оценка относительного контрастного усиления опухоли (отношения плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы) в артериальную фазу контрастирования.

В том случае, 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.

В том случае, 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.

Малое количество НЭО с Grade 3 степенью злокачественности (n=5) не позволило нам ввести их в отдельную группу. Однако, как по данным литературы, так и по нашим результатам, нейроэндокринные опухоли Grade 3 степени зачастую имеют явные признаки «злокачественности» на МСКТ- инвазия в окружающие сосуды и органы, метастазы в печень и др. [98, 108, 124]. Из этого следует, что наибольшую сложность представляет собой именно дифференциальная диагностика НЭО Grade 1 и Grade 2.

Таким образом, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы с высокой степенью злокачественности (Grade 2, 3) существенно отличаются по своей картине от нейроэндокринных опухолей с низкой степенью злокачественности (Grade 1), и имеют признаки, характерные для других образований поджелудочной железы. Наибольшую точность (82.0%) в определении НЭО Grade 2 и 3 степени злокачественности показала комбинация любых двух из перечисленных признаков: k арт. <1.1, размер > 2 см, тип II и III контрастирования.

Нефункционирующие НЭО часто обладают признаками, затрудняющими дифференциальную диагностику с другими образованиями поджелудочной железы, в частности- слабым накоплением контрастного препарата. Особенную сложность представляет собой дифференциальная диагностика негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей и протоковых аденокарцином поджелудочной железы.

По характеру контрастирования в артериальную фазу контрастного усиления все НЭО были нами разделены на две группы: гиперваскулярные (58%) и негиперваскулярные (42%). Гиперваскулярным образование считалось, если денситометрическая плотность образования была выше, чем плотность прилежащей паренхимы поджелудочной железы как минимум на 10 ед.Н. Также нами было

ретроспективно обследовано 80 пациентов с установленным по данным патоморфологического исследования диагнозом протоковой аденокарциномы.

Для оценки возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике негиперваскулярных НЭО и протоковых аденокарцином было проведено сравнение характеристик контрастного усиления образований, а также дополнительных МСКТ – критериев, таких как размеры и контуры опухоли, наличие кальцинатов, зон некроза, кистозных участков, наличие инвазии в магистральные сосуды, парапанкреатическую клетчатку, наличие отдаленных метастазов.

Нами было выявлено, что негиперваскулярные опухоли, чаще чем гиперваскулярные, были нефункционирующими. Нефункционирующие опухоли не имеют специфической клинической симптоматики, по которой, несмотря на нетипичную МСКТ-картину, можно было бы заподозрить нейроэндокринную опухоль. Это еще раз подчеркивает важность дифференциальной диагностики негиперваскулярных НЭО с другими образованиями поджелудочной железы.

По результатам нашего исследования, расширение главного панкреатического протока являлось признаком, обладающим наибольшей чувствительностью и специфичностью в выявлении протоковой аденокарциномы ($p < 0.0001$). Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, в отличие от протоковых аденокарцином, не произрастают из протокового эпителия и, за исключением крупных опухолей с масс-эффектом, редко вызывают обструкцию панкреатического протока (за исключением соматостатин-продуцирующих НЭО) [95,148].

В нашем исследовании негиперваскулярные НЭО чаще чем протоковые аденокарциномы имели чёткие и ровные контуры (58% vs. 25%, $p < 0.001$) и кистозно-солидную структуру (26% vs. 2,5%, $p < 0.001$). Наличие кальцинатов структуре опухоли являлось признаком, обладающим наибольшей специфичностью (100%) в выявлении НЭО.

Характер накопления контрастного препарата негиперваскулярными НЭО и протоковыми аденокарциномами в нашем исследовании существенно различался. Негиперваскулярные НЭО наиболее часто имели типы I и II контрастного усиления (пик контрастирования, наблюдаемый в артериальную или венозную фазу). Для протоковых аденокарцином были характерны тип III (гиподенсность во все фазы) и IV (отсроченное контрастирование), $p < 0.0001$. Относительное контрастное усиление опухоли в венозную фазу у протоковых аденокарцином было значительно ниже (0.78 ± 0.20) чем у негиперваскулярных НЭО (1.02 ± 0.14), $p = 0,012$. Также нами были выявлены признаки, обладающие наибольшей точностью в дифференциальной диагностике негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей и протоковых аденокарцином поджелудочной железы: отсутствие расширения панкреатического протока (точность 92%), отсутствие инфильтрации парапанкреатической клетчатки (79%), типы I или II контрастного усиления (77 %), отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы в венозную фазу более 0,9 (76%).

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. 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.

2. 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. В различные фазы после внутривенного контрастирования производится более точная оценка морфологических характеристик опухоли: чёткость контуров, размеры, структура, а также наличие инвазии в окружающую парапанкреатическую жировую клетчатку, сосуды, смежные органы. Также после внутривенного контрастирования производится оценка размеров регионарных и отделённых лимфоузлов, выявление метастазов в печени.

3. 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;

4. Предложенный 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:

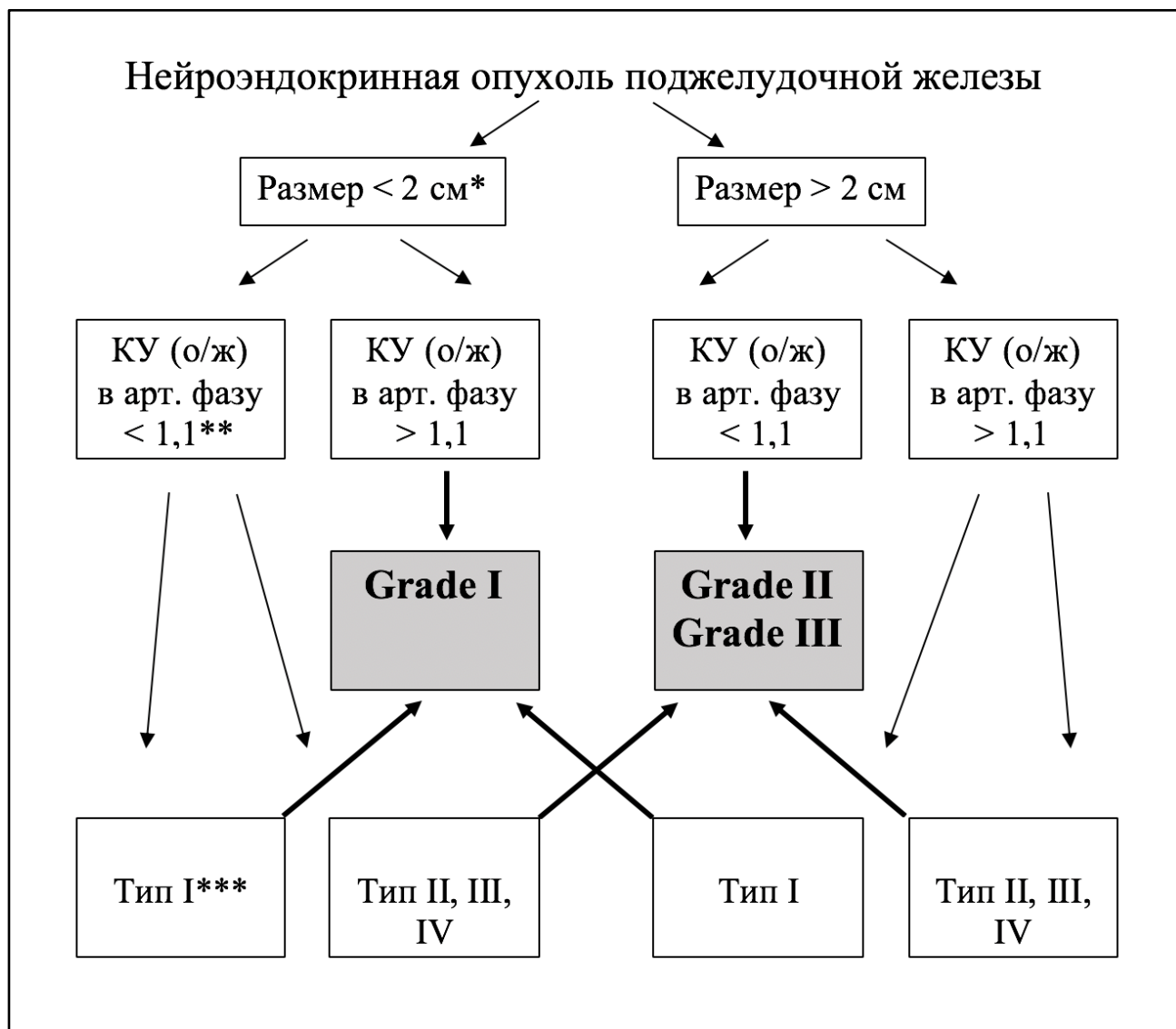
- Если размер опухоли менее 2 см и относительное контрастное усиление более 1,1, то образование наиболее вероятно имеет степень злокачественности Grade 1;
- Если образование имеет размер менее 2 см и относительное контрастное усиление менее 1,1, то требуется оценка дополнительного параметра – паттерна 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;

5. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы с высокой степенью злокачественности (Grade 2, 3) часто не имеют специфической клинической симптоматики и имеют при этом МСКТ-признаки, характерные для протоковых аденокарцином поджелудочной железы (гиповаскулярность в артериальную фазу контрастного усиления). 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Диагностический алгоритм позволяющий дифференцировать НЭО низкой степени злокачественности (Grade I) и НЭО более высокой степени злокачественности (Grade II и III) по данным МСКТ с в/в контрастированием.



* - Размер опухоли определяемый по наибольшему диаметру

** - Отношение денситометрической плотности опухоли в ед.Н к плотности прилежащей паренхимы поджелудочной железы в артериальную фазу

*** - паттерн контрастирования опухоли (тип I- пик контрастного усиления в артериальную фазу контрастирования, тип II- пик контрастного усиления в венозную фазу контрастирования, тип III- гиподенсность по отношению к паренхиме поджелудочной железы во все фазы контрастирования, тип IV- пик контрастного усиления в отсроченную фазу контрастирования)

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГПП - главный панкреатический проток

Ед. Х. – единицы Хаунсфилда

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимия

КТ - компьютерная томография

МРТ – магниторезонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЭО – нейроэндокринная опухоль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельцевич Д. Г. Согласительные рекомендации enets (европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями ЖКТ: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Эндокринная хирургия. 2012. №3. С. 8-40.
2. Вистунов Н.С., Сапелкина И.И. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. // Современная наука: тенденции развития. 2016. № 16. С. 130-133.
3. Глотов А.В., Калинин Д.В., Смирнов А.В., Кригер А.Г. Стадирование нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (обзор литературы) // Анналы хирургической гепатологии. 2017. Т. 22. № 3. С. 70-76.
4. Горбунова В.А., Орел Н.Ф. Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению. // Эффективная фармакотерапия. 2010. № 21. С. 30-33.
5. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и соавт. Морфологические критерии злокачественности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (30-летний опыт) // Анналы хирургии. 2007. № 3. С. 41-47.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2. С. 4 – 158.
7. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности. // успехи молекулярной онкологии. 2015. № 1. с. 52-60.
8. Делекторская В.В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017) // Успехи молекулярной онкологии. 2017. №4(3). С. 104-108.

9. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс ki67) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68. № 5. С. 28-37.
10. Делекторская В.В., Павловская А.И. Морфологическая характеристика основных типов нейроэндокринных опухолей // Вестник Московского Онкологического Общества. 2010; С. 10-16.
11. Егоров А.В., Васильев И.А. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства (обзор литературы) // Фарматека. – 2009. - №2. - С. 23-27.
12. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005. Т.6. No 4. С. 206-212.
13. Егоров Е.А., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и др. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15. № 3. С. 25-30.
14. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы как гастроэнтерологическая проблема. // Фарматека. 2013. № 14 (267). С. 49-55.
15. Карагёзян Г.А., Багмет Н.Н., Чардаров Н.К. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4-S1 (21). С. 282.
16. Кондрашин С.А. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Медицинская визуализация. 2010, 6: 130- 132.
17. Косова И.А., Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы дифференциальная лучевая диагностика. // Диагностическая и интервенционная радиология. 2010. Т. 4. № 4. С. 73-86.

18. Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2018. Т. 23. № 2. С. 100-110.
19. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Кригер А.Г. и др. Диагностика нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; 2: 8–15.
20. Кочатков А.В., Коваленко З.А. Эпидемиология нейроэндокринных неоплазий. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 9. С. 94-100.
21. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификации и стадирование // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 6: 4–8.
22. Кузавлёва Е.И. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (хирургическое лечение и клиничко-морфологические факторы прогноза) // автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. Москва, 2015. С. 16
23. Кузавлева Е.И., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Вишнякова М.В., Силина Т.Л. Лучевая топоческая диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 126. № 3. С. 107-110.
24. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. // М.-Медицина. 2001. С. 49-60.
25. Кузьминов А.Е., Полозкова С.А., Орел Н.Ф. и др. Нейроэндокринные опухоли. // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 34. С. 44-48.
26. Мартынова Н.В, Нуднов Н.В. Современное состояние проблемы лучевой диагностики новообразований поджелудочной железы (обзор литературы). // Медицинская визуализация. – 2015 – №5 – С. 22-31.
27. Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям // Педиатр. 2018. Т. 9. № 1. С. 90-99.

28. Муслимов Р.Ш., Терновой С.К., Серова Н.С., Анисимов Ю.А., Сторожев Р.В., Пинчук А.В. Методика оценки перфузии трансплантата поджелудочной железы с помощью динамической объемной компьютерной томографии // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. Т. 7. № 4. С. 74-82.

29. Мухаматуллина Э.З., Кондрашин С.А., Терновой С.К. Роль объемной динамической компьютерной томографии в сравнении с различными методами визуализации в топической диагностике инсулином // Медицинская визуализация. 2014. № 2. С. 75-80.

30. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулинома, гастринома). // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т. 137. № 6. С. 53-58.

31. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 120. № 5. С. 12-17.

32. Подлужный Д.В., Соловьева О.Н., Котельников А.Г. и др. Высококачественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: возможности хирургического метода // Анналы хирургии. 2018. Т. 23. № 2. С. 92-98.

33. Поликарпова С.Б. Нейроэндокринные опухоли органов брюшной полости и забрюшинного пространства (клиника, диагностика, лечение, прогноз) // диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН". Москва, 2010. С. 46

34. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Учебное пособие в 2-х томах под ред. Зубарева А.В., Шотемора Ш.Ш. т. 2, // М.: «МЕДпресс-информ». 2007. С. 307-324.

35. Сакаева Д.Д. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. // Креативная хирургия и онкология. 2010. № 2. С. 83-87.

36. Скульский С.К., Ратников В.А. Диффузионно-взвешенные изображения в оценке вторичных очаговых образований печени // Лучевая диагностика и терапия. 2017. № 3 (8). С. 125-126.
37. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А., Васильев И.А., Парнова В.А., Анисимова О.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 7. С. 13-19.
38. Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. – 2005. - Т.6. - №4. - С. 227-233
39. Akerstrom G. и др. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. // Neuroendocrinology. 2009. No 90. С. 203–208.
40. Alexander D.J. Baur, Marianne Pavel, Vikas Prasad, Timm Denecke. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment // Acta Radiol. 2015. Epub ahead of print.
41. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005. No 19. С. 491–505.
42. Atiq M, Bhutani MS, Bektas M, et al. EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience // Dig Dis Sci 2012;57(3):791–800.
43. Balachandran A, Bhosale PR, Charnsangavej C, et al. Imaging of pancreatic neoplasms // Surg Oncol Clin N Am 2014;23(4):751–88.
44. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, Wild D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) // Imaging and staging. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;30(1):45-57.

45. Baur AD, Pavel M, Prasad V, Denecke T. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. // *Acta Radiol*. 2016 Mar;57(3):260-70.
46. Bergers G, Benjamin LE. Tumor genesis and the angiogenic switch // *Nat RevCancer* 2003;3:401–10.
47. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas // *American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th edn. AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: Springer, 2017. Pp. 407-419.
48. Bettini R., Partelli S., Boninsegna L. et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor // *Surgery*. 2011; 150 (1): 75–82.
49. Bhosale PR, Menias CO, Balachandran A, Tamm EP, Charnsangavej C, Francis IR, Elsayes KM. Vascular pancreatic lesions: spectrum of imaging findings of malignant masses and mimics with pathologic correlation. // *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):802-17.
50. Boninsegna L., Panzuto F., Partelli S. et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections // *Eur J Cancer* 2012;48(11): 1608-15.
51. Bosman F., Carneiro F. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.*, Lyon: IARC Press, 2010.
52. Buanes TA. Role of surgery in pancreatic cancer // *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 7;23(21):3765-3770
53. Canellas R., Burk K., Parakh A., and Sahani D. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis // *American Journal of Roentgenology* 2018 210:2, 341-346
54. Cappelli C, Boggi U, Mazzeo S, et al. Contrast enhancement pattern on multidetector CT predicts malignancy in pancreatic endocrine tumours // *Eur Radiol* 2014; 25(3):751–9.

55. Clancy TE, Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Feb;30(1):103-18.
56. Cynthia Ro, Wanxing Chai, Victoria E. Yu, and Run Yu, Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment // *Chin J Cancer.* 2013 Jun; 32(6): 312–324.
57. d’Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, et al., Pancreatic endocrine tumours: tumour blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors // *Radiology* 2009;250(2):407-16.
58. d’Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging // *Radiology* 2013;268(2):390–9.
59. D’Onofrio M, Capelli P, Pederzoli P (eds) (2015) *Imaging and pathology of pancreatic neoplasms. A pictorial atlas.* Springer, Milan
60. D’Onofrio M, De Robertis R, Capelli P et al (2015) Uncommon presentations of common pancreatic neoplasms: a pictorial essay // *Abdom Imaging* 40:1629–1644
61. Dadan J., Wojskowicz P., Wojskowicz A. Neuroendocrine tumors of the pancreas // *Wiad Lek* 2008; 61: 1—3: 43—47.
62. De Robertis R, Paiella S, Cardobi N et al (2018) Tumor thrombosis: a peculiar finding associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms. A pictorial essay // *Abdom Radiol (NY)* 43(3):613–619
63. Denecke T, Baur AD, Ihm C, et al. Evaluation of radiological prognostic factors of hepatic metastases in patients with non-functional pancreatic neuroendocrine tumors // *Eur J Radiol* 2013;82(10):e550–5.
64. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, Imperiale A. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. // *J Nucl Med.* 2016 Dec;57(12):1949-1956.

65. Dhall D., Mertens R., Bresee C. et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors // *Hum Pathol* 2012;43(4):489-95.
66. Dixon E., Pasieka J.L. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas // *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 1: 30—35.
67. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E, Tselikas L. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas // *Diagn Interv Imaging*. 2016 Dec; 97(12):1241-1257.
68. Duerr E.M., Chung D.C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21 (1): 1–14. 82
69. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW, Schlitter AM, Fingerle AA, Dobritz M, Friess H, Kleeff J. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer // *Front Physiol.* 2012 Oct 2;3:389.
70. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71
71. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT // *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):775–780.
72. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, Gadde R, Stuart H, Ripat C, Livingstone AS, Sleeman D, Merchant N, Yakoub D. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. // *J Gastrointest Surg.* 2017 May;21(5):855-866.
73. Fleischmann D., Kamaya A. Optimal vascular and parenchymal contrast enhancement: the current state of the art // *Radiol. Clin. N. Am.* 2009; 47 (1): 13–26/

74. Folkert IW, Hernandez P, Roses RE. Multidisciplinary management of nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas // *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21; 22(11):3105-16.
75. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):691–703.
76. Franko J., Feng W., Yip L.J. et al. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients // *Gastrointest Surg* 2010; 14: 3: 541—548.
77. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(11):1770–80.
78. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas // *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(4):987–992.
79. Grillo F., Albertelli M., Brisigotti M.P. et al. Grade Increases in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor // *Neuroendocrinology*. 2015 Aug 25. Epub ahead of print.
80. Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B. Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material // *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975;365:275–288.
81. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // *Ann Oncol* 2008;19:1727–33
82. Heller MT, Shah AB. Imaging of neuroendocrine tumors // *Radiol Clin North Am* 2011;49(3):529–48.

83. Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor // *Abdom Imaging* 2015;40(6):1432–40.
84. Hyodo R, Suzuki K, Ogawa H, Komada T, Naganawa S, Pancreatic neuroendocrine tumors containing areas of iso- or hypoattenuation in dynamic contrast-enhanced computed tomography: Spectrum of imaging findings and pathological grading // *Eur J Radiol*. 2015 Nov;84(11):2103-9.
85. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection // *Radiology*. 2000;216(1):163–171.
86. Jamali M., Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining // *Endocr Pathol* 2008;19(4):282-8.
87. Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Choi D (2014) The value of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for prediction of grading of pancreatic neuroendocrine tumors // *Acta Radiol* 55(2):140–148
88. Jang KM, Kim SH, Song KD, et al. Differentiation of solid-type serous cystic neoplasm from neuroendocrine tumour in the pancreas: value of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging in comparison with MDCT // *Clin Radiol* 2015;70(2):153–60.
89. Jang SK, Kim JH, Joo I, Jeon JH, Shin KS, Han JK, Choi BI, Differential diagnosis of pancreatic cancer from other solid tumours arising from the perampullary area on MDCT // *Eur Radiol*. 2015 Oct;25(10):2880-8.
90. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Nonhypervascular Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Differential Diagnosis from Pancreatic Ductal Adenocarcinomas at MR Imaging-Retrospective Cross-sectional Study // *Radiology*. 2017 Jul;284(1):77-87.
91. Kaltsas G., Besserg G.M., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors // *Endocrine reviews* 2004; 25: 3: 458—511.

92. Kang BK, Kim JH, Byun JH, et al. Diffusion-weighted MRI: usefulness for differentiating intrapancreatic accessory spleen and small hypervascular neuroendocrine tumor of the pancreas // *Acta Radiol* 2014;55(10):1157–65.
93. Karmazanovsky G, Fedorov V, Kubyshkin V, Kotchatkov A, Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability // *Abdom Imaging*. 2005 Jul-Aug;30(4):488-500.
94. Kartalis N, Mucelli RM, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. // *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):193-202.
95. Kawamoto S, Shi C, Hruban RH, Choiti MA, Schulick RD, Fishman EK, Siegelman SS, Small serotonin-producing neuroendocrine tumor of the pancreas associated with pancreatic duct obstruction // *AJR* 2011 Sep 197(3); W482-8.
96. Kawamoto S., Johnson P.T., Shi C. et al. Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes: evaluation with MDCT // *Am. J. Roentgenol*. 2013; 200 (3):W283–90.
97. Kim C, Byun JH, Hong SM, An S, Kim JH, Lee SS, Kim HJ. A comparison of enhancement patterns on dynamic enhanced CT and survival between patients with pancreatic neuroendocrine tumors with and without intratumoral fibrosis // *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Dec;42(12):2835-2842.
98. Kim D.W., Kim H.J., Kim K.W. et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour // *Eur. Radiol*. 2015; 25 (5):1375–1383.
99. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, Lee JM, Han JK, Choi BI, Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma // *Eur Radiol*. 2016 May;26(5):1338-47
100. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas // *Analysis of autopsy cases. Dig Dis Sci* 1991;36:933–942.

101. Klimstra D. S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging // *Semin Oncol* 2013;40(1):23-36.
102. Klöppel G, Klimstra DS, Hruban RH, Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new World Health Organization classification // *AJSP: Reviews & Reports*, 2017 Sep-Oct;22(5):233-239.
103. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):15-31.
104. Klöppel G., Rindi G., Perren A. et al. The ENETS and AJCC / UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement // *Virchows Arch* 2010;456(6):595–7.
105. Kucera JN, Kucera S, Perrin SD, Caracciolo JT, Schmulewitz N, Kedar RP (2012) Cystic lesions of the pancreas: radiologic endosonographic correlation // *Radiographics* 32:E283–E301
106. Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. 3rd et al. National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2015;13 (1): 78–108.
107. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1):1–18, vii.
108. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. // *Clin Endosc.* 2017 Nov;50(6):537-545. doi: 10.5946/ce.2017.131.
109. Lee NJ, Hruban RH, Fishman EK. Pancreatic neuroendocrine tumor: review of heterogeneous spectrum of CT appearance // *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Nov;43(11):3025-3034.
110. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumors in well defined French population. // *Gut* 2004; 53; 549-553.

111. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E (2010) Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation // *Radiographics* 30(6): 1445–1464
112. Ligneau B., Lombard-Bohas C., Partensky C. et al. Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25 (6): 752–760.
113. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2017.
114. Luo Y, Dong Z, Chen J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: correlation between MSCT features and pathological classification // *Eur Radiol* 2014; 24(11):2945–52.
115. Madura J.A. и др. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. // *Am Surg.* 1997. No 63. С. 573–578.
116. Marin D, Nelson RC, Barnhart H, et al. Detection of pancreatic tumors, image quality, and radiation dose during the pancreatic parenchymal phase: effect of a low-tube-voltage, high-tube-current CT technique—preliminary results // *Radiology* 2010;256(2):450–9.
117. Marion-Audibert AM, Barel C, Gouysse G, et al., Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumours // *Gastroenterology* 003;125:1094-104.
118. Mergo PJ, Helmberger TK, Buetow PC, Helmberger RC, Ros PR, Pancreatic neoplasms: MR imaging and pathologic correlation // *Radiographics* 1997 Mar-Apr;17(2):281-301.
119. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et. al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes // *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
120. Oberndorfer S. Über die „kleinen Dunndarm Carcinome“ // *Verh. Dtsch Ges. Pathol.* 1907. Vol. 11. P. 113–116

121. Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future // *Int J Mol Sci* 2017;18(1):143.
122. Padberg B., Schroder S., Capella C. et al. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited // *Virch. Arch.* – 1995. – Vol. 426. – P. 541-548.
123. Pape U.F. et al. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. // *Ann N Y Acad Sci*. 2004. No 1014. C. 222–233.
124. Partelli S, Gaujoux S, Boninsegna L, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node involvement in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs) // *JAMA Surg* 2013;148(10):932–9.
125. Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // *J. Histochem. Cytochem.* 1969. Vol. 17. № 5. P. 303–313
126. Prokesch R., Chow L.C., Beaulieu C.F. et al. Isoattenuating pancreatic carcinoma at multi-detector row CT: secondary signs // *Radiology*. 2002; 224: 764–768.
127. Raman SP, Hruban RH, Cameron JL, Wolfgang CL, Fishman EK, Pancreatic imaging mimics: part 2, pancreatic neuroendocrine tumors and their mimics // *AJR Am J Roentgenol*, 2012 Aug;199(2):309-18.
128. Rappeport E.D. et al. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. // *Acta Radiol*. 2006. No 47. C. 248–256
129. Ren, S., Chen, X., Wang, Z., Zhao, R., Wang, J., Cui, W., & Wang, Z. Differentiation of hypovascular pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinoma using contrast-enhanced computed tomography // *PloS one*. 2019 Feb 1;14(2):e0211566
130. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience // *World J Surg*. 2003 Mar;27(3):324-9

131. Rindi G., Falconi M., Klersy C. et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study // *Natl Cancer Inst* 2012;16(104): 764-77.

132. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumours: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch* 2006;449(4):395-401.

133. Rodallec M, Vilgrain V, Couvelard A, et al. (2006) Endocrine pancreatic tumours and helical CT: contrast enhancement is correlated with microvascular density, histoprognostic factors and survival // *Pancreatology* 6:77–85

134. Rosenberg AM, Friedmann P, Del Rivero J, Libutti SK, Laird AM, Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors // *Surgery*, 2016 Jan;159(1):302-9.

135. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA (2013) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // *Radiology* 266(1):38–61

136. Scoazec J. Y., Couvelard A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: what must the pathologist know and do in 2014? // *Ann Pathol* 2014;34(1):40-50.

137. Scoazec JY, Couvelard A; Réseau TENpath, Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future // *Ann Pathol*. 2017 Dec;37(6):444-456.

138. Serafini S, Da Dalt G, Pozza G, Blandamura S, Valmasoni M, Merigliano S, Sperti C. Collision of ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report and review of the literature. // *World J Surg Oncol*. 2017 May 2;15(1):93.

139. Solorzano C.C et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. // *Surgery*. 2001. No 130. C. 1078–1085

140. Sotoudehmanesh R., Hedayat A., Shirazian N., et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma // *Endocrine*, 31 (2007): 238-241

141. Sun J (2017) Pancreatic neuroendocrine tumors // *Intractable Rare Dis Res* 6(1):21–28
142. Takahashi Y, Akishima-Fukasawa Y, Kobayashi N, et al., Prognostic value of tumour architecture, tumour-associated vascular characteristics, and expression of angiogenic molecules in pancreatic endocrine tumours // *Clin Cancer Res* 2007;13(1):187-96.
143. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade // *Eur J Radiol* 2015;84(8):1436–43.
144. Tatsumoto S, Kodama Y, Sakurai Y, Shinohara T, Katanuma A, Maguchi H. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens // *Abdom Imaging*. 2013;38(2):358-66.
145. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren EM. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. // *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Apr;25(2):375-400
146. Toshima F, Inoue D, Komori T, Yoshida K, Yoneda N, Minami T, Matsui O, Ikeda H, Gabata Is the combination of MR and CT findings useful in determining the tumor grade of pancreatic neuroendocrine tumors? // *T.Jpn J Radiol*. 2017 May; 35(5):242-253.
147. Turaga KK, Kvols LK (2011) Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *CA Cancer J Clin* 61:113–132
148. Uemura K, Murakami Y, Hayashidani Y et al (2009) Main pancreatic duct obstruction due to a small nonfunctioning endocrine tumor of the pancreas // *Hiroshima J Med Sci* 58:45–48

149. Uribe Galeano C, Fabregat Prous J, Busquets Barenys Nonfunctioning, small, incidental pancreatic neuroendocrine tumors: Results of a nonoperative approach cohort // J Cir Esp. 2017 Feb;95(2):83-88.

150. Vasiliev I., Egorov A., Kondrashin S., Musaev G., Anisimova O., Parnova V. Managements of patients with multiple pancreatic tumors. Abstracts of the 8th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, Lisbon 2011; 168

151. Whipple, A. O.: The Surgical Therapy of Hyperinsulinism // J. internat. de chir. 3:237-276, 1938.

152. Worshunsky DJ, Krampitz GW, Poullos PD et al., Pancreatic neuroendocrine tumours: hypoenhancement on arterial phase computed tomography predicts biological aggressiveness // HPB (Oxford) 2014 Apr; 16(4): 304–311.

153. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al., One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J ClinOncol, 2008;26:3063–3072.

154. Yoon S.H., Lee J.M., Cho J.Y. et al. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT // Radiology. 2011; 259: 442–452.