

Брюшная полость | Abdomen

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-1-13-28>

Новый и простой онлайн-инструмент для дифференциации нейроэндокринных и солидных псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы

© Чернина В.Ю.^{1,2*}, Блохин И.А.^{1,2}, Марапов Д.И.³, Кригер А.Г.¹, Калинин Д.В.¹, Шима В.⁴, Кармазановский Г.Г.^{1,5}

- ¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация
- ² ГБУЗ “Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”; 125124 Москва, ул. Расковой, д. 16/26, Российская Федерация
- ³ ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России; 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49, Российская Федерация
- ⁴ Больница Goettlicher Heiland Krankenhaus, больница Barmherzige Schwestern Krankenhaus и больница Sankt Josef Krankenhaus, Винценцгруппе; Дорнбахер ул., 20-28, Вена, 1170, Австрия.
- ⁵ ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Цель исследования: предложить удобный онлайн-калькулятор для количественной дифференциальной диагностики солидно-псевдопапиллярной опухоли (СППО) и нейроэндокринной неоплазии (НЭН) по данным МСКТ с внутривенным контрастированием.

Материал и методы. Ретроспективное исследование включало 76 пациентов в период с января 2014 г. по март 2018 г. Окончательная группа из 62 пациентов была разделена на 2 подгруппы: СППО и НЭН. Два рентгенолога независимо друг от друга проанализировали данные МСКТ. Посредством бинарной логистической регрессии были выведены две многопараметрические прогностические модели для дифференциальной диагностики между гипervasкулярными НЭН и СППО, гиповаскулярными НЭН и СППО. Для оценки прогностического значения количественных характеристик и определения оптимальных пороговых значений для дифференциальной диагностики были использованы ROC-кривые.

Результаты. 30 пациентов с НЭН составили 1-ю группу. 32 пациента с СППО составили 2-ю группу. Для I прогностической модели выбор порогового значения 34% дал максимальную чувствительность и специфичность 96,7% и 93,8% соответственно. Значения, превышающие пороговое значение, коррелируют с НЭН, равные и меньше порогового значения коррелируют с СППО. Для II прогностической модели выбор порогового значения в 50% дал максимальную чувствительность и специфичность 100% и 100%. Значения, превышающие пороговое значение, коррелируют с НЭН, равные и меньше порогового значения коррелируют с СППО.

Заключение. Были разработаны две диагностические модели для дифференциальной диагностики между гипervasкулярными, гиповаскулярными НЭН и СППО. Модели позволяют провести дифференциальную диагностику с помощью оценки количественных значений плотности по данным МСКТ с внутривенным контрастированием. Был создан онлайн-калькулятор для рутинного использования в практике. Калькулятор доступен по ссылке <http://pancreas-calculator.com>.

Ключевые слова: мультidetекторная компьютерная томография, поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, новообразования поджелудочной железы

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Чернина В.Ю., Блохин И.А., Марапов Д.И., Кригер А.Г., Калинин Д.В., Шима В., Кармазановский Г.Г. Новый и простой онлайн-инструмент для дифференциации нейроэндокринных и солидных псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (1): 13–28.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-1-13-28>

Поступила в редакцию: 14.01.2020. Принята к печати: 18.02.2020. Опубликовано online: 27.04.2020.



A new and simple on-line tool to differentiate neuroendocrine and solid pseudopapillary pancreatic tumors

© Valeria Y. Chernina^{1, 2*}, Ivan A. Blokhin^{1, 2}, Damir I. Marapov³,
Andrey G. Kriger¹, Dmitry V. Kalinin¹, Wolfgang Schima⁴, Grigory G. Karmazanovsky^{1, 5}

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Research and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Department of Health Care of Moscow; 125124, Moscow, Raskovoy str., 16/26, Russian Federation

³ Kazan State Medical University; Butlerova str., 49, Kazan, Russian Federation

⁴ Goettlicher Heiland Krankenhaus, Barmherzige Schwestern Krankenhaus, Sankt Josef Krankenhaus, Vinzenzgruppe; Dornbacher Str. 20-28, Vienna, 1170, Austria

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostrivyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Objectives. To propose an multidetector computed tomography-based tool for quantitative differentiation between pancreatic neuroendocrine tumour (PNET) and solid pseudopapillary neoplasm (SPN) in clinical practice.

Methods. The retrospective study included 76 patients from January 2014 to March 2018. The final cohort of sixty-two patients was divided into two groups: PNET and SPN. Two radiologists independently analyzed MDCT data. We constructed two multivariable prognostic models for differential diagnosis between hypervascular PNETs and SPN, nonhypervascular PNETs and SPN via binary logistic regression. We used the receiver operating characteristic (ROC) curves to evaluate the prognostic value of any quantitative characteristics and to determine optimal cut-off values for differential diagnosis.

Results. Thirty patients with PNET comprised the first group. Thirty-two patients with SPN comprised the second group. For the first prognostic model selecting a cut-off value of 34% yielded the maximum sensitivity and specificity of 96.7% and 93.8%, respectively. Values larger than the cut-off value correlated with PNET. For the second prognostic model, selecting a cut-off value of 50% yielded the maximum sensitivity and specificity of 100% and 100%. Values larger than the cut-off value correlated with PNET.

Conclusion. We developed two diagnostic models for differential diagnosis between hypervascular, nonhypervascular PNETs and SPN. The models allow for increased confidence in the diagnosis. Finally, we created an on-line calculator for easy routine use (<http://pancreas-calculator.com>).

Keywords: multidetector computed tomography, pancreas; neuroendocrine tumors, pancreatic neoplasms

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Marapov D.I., Kriger A.G., Kalinin D.V., Schima W., Karmazanovsky G.G. A new and simple on-line tool to differentiate neuroendocrine and solid pseudopapillary pancreatic tumors. *Medical Visualization*. 2020; 24 (1): 13–28. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-1-13-28>

Received: 14.01.2020.

Accepted for publication: 18.02.2020.

Published online: 27.04.2020.

Сокращения

ДИ – доверительный интервал
НЭН – нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы
НЭР – нейроэндокринный рак поджелудочной железы
КП – коэффициент плотности
СППО – солидно-псевдопапиллярная опухоль
AUC – площадь под ROC-кривой
M – среднее арифметическое
Me – медиана
Q1–Q3 – нижний и верхний квартили
ROC – receiver operating characteristic

ROI – region of interest

SD – стандартное отклонение

Se – чувствительность модели

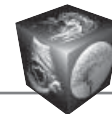
Sp – специфичность модели

HU – Hounsfield units

Основные моменты

• Мы создали две прогностические модели для дифференциальной диагностики нейроэндокринных и солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы.

• I модель предназначена для дифференциальной диагностики гиперваскулярных нейроэн-



докринных и солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы.

- II модель предназначена для дифференциальной диагностики гиповаскулярных нейроэндокринных и солидных псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы.

- Простой в использовании онлайн-калькулятор находится в свободном доступе по ссылке <http://pancreas-calculator.com>

Введение

По данным американского национального эпидемиологического исследования за 40 лет (с 1974 по 2013 г.) наиболее частым гистологическим типом опухоли поджелудочной железы является аденокарцинома (NOS, not otherwise specified) (69,27%) [1]. Второе место занимает протоковая аденокарцинома (10,27%), третье место – функционально неактивная нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы (НЭН) (4,49%). Частота возникновения солидно-псевдопапиллярной опухоли (СППО) составляет 0,14%. СППО – это редкая опухоль поджелудочной железы с низким злокачественным потенциалом, преимущественно поражающая молодых женщин [2].

Функционально неактивные НЭН встречаются чаще, чем их гормонально активный аналог. Они не вызывают гиперпродукцию гормонов и соответствующие эндокринные синдромы. Возникновение симптоматики обусловлено инвазией в окружающие ткани и метастазированием [3–5]. Кроме того, хотя большинство НЭН характеризуется медленным развитием, часть обладает злокачественным потенциалом [3–5]. Известны редкие случаи трансформации высокодифференцированной НЭН (G1–G2) в низкодифференцированную (G3) или даже недифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы (НЭР) [6, 7]. По данным мировой литературы, НЭН поджелудочной железы являются злокачественными в 40–90% случаев [6, 7].

В 2010 г. ВОЗ классифицировала СППО поджелудочной железы как потенциально злокачественное новообразование [8]. Однако СППО имеет благоприятный прогноз с большой продолжительностью жизни [9]. Поскольку СППО редко бывает агрессивной и обладает низким злокачественным потенциалом с благоприятным прогнозом после полной резекции, ее следует дифференцировать от других, более агрессивных опухолей, таких как нейроэндокринные [2].

СППО считается идеальной мишенью для минимально инвазивного хирургического вмешательства, то есть резекции [10]. С другой стороны, алгоритм ведения пациентов с функционально

неактивными НЭН поджелудочной железы остается предметом дискуссий, особенно если размер образования составляет менее 2 см [11]. Следует отметить, что подходы варьируются от консервативного ведения до хирургического вмешательства различного объема [12, 13].

Выбор правильной тактики требует точной диагностики различных опухолевых образований. Ранее было описано большое количество КТ-признаков для дифференциальной диагностики [14–17]. По данным литературы, МРТ имеет более высокую точность, чем КТ, для дифференциации кистозного и мягкотканного компонента СППО [18, 19]. ПЭТ-КТ с 2-дезоксид-2-[¹⁸F]-D-глюкозой (¹⁸F-FDG) имеет низкую точность для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных СППО [20]. Для оценки злокачественного потенциала НЭН поджелудочной железы при ¹⁸F-FDG ПЭТ-КТ может быть полезным пороговое значение $SUV_{max} \geq 2,0$ [21]. V. Prasad и соавт. [22] доказали возможность использования ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTATOC для скрининга пациентов с болезнью фон Хиппеля–Линдау. Тем не менее различные неспецифические проявления и схожая диагностическая картина СППО и функционально неактивной НЭН поджелудочной железы усложняют предоперационную диагностику.

Цель исследования

Предложить удобный онлайн-калькулятор для количественной дифференциальной диагностики СППО и НЭН по данным КТ с внутривенным контрастированием.

Материал и методы

Пациенты

Локальный этический комитет одобрил данное ретроспективное исследование, поэтому письменное информированное согласие было опущено. В исследование были включены 76 пациентов с опухолями поджелудочной железы, отобранные за период с января 2014 г. по март 2018 г. Критерии включения в исследования были следующими: гистологически подтвержденный диагноз СППО или НЭН; наличие дооперационных данных мультифазной МСКТ органов брюшной полости; временной промежуток между МСКТ и хирургическим вмешательством не более 30 сут; отсутствие местного лечения или химиотерапии до операции. Таким образом, исключены пациенты (n = 9) без предоперационной мультифазной МСКТ. У 5 пациентов мультифазная МСКТ была проведена за более чем 30 сут до оперативного вмешательства, они также были исключены из исследования. Итоговая совокупность пациентов (n = 62) была



разделена на 2 группы. В 1-ю группу вошло 30 человек с гистологически и иммуногистологически подтвержденным диагнозом НЭН поджелудочной железы. 2-ю группу составили 32 пациента с гистологически и иммуногистологически подтвержденным диагнозом СППО поджелудочной железы.

Возраст пациентов в группе НЭН варьировал от 25 до 69 лет ($M = 47,97 \pm 2,29$ года) и от 17 до 74 лет в группе СППО ($M = 39,34 \pm 2,32$ года). В группу НЭН вошло 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин. В группе СППО было 4 (12,5%) мужчины и 28 (87,5%) женщин.

Техническое оборудование

Исследования МСКТ были выполнены на 64-срезовых аппаратах Philips Brilliance CT или 256-срезовых Brilliance iCT (Philips Medical Systems). Параметры сканирования были следующими: толщина среза 1 мм, питч 1, скорость вращения трубки 0,75 с, напряжение на трубке 120 кВ, автоматическая модуляция тока (150–500 мАс). После нативной фазы сканирования внутривенно вводился йодсодержащий контрастный препарат (Optiray 350, шприцы по 100 мл, Liebel-Flarsheim Canada Inc.) с помощью двухколбового инжектора из расчета 1,6 и 1,5 мл на 1 кг массы тела пациента соответственно со скоростью 4–5 мл/с. За введением контрастного вещества болюсно с той же скоростью вводился физиологический раствор (40–50 мл). Артериальная, венозная и отсроченная фазы сканирования были получены через 10, 35 и 180 с после того, как плотность в аорте достигла 100 единиц Хаунсфилда (HU). Интервал времени между МСКТ и операционным вмешательством составил менее 30 дней.

Анализ изображений

Два рентгенолога с 5-летним и 30-летним стажем независимо друг от друга проанализировали результаты МСКТ всех пациентов. Рентгенологи знали о наличии опухоли в поджелудочной железе, но не знали о результатах гистологических исследований. Через 2 нед рентгенологов попросили еще раз просмотреть данные всех пациентов. Анализ изображений включал в себя несколько параметров: локализация опухоли (головка/крючковидный отросток/перешеек/тело/хвост поджелудочной железы), однородность в венозной фазе (гомогенная/гетерогенная), наличие кальцинатов (да/нет), дилатация главного панкреатического протока >3 мм (да/нет) и характер накопления контрастного препарата опухолью относительно нормальной ткани железы (гипо-, изо- или гиперденный). Опухоль считалась гетерогенной при

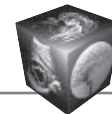
наличии в структуре кальцинатов, кистозных или некротических изменений. В каждую фазу сканирования устанавливалась зона интереса (ROI) > 10 мм² отдельно в опухоли и нормальной ткани поджелудочной железы, затем измерялась плотность в HU. Кальцинаты, области кистозных или некротических изменений, сосуды и главный панкреатический проток исключались из области измерения плотности. Для каждой фазы сканирования рассчитывался коэффициент плотности (КП) опухоли к плотности нормальной ткани поджелудочной железы следующим образом: значение HU опухоли, разделенное на значение HU нормальной ткани поджелудочной железы.

Мы также разделили все НЭН на гиперваскулярные и гиповаскулярные. Если плотность опухоли в артериальной фазе была по крайней мере на 10 HU выше, чем окружающая паренхима железы, то опухоль считалась гиперваскулярной, если менее 10 HU – гиповаскулярной.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с использованием программы IBM SPSS, версия 20. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Шапиро–Уилка. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$), показатели сравнивались с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение показателей в динамике выполнялось с использованием критерия Уилкоксона. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Построение многофакторной прогностической модели для дифференциальной диагностики сравниваемых типов опухоли выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель R^2 Найджелкера.



Для оценки прогностической значимости количественных признаков, в том числе значений регрессионных моделей, и определения оптимального разделяющего значения ("cut-off" value) при дифференциальной диагностике сравниваемых типов опухоли применялся метод анализа ROC-кривых. Качество моделей оценивалось по значениям площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты

Согласно полученным данным, распределение пациентов сравниваемых групп по полу имело статистически значимые различия ($p = 0,007$). Различия исследуемых групп по возрасту были также статистически значимы ($p = 0,01$).

В группе НЭН 9 (30%) опухолей были локализованы в головке поджелудочной железы, 2 (6,7%) – в крючковидном отростке, 2 (6,7%) – в перешейке, 8 (26,7%) – в теле и 9 (30%) – в хвосте поджелудочной железы. В группе СППО 13 (40,6%) опухолей были локализованы в головке железы, 0 – в крючковидном отростке и перешейке, 5 (15,6%) – в теле и 14 (43,8%) – в хвосте железы.

В группе НЭН кальцинаты в структуре опухоли были обнаружены в 7 (23,3%) случаях, дилатация главного панкреатического протока – в 2 (6,7%), однородная структура опухоли – в 10 (33,3%). В группе СППО кальцинаты в структуре опухоли были выявлены в 13 (40,6%) случаях, дилатация главного панкреатического протока – в 5 (15,6%), однородная структура опухоли – в 7 (21,9%).

Не было выявлено различий между НЭН и СППО по локализации, наличию кальцинатов, дилатации главного панкреатического протока или гетерогенности опухоли ($p > 0,05$). Средний размер НЭН составил 18,5 мм (Q1–Q3: 14,0–30,0 мм), средний размер СППО – 56,0 мм (Q1–Q3: 28,5–79,0 мм). Различия в размерах были статистически значимыми ($p < 0,001$). КП в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы были статистически значимыми между исследуемыми группами (табл. 1).

Было выявлено, что в артериальную фазу КП_{НЭН} увеличивался, тогда как КП_{СППО} уменьшался (рис. 1). Поэтому мы решили оценить взаимосвязь между типом опухоли и динамикой КП в нативную и артериальную фазы (табл. 2). НЭН были в основном гиперденсными с увеличением КП НЭН между нативной и артериальной фазами в 60% случаев. И наоборот, СППО были в основном гиподенсными, снижение КП_{СППО} наблюдалось в 87,5% случаев. В то же время изменения в КП для обоих гистологических типов были статистически значимыми ($p = 0,03$ и $p < 0,001$ соответственно). Это наблюдение было подтверждено статистически значи-

мыми результатами критерия χ^2 Пирсона ($p < 0,001$). Шансы случаев увеличения КП в артериальную фазу по сравнению с нативной фазой при НЭН были в 10,5 раза выше, чем при СППО (95% ДИ: 2,92–37,04).

На следующем этапе исследования был проведен анализ ROC-кривых, характеризующих прогностическую значимость КП для определения типа опухоли (рис. 2). При сравнении всех четырех моделей, созданных с использованием ROC-анализа, было выявлено, что КП в артериальной фазе имел наибольшее прогностическое значение, КП в венозной фазе был на втором месте, на третьем – КП в нативной фазе (табл. 3).

Все КП в нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазах были статистически значимыми (см. табл. 3). При значениях показателей, равных или превышающих значения в точках cut-off в каждую из фаз сканирования, прогнозировался гистологический тип опухоли – НЭН, при меньших значениях – СППО.

Отдельно было проведено сравнение КП в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы между гиперваскулярными и гиповаскулярными НЭН (табл. 4). Согласно полученным данным, значения коэффициентов контрастирования опухоли в венозную и отсроченную фазы сканирования не имели статистически значимых различий в зависимости от степени артериального усиления ($p > 0,05$).

Нами предпринята попытка разработать прогностическую модель, позволяющую определять гистологический тип опухоли на основании ряда качественных и количественных признаков, с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате было получено следующее уравнение (1):

$$P1 = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100\% \\ z = -14,068 + 2,713 \cdot X_1 + 5,704 \cdot X_2 + 6,899 \cdot X_3, \quad (1)$$

где P1 – вероятность гистологического типа НЭН (%), X_1 – КП в нативной фазе, X_2 – КП в артериальной фазе, X_3 – КП в венозной фазе, e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, увеличение КП в каждую из фаз сканирования является признаком НЭН.

Прогностическая модель (1) была статистически значимой с $p < 0,001$ (коэффициент детерминации Найджелкерка R^2 составил 81,3%). Мы определили пороговые значения с помощью анализа ROC-кривой (рис. 3). Площадь под кривой составила $0,971 \pm 0,022$ (95% ДИ: 0,928–1,0). Выбор порогового значения 34% дал максималь-



Таблица 1. Коэффициенты плотности в разные фазы сканирования между группами пациентов с НЭН поджелудочной железы и СППО

Фаза сканирования	НЭН		СППО		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
КП _{нативная фаза}	1,07	0,92–1,20	0,814	0,72–0,91	<0,001*
КП _{артериальная фаза}	1,16	1,03–1,42	0,602	0,52–0,65	<0,001*
КП _{венозная фаза}	1,18	0,95–1,30	0,807	0,66–0,89	<0,001*
КП _{отсроченная фаза}	1,07	0,93–1,28	0,91	0,81–1,04	0,006*

* – статистически значимо при $p < 0,05$.

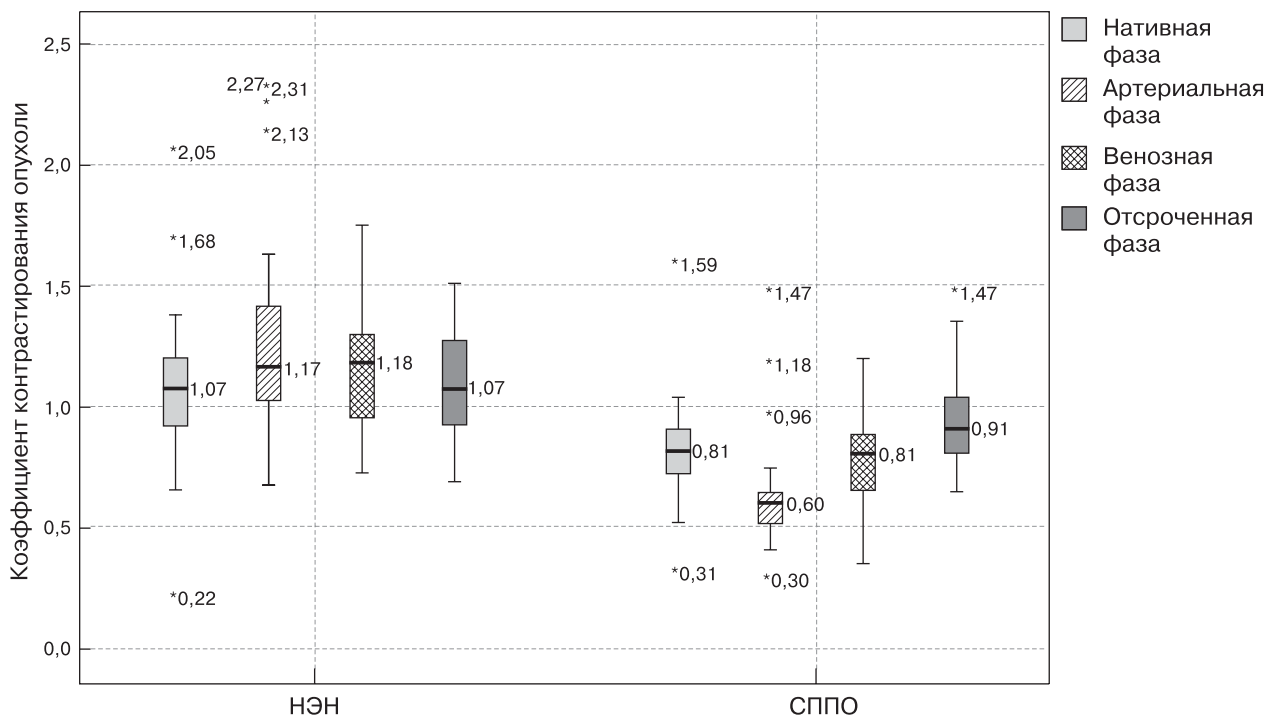


Рис. 1. Динамика коэффициентов плотностей в нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазах сканирования для НЭН и СППО.

Таблица 2. Динамика коэффициентов плотностей в нативной и артериальной фазах сканирования

Опухоль	Фаза сканирования				Динамика КП		p
	КП _{нативная фаза}		КП _{артериальная фаза}		повышение, %	снижение, %	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3			
НЭН	1,07	0,92–1,20	1,16	1,03–1,42	60,0	40,0	0,03*
СППО	0,81	0,72–0,91	0,60	0,52–0,65	12,5	87,5	<0,001*

* – статистически значимо при $p < 0,05$.

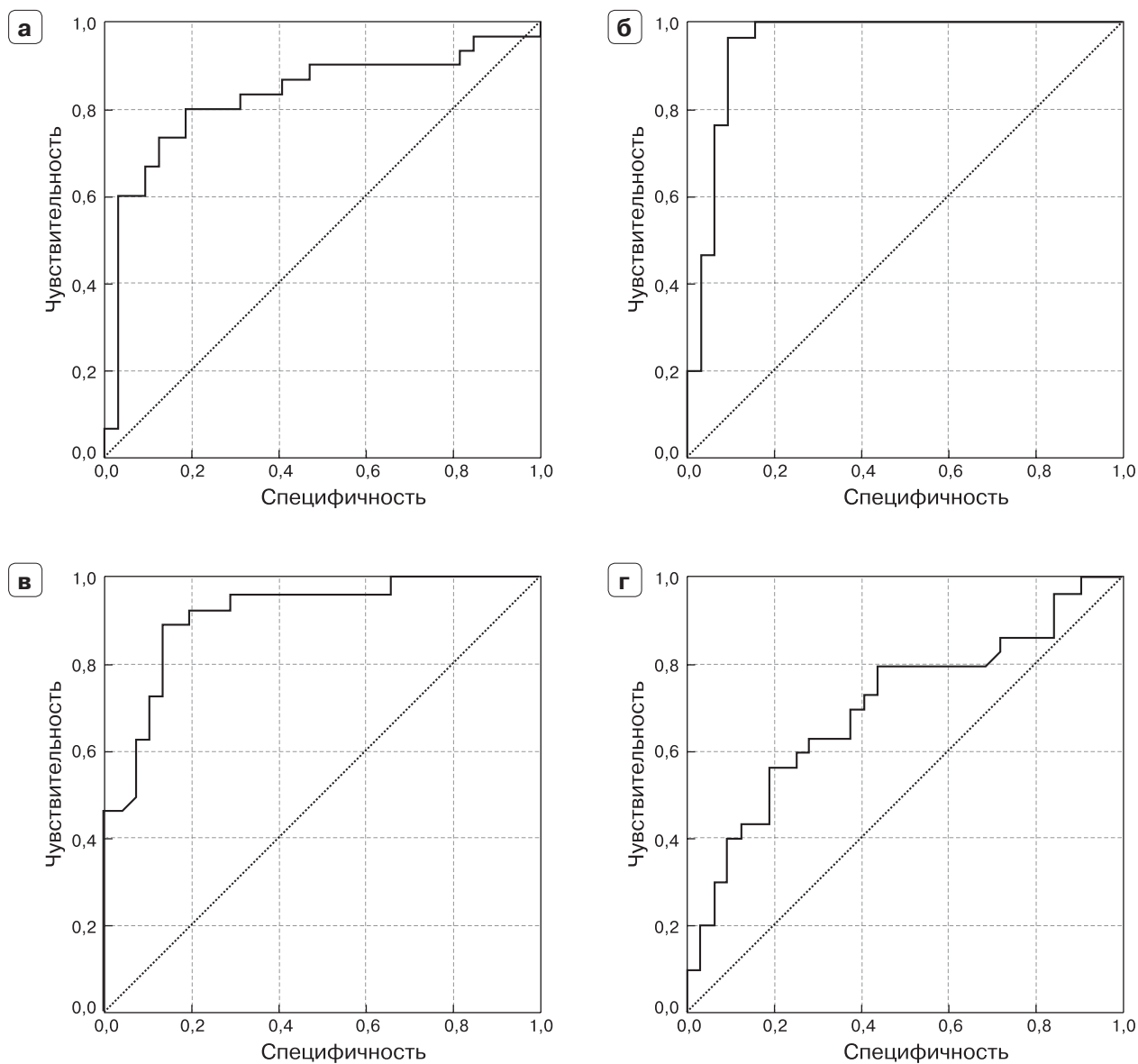
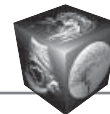


Рис. 2. ROC-кривые, отображающие взаимосвязь между гистологическим типом опухоли и коэффициентами плотности в нативной (а), артериальной (б), венозной (в) и отсроченной (г) фазах сканирования.

Таблица 3. Результаты анализа ROC -кривой

Фаза сканирования	Параметры модели				
	AUC	p	пороговое значение	Se, %	S, %
КП _{нативная фаза}	0,828 ± 0,057	<0,001*	0,91	80,0	81,2
КП _{артериальная фаза}	0,949 ± 0,031	<0,001*	0,75	96,7	90,6
КП _{венозная фаза}	0,922 ± 0,034	<0,001*	0,92	90,0	87,5
КП _{отсроченная фаза}	0,705 ± 0,067	0,006*	0,97	70,0	62,5

* – статистически значимо при $p < 0,01$.

AUC – площадь под кривой; Se –чувствительность модели; Sp – специфичность модели.

**Таблица 4.** Коэффициенты плотности для разных подтипов НЭН (гиперваскулярный и гиповаскулярный)

Фаза сканирования	Подтип НЭН				p
	гиперваскулярный		гиповаскулярный		
	среднее ± SD	95% ДИ	среднее ± SD	95% ДИ	
КП _{артериальная фаза}	1,49 ± 0,39	1,29–1,68	0,95 ± 0,13	0,87–1,03	<0,001*
КП _{венозная фаза}	1,24 ± 0,26	1,11–1,37	1,13 ± 0,23	0,99–1,27	0,26
КП _{отсроченная фаза}	1,16 ± 0,27	1,02–1,3	1,02 ± 0,18	0,91–1,13	0,108

* – статистически значимо при $p < 0,05$.

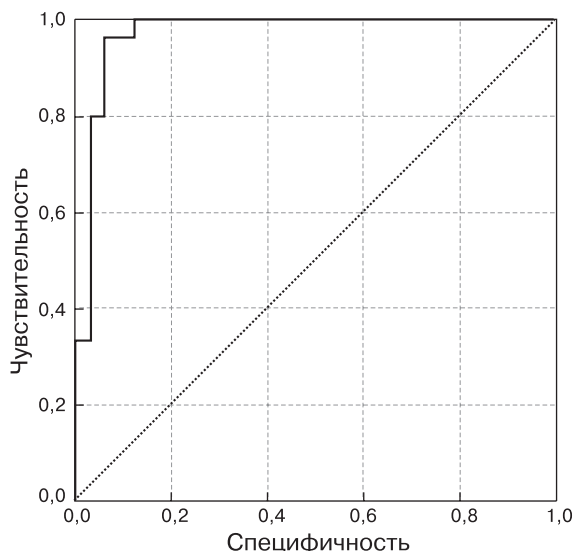


Рис. 3. ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между типом опухоли и первой прогностической моделью.

ную чувствительность и специфичность в 96,7 и 93,8% соответственно. При превышении порогового значения более вероятно НЭН, при значении, равном или ниже порогового, – СППО. Модель I правильно определила 29 НЭН из 30 и 30 СППО из 32.

В связи с ранее выявленной взаимосвязью гистологических типов опухоли с направлением изменения КП в артериальную фазу была рассмотрена возможность повышения диагностической эффективности модели для определения наиболее вероятного типа опухоли с учетом данного фактора. Максимальная специфичность II модели составила всего 75% (3 случая из 4), поэтому мы вернулись к I модели.

Однако вторую модель (II) возможно использовать для дифференциальной диагностики гиповаскулярных НЭН (диагностическая точность 100%).

$$P2 = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100\%$$

$$z = -5798,7 + 2685,8 \cdot X_1 + 4207,4 \cdot X_2, \quad (II)$$

где P2 – вероятность опухоли PNET (%), X_1 – КП в артериальной фазе, X_2 – КП в венозной фазе,

e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

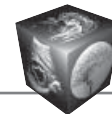
Прогностическая модель (II) была статистически значимой ($p < 0,001$) и учитывала до 100% факторов, дифференцирующих сопоставляемые типы опухоли. Выбор порогового значения в 50% дал максимальную чувствительность и специфичность 100 и 100%. Значения, превышающие пороговое, коррелируют с НЭН, тогда как значения ниже или равные пороговому коррелируют с СППО. Все 40 пациентов с гиповаскулярными образованиями были правильно идентифицированы.

Обсуждение

Мы определили несколько количественных критериев для дифференциальной диагностики НЭН и СППО, включая пороговые значения КП в артериальной, венозной и отсроченной фазах сканирования (0,75, 0,92 и 0,97 соответственно). Анализ ROC-кривой показал, что КП в артериальную фазу имеет наибольшее прогностическое значение, за которым следуют КП в венозную фазу и КП в нативную фазу сканирования. Были созданы две диагностические модели для дифференциальной диагностики между гиперваскулярными, гиповаскулярными НЭН и СППО с помощью бинарной логистической регрессии. Наконец, мы разработали онлайн-калькулятор для использования в рутинной практике (<http://pancreas-calculator.com>).

В обзоре P.F. Yu и соавт. (553 пациента из 241 публикации) было выявлено, что по данным КТ с внутривенным контрастным усилением СППО характеризуется слабым накоплением контрастного препарата, наличием кистозного компонента в центре образования и мягкотканного компонента на периферии [23]. X. Zheng и соавт. также обратили внимание на гиповаскулярность СППО относительно нормальной паренхимы поджелудочной железы [24]. Мы наблюдали сходные закономерности динамики КП в нашем исследовании с максимальной разницей между нативной и артериальной фазами.

МСКТ с внутривенным контрастированием обладает высокой диагностической точностью и коррелирует со степенью дифференцировки



НЭН по данным гистологического исследования [25–27]. В нескольких исследованиях было установлено, что повышение степени васкуляризации по гистологическим данным и повышенное накопление контрастного препарата в артериальную фазу при МСКТ были ассоциированы с опухолями более низкой степени дифференцировки, а опухоли более высокой степени дифференцировки демонстрировали меньшую васкуляризацию и меньшее накопление контрастного препарата [28, 29]. Мы разделили группу НЭН на 2 подтипа: гипер- и гиповаскулярные, поэтому были созданы две диагностические модели. Для I прогностической модели выбор порогового значения 34% дал максимальную чувствительность и специфичность 96,7 и 93,8% соответственно. Значения, превышающие пороговое значение, коррелируют с НЭН. Для II прогностической модели выбор порогового значения 50% дал максимальную чувствительность и специфичность 100 и 100%. Значения, превышающие пороговое значение, коррелируют с НЭН.

Наше исследование имело несколько ограничений. Мы сравнили только два гистологических типа опухолей. Исследование было ретроспективным, поэтому, возможно, имела место систематическая ошибка отбора. Группа пациентов была относительно небольшой. Мы не оценивали

Introduction

According to the 40-year long American SEER study (Surveillance, Epidemiology and End Results), adenocarcinoma NOS (not otherwise specified) is the most frequent histological type of pancreatic tumour (69.27%) [1]. Ductal adenocarcinoma (10.27%) was the second one, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumour (PNET) ranks was the 3rd (4.49%). The incidence of solid pseudopapillary neoplasm (SPN) was 0.14%. SPN is a rare pancreatic tumour with low malignant potential predominantly affecting young women [2].

Nonfunctioning PNETs are more common than their hormonally active counterpart. They do not produce syndromes of hormonal excess. Instead, they become symptomatic by invading surrounding tissue and seeding metastases [3–5]. Moreover, most PNETs are indolent, but have malignant potential [3–5]. Evolution of a well-differentiated (G1–G2) PNET into a high-grade tumour (G3) or even a poorly differentiated pancreatic neuroendocrine cancer (PNEC) is possible, albeit rare [6, 7]. Published studies indicate that the PNETs are malignant in 40–90% of cases [6, 7].

In 2010, WHO classified SPN as a potential malignant neoplasm [8]. Even when aggressive, SPN tend to possess a low malignant potential and offer a fa-

diagnostic accuracy of MPT. Consequently, for confirmation of our results further studies with a larger population and a multimodal approach (US, MCT, MPT).

Заключение

Мы разработали две диагностические модели для дифференциальной диагностики между гипervasкулярными, гиповаскулярными НЭН и СППО. Модели легко применимы в рутинной практике, что позволяет повысить точность дифференциальной диагностики между НЭН и СППО.

Участие авторов

Чернина В.Ю. – проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка, создание опубликованной работы.

Блохин И.А. – сбор и обработка данных.

Марапов Д.И. – статистическая обработка данных.

Кригер А.Г. – анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Калинин Д.В. – анализ и интерпретация полученных данных.

Шима В. – подготовка и редактирование текста.

Кармазановский Г.Г. – утверждение окончательного варианта статьи, концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи.

vorable prognosis with a long life expectancy [9]. Because SPN is rarely aggressive and has a low-grade malignant potential with an excellent prognosis after complete resection, it should be differentiated from other, more aggressive tumors, such as endocrine tumors [2].

SPN is considered an ideal target for minimally invasive surgical treatment, i.e., resection [10]. On the other hand, management of nonfunctioning PNETs remains an object of debate, especially if the lesion is less than 2 cm in size [11]. It should be noted that approach ranges from conservative to varying degrees of surgical intervention [12, 13].

Choosing the right therapeutic strategy needs accurate diagnosis of different tumour entities. Many qualitative CT signs have been described, which may help to suggest a specific diagnosis [14–17]. Magnetic resonance imaging (MRI) has higher accuracy than CT in differentiating the cystic or solid component of SPN and can be correlated with PNET aggressiveness [18, 19]. Combined positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) with 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose (18F-FDG) has low accuracy for differential diagnosis of benign and malignant SPT based on 18F-FDG accumulation [20]. $SUV_{max} \geq 2.0$ in 18F-FDG PET/CT might be useful for assess-



ing the malignant potential of PNET [21]. Vikas Prasad et al. [22] proved the role 68Ga-DOTATOC PET/CT for the screening of patients with von Hippel–Lindau disease (vHLD). However, various non-specific presentations and a similar diagnostic pattern of SPNs and PNENs made the preoperative diagnosis challenging.

Our goal was to propose an on-line CT-based tool for differential diagnosis between PNET and SPN in clinical practice, based on attenuation measurements.

Materials and methods

Patient cohort

The institutional review board approved this retrospective study and written informed consent was waived. We included seventy-six patients from January 2014 to March 2018 into the study. The inclusion criteria were as follows: histopathologically verified PNET or SPN, preoperative contrast-enhanced multi-phasic MDCT, no local treatment or chemotherapy before the surgery. Therefore, we excluded nine patients without preoperative MDCT and five patients with a time interval from visualization to surgery of more than 30 days. The final cohort of sixty-two patients was divided into two groups. Thirty patients with PNET comprised the first group. Thirty-two patients with SPN comprised the second group. All tumours in the final cohort were histologically and immunohistochemically verified. Patient age in the PNET group ranged from 25 to 69 years ($M = 47.97 \pm 2.29$ years) and from 17 to 74 years in the SPN group ($M = 39.34 \pm 2.32$ years). The PNET group included 13 men (43.3%) and 17 women (56.7%). The SPN group included 4 men (12.5%) and 28 women (87.5%).

Imaging technique

We performed abdominal MDCT on a Philips Brilliance CT 64-slice or Brilliance iCT 256-slice CT units (Philips Medical Systems). The scanning parameters were as follows: slice thickness 1 mm, beam pitch 1, tube rotation speed 0.75 sec, tube voltage 120 kV, automatic tube current modulation (150–500 mAs). After the unenhanced scan, the iodine contrast media (Optiray 350, prefilled syringes 100 ml, Liebel-Flarsheim Canada Inc) was administered intravenously via a dual-head pump injector, amounting to 1.6 and 1.5 ml per kilogram of body weight, respectively, with a flow rate of 4–5 ml/sec. The bolus of contrast agent was followed by saline chaser bolus (40–50 ml), injected at the same rate. We obtained arterial, venous and delayed phase scans at 10, 35 and 180 seconds after the aortic attenuation reached 100 Hounsfield units (HU). Time interval between MDCT and surgery was less than 30 days.

Image analysis

Two radiologists with 5 years and 30 years of experience independently analyzed CT scans of all patients. They were blinded to the results of pathological studies. After two weeks, radiologists were asked to review the data of all patients once again. Image analysis included several characteristics: tumour location (head/uncinate process/neck/body/tail), homogeneity in portal phase (homogeneous/heterogeneous), calcification (yes/no), main pancreatic duct dilatation >3 mm (yes/no) and enhancement pattern relative to normal pancreas (hypo-, iso- or hyperattenuating). A tumor was considered heterogeneous in the presence of calcifications, cystic or necrotic changes. We measured tumour and pancreatic density in HU by carefully placing an oval region of interest (ROI) of >10 mm² on each phase. Calcifications, areas of cystic or necrotic changes, vessels and pancreatic duct were avoided. We calculated the by-phase tumour-to-pancreas density ratio (DR) as follows: HU value of tumour divided by HU value of normal pancreatic tissue.

We also divided all PNETs into hypervascular and nonhypervascular. If tumour density in the arterial phase was at least 10 HU higher than the surrounding pancreatic parenchyma, we considered the lesion hypervascular subtype, if less than 10 HU - nonhypervascular subtype.

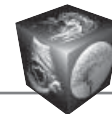
Statistical analysis

We utilized IMP SPSS (version 20) for statistical analysis. Shapiro-Wilk test determined the normality. We used mean (M), standard deviation (SD) and 95% confidence interval (95% CI) for descriptive statistics in the cases of normal distribution. Comparative analysis was performed with the Student's t-test. We used the median (Me), lower and upper quartile (Q1–Q3) and Mann–Whitney U test in the cases of abnormal distribution. Nominal data were described with absolute values, relative percentages. We used Pearson's chi-squared test to compare the nominal data.

We constructed a multivariable prognostic model via binary logistic regression. Independent variables were selected via a step-by-step approach with the Wald test as the exclusion criterion.

The model's statistical significance was tested with the χ^2 criterion. We used the coefficient of determination (Nagelkerke's R^2) to evaluate the goodness of fit of the logistic regression model.

We used the receiver operating characteristic (ROC) curves to evaluate the prognostic value of any quantitative characteristics and to determine optimal cut-off values for differential diagnostics. Model performance was evaluated by calculating area under the curve (AUC).



Results

In both populations (PNET and SPN) there is a female predominance, however more obvious for SPNs, and the difference was significant ($p = 0.007$). The age distribution of patient groups was also statistically significant ($p = 0.01$).

In the PNET group, 9 tumors (30%) were located in the head of pancreas, 2 (6.7%) – in the uncinate process, 2 (6.7%) – in the neck, 8 (26.7%) – in the body, and 9 (30%) in the tail of the

pancreas. In the SPN group, 13 tumors (40.6%) were located in the head of the gland, 0 in the uncinate process and neck, 5 (15.6%) in the body and 14 (43.8%) in the tail of the pancreas.

In the PNET group, calcifications in the structure of the tumor were detected in 7 cases (23.3%); main pancreatic duct dilatation – in 2 cases (6.7%); homogeneous structure of tumor – in 10 cases (33.3%). In the SPN group, calcifications in the structure of the tumor were detected in 13 cases (40.6%); main pancreatic duct dilatation – in 5 cases (15.6%); homogeneous structure of tumor – in 7 cases (21.9%).

There was no difference between PNETs and SPNs for the localization, presence of calcifications, main duct dilatation or tumor heterogeneity ($p > 0.05$). Median PNET size was 18.5 mm (Q1–Q3: 14.0–30.0 mm), median SPN size was 56.0 mm (Q1–Q3: 28.5–79.0 mm). The differences in size were statistically significant ($p < 0.001$). The density ratios (DR) in the unenhanced, arterial, venous and delayed phases were statistically significant between the groups (Table 1).

During the arterial phase DRPNET increased while DRSPN decreased (Fig. 1). Therefore, we decided to evaluate the relationship between tumour type and DR dynamics in the unenhanced and arterial phases (Table 2). PNETs were mostly hyperattenuating with an increase in DR between unenhanced and arterial phases in 60% of cases. Conversely, SPNs were predominantly hypoattenuating with a decrease in DR observed in 87.5% of cases. At the same time, changes in the density ratios for both histological types were statistically significant ($p = 0.03$ and $p < 0.001$, respectively). This observation was supported by the statistically significant results of Pearson's chi-squared test ($p < 0.001$). The likelihood ratio of DR increase in the arterial phase compared to the unenhanced phase was 10.5 times higher for PNET than SPN (95% CI: 2.92–37.04).

We performed ROC curve analysis to evaluate the prognostic value of DR in unenhanced, arterial, portal and delayed phases for differentiation between PNET and SPN (Fig. 2). When comparing all four models created using ROC analysis, we determined that the

density ratio in the arterial phase had the highest prognostic value, the density ratio in the venous phase being second, and the density ratio in the native phase being third (Table 3).

All DR in unenhanced, arterial, portal and delayed phases were statistically significant (Table 3). We determined cut-off values for differential diagnosis. Lesions with DR higher than the cut-off value were classified as PNET and vice versa. Therefore, we observed statistically significant differences between PNET and SPN and their density ratios. We also separately compared the DR in unenhanced, arterial, portal and delayed phases of hypervascular and nonhypervascular PNET subtypes (Table 4).

DR@venous and DR_{delayed} were similar between these subtypes ($p > 0.05$).

We proceeded to construct an MDCT-based multivariable prognostic model for differentiation between PNET and SPN via binary logistic regression. The method yielded the following equation (I):

$$P1 = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100\% \\ z = -14,068 + 2,713 \cdot X_1 + 5,704 \cdot X_2 + 6,899 \cdot X_3, \quad (I)$$

where P1 is the probability of tumour being PNET (%), X_1 is DR in the unenhanced phase, X_2 is DR in the arterial phase, X_3 is DR in the venous phase, e – a mathematical constant, approximately equal to 2.71828.

As mentioned above, DR increase indicates a higher likelihood of the lesion being a PNET.

Prognostic model (I) was statistically significant with $p < 0.001$ (Nagelkerke's R^2 was 81.3%). We determined the cut-off values by using ROC curve analysis (Fig. 3). Area under the curve was 0.971 ± 0.022 (95% CI: 0.928–1.0). Selecting a cut-off value of 34% yielded the maximum sensitivity and specificity of 96.7% and 93.8%, respectively. Values larger than the cut-off value correlated with PNET, whereas values lower or equal to the cut-off value correlated with SPN.

Model I correctly identified 29 PNETs out of 30 and 30 SPNs out of 32. We tried to increase the model's prognostic value by accounting for the PNETs DR dynamics between enhanced and arterial scan phases. The maximum specificity of the second iteration was only 75% (3 cases out of 4), so we reverted to the first model.

However, the second model (II) targeted nonhypervascular PNETs via DR dynamics and had a very high diagnostic accuracy (100%).

$$P2 = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100\% \\ z = -5798,7 + 2685,8 \cdot X_1 + 4207,4 \cdot X_2, \quad (II)$$

where P2 is the probability of tumour being PNET (%), X_1 is DR in the arterial phase, X_2 is DR in the venous phase, e – a mathematical constant, approximately equal to 2.71828.



Table 1. Density ratios between patient groups and imaging phases

MDCT phase	PNET		SPN		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
DR _{unenhanced}	1.07	0.92–1.20	0.814	0.72–0.91	<0.001*
DR _{arterial}	1.16	1.03–1.42	0.602	0.52–0.65	<0.001*
DR _{venous}	1.18	0.95–1.30	0.807	0.66–0.89	<0.001*
DR _{delayed}	1.07	0.93–1.28	0.91	0.81–1.04	0.006*

* – statistically significant with p < 0.05.

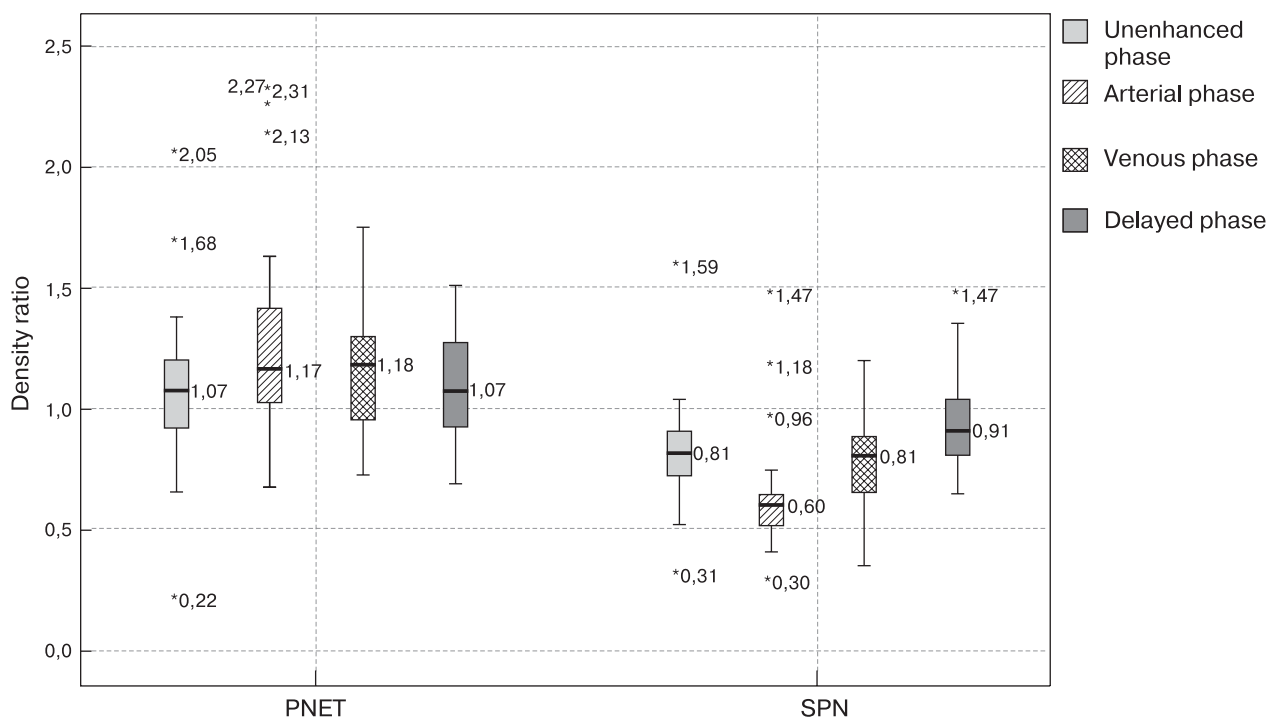


Fig. 1. Density ratio dynamics in the unenhanced, arterial, venous and delayed phases for PNET and SPN.

Table 2. Density ratio dynamics in the unenhanced and arterial phases

Tumor	MDCT phase				DR dynamics		p
	DR _{unenhanced}		DR _{arterial}		Increase, %	Decrease, %	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3			
PNET	1.07	0.92–1.20	1.16	1.03–1.42	60.0	40.0	0.03*
SPN	0.81	0.72–0.91	0.60	0.52–0.65	12.5	87.5	<0.001*

* – statistically significant with p < 0.05.

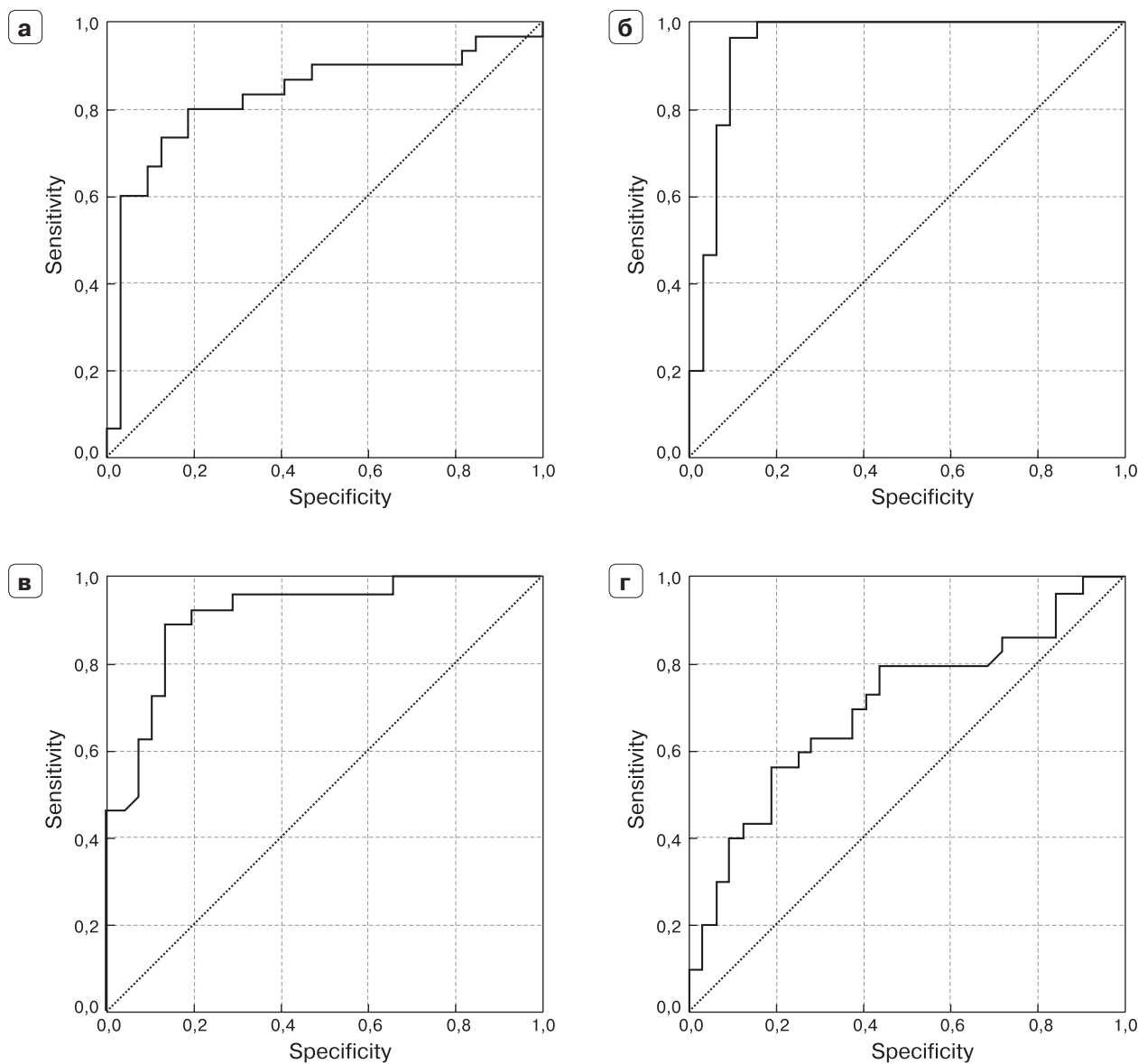
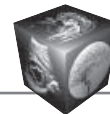


Fig. 2. ROC curves depicting the relationship between the tumour histological type and density ratios in the unenhanced (a), arterial (b), venous (v) and delayed (r) phases.

Table 3. ROC curve analysis results

MDCT phase	Model parameters				
	AUC	p	Cut-off value	Se, %	S, %
DR _{unenhanced}	0.828 ± 0.057	<0.001*	0.91	80.0	81.2
DR _{arterial}	0.949 ± 0.031	<0.001*	0.75	96.7	90.6
DR _{venous}	0.922 ± 0.034	<0.001*	0.92	90.0	87.5
DR _{delayed}	0.705 ± 0.067	0.006*	0.97	70.0	62.5

* – statistically significant with p < 0.01.

AUC – area under the curve; Se – model sensitivity; Sp – model specificity.

**Table 4.** Density ratios in various PNET subtypes

MDCT phase	PNET subtype				p
	Hypervascular		Nonhypervascular		
	mean ± SD	95% CI	mean ± SD	95% CI	
DR _{arterial}	1.49 ± 0.39	1.29–1.68	0.95 ± 0.13	0.87–1.03	<0.001*
DR _{venous}	1.24 ± 0.26	1.11–1.37	1.13 ± 0.23	0.99–1.27	0.26
DR _{delayed}	1.16 ± 0.27	1.02–1.3	1.02 ± 0.18	0.91–1.13	0.108

* – statistically significant with $p < 0.05$.

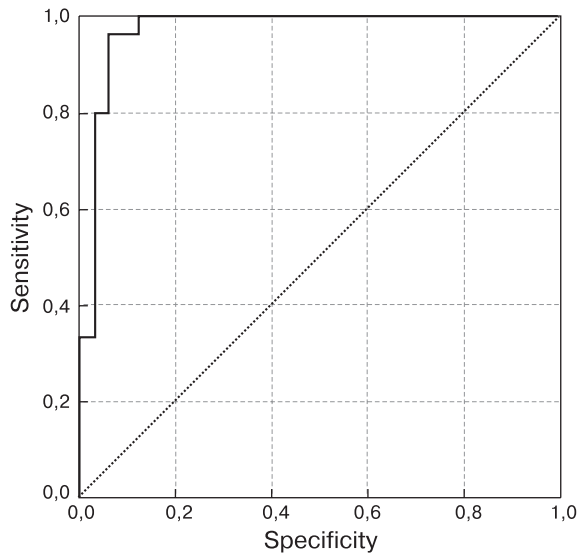


Fig. 3. ROC curve depicting the relationship between the tumour type and the first prognostic model.

The second prognostic model was statistically significant with $p < 0.001$ (Nagelkerke's R^2 was 81.3%). Selecting a cut-off value of 50% yielded the maximum sensitivity and specificity of 100% and 100%. Values larger than the cut-off value correlated with PNET, whereas values lower or equal to the cut-off value correlated with SPN. All 40 patients with nonhypervascular lesions were correctly identified. Therefore, our models allow for MDCT-based preoperative differential diagnosis between PNET and SPN with very a high degree of accuracy.

Discussion

We determined several quantitative criteria for differential diagnostics between PNET and SPN including DR cut-off values in the arterial, venous and delayed scan phases (0.75; 0.92 and 0.97 respectively). ROC curve analysis showed that DR_{arterial} had the highest prognostic value followed by DR_{venous} and DR_{unenanced}. We constructed two diagnostic models for differential diagnosis between hypervascular, nonhypervascular PNETs and SPN via binary logistic regression. Finally, we developed an on-line calcula-

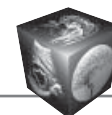
tor for easy routine use (<http://pancreas-calculator.com>).

In the review by Yu et al. (553 patients from 241 publications) revealed that dynamic contrast-enhanced MDCT in cases of SPN can show a less enhanced tumour, typical cystic spaces in the center, and enhanced solid areas in the periphery [23]. Zheng et al. also note the tumour hypovascularity relative to the normal parenchyma of the pancreas [24]. We observed similar patterns with DR dynamics in our study with the maximum decrease between unenhanced and arterial phases. Contrast-enhanced MDCT has high diagnostic accuracy and correlation with histopathological tumour grade [25–27]. Several studies found that greater histological vascularity and greater arterial enhancement on MDCT were associated with lower-grade tumors, and higher-grade tumours demonstrated less vascularity and less enhancement [28, 29]. We discerned between hypervascular and nonhypervascular PNET subtypes. Therefore, two diagnostic models were created. For the first prognostic model selecting a cut-off value of 34% yielded the maximum sensitivity and specificity of 96.7% and 93.8%, respectively. Values larger than the cut-off value correlated with PNET. For the second prognostic model, selecting a cut-off value of 50% yielded the maximum sensitivity and specificity of 100% and 100%. Values larger than the cut-off value correlated with PNET.

Our study had several limitations. We compared only two tumour types. The study was retrospective, so there may have been a selection bias. The patient cohort was relatively small. We did not evaluate the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, which may show different contrast enhancement dynamics. Therefore, further studies with a larger study population and multiple imaging modalities (sonography, MDCT, MRI) are required in order to validate the findings of our study.

Conclusion

We developed two diagnostic models for differential diagnosis between hypervascular, nonhypervascular PNETs and SPN. The models are readily applicable in routine practice, allow for increased confidence in non-invasive differentiation between PNET and SPN.



Authors' participation

Chernina V.Yu. – conducting research, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work.

Blokhin I.A. – collection and analysis of data.

Marapov D.I. – statistical analysis.

Kruger A.G. – analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Kalinin D.V. – analysis and interpretation of the obtained data.

Schima W. – text preparation and editing.

Karmazanovsky G.G. – approval of the final version of the article, concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы [References]

- Gordon-Dseagu V.L., Devesa S.S., Goggins M., Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: Evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *Int. J. Epidemiol.* 2017; 47 (2): 427–439. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx232>.
- Papavramidis T., Papavramidis S. Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Review of 718 Patients Reported in English Literature. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200 (6): 965–972. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011>
- Rindi G., Bordi C. Highlights of the biology of endocrine tumours of the gut and pancreas. *Endocr. Relat. Cancer.* 2003; 10 (4): 427–436. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100427>
- Massironi S., Sciola V., Peracchi M., Ciafardini C., Spampatti M.P., Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *Wld J. Gastroenterol.* 2008; 14: 5377–5384. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5377>
- Ehehalt F., Saeger H.D., Schmidt C.M. et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas LEARNING OBJECTIVES. *Oncologist.* 2009; 140014 (5): 456–467. <https://doi.org/10.1634/theoncolog.2008-0259>
- Tang L.H., Untch B.R., Reidy D.L. et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: A pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (4): 1011–1017. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0548>
- Tang L.H., Basturk O., Sue J.J., Klimstra D.S. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40 (9): 1192–1202. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000662>
- Tang X., Zhang X., Che X., Chen Y., Wang C. Peripancreatic lymphadenopathy on preoperative radiologic images predicts malignancy in pancreatic solid pseudopapillary neoplasms. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (9): 16315–16321. PMID: 26629150
- Choi J.Y., Kim M.J., Kim J.H. et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 187 (2): 178–186. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0569>
- Naar L., Spanomichou D.A., Mastoraki A., Smyrniotis V., Arkadopoulou N. Solid Pseudo-papillary Neoplasms of the Pancreas: A Surgical and Genetic Enigma. *Wld J. Surg.* 2017; 41 (7): 1871–1881. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3921-y>
- Clancy T.E., Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2016; 30 (1): 103–118. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.004>
- Falconi M., Mantovani W., Crippa S., Mascetta G., Salvia R., Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br. J. Surg.* 2008; 95 (1): 85–91. <https://doi.org/10.1002/bjs.5652>
- Parekh J.R., Wang S.C., Bergsland E.K. et al. Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections: the UCSF experience with 149 patients. *Pancreas.* 2012; 41 (6): 840–844. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31823cdaa0>
- Lee D.S., Jeffrey R.B., Kamaya A. Islet-cell tumors of the pancreas: spectrum of MDCT findings: a pictorial essay. *Appl. Radiol.* 2009; 38: 10–28.
- Lewis R.B., Lattin G.E., Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics.* 2010; 30 (6): 1445–1464. <https://doi.org/10.1148/rg.306105523>
- Lee N.J., Hruban R.H., Fishman E.K. Pancreatic neuroendocrine tumor: review of heterogeneous spectrum of CT appearance. *Abdom. Radiol.* 2018; 43: 3025–3034. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1574-4>
- Coleman K.M., Doherty M.C., Bigler S.A. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Radiographics.* 2003; 23 (6): 1644–1648. <https://doi.org/10.1148/rg.236035006>
- Li D.L., Li H.S., Xu Y.K., Wang Q.S., Chen R.Y., Zhou F. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical features and imaging findings. *Clin. Imaging.* 2018; 48: 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.10.006>
- Canellas R., Lo G., Bhowmik S., Ferrone C., Sahani D. Pancreatic neuroendocrine tumor: Correlations between MRI features, tumor biology, and clinical outcome after surgery. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 47 (2): 425–432. <https://doi.org/10.1002/jmri.25756>
- Kang C.M., Cho A., Kim H. et al. Clinical correlations with (18)FDG PET scan patterns in solid pseudopapillary tumors of the pancreas: still a surgical enigma? *Pancreatol.* 2014; 6: 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.08.003>
- Matsumoto T., Okabe H., Yamashita YI. et al. Clinical role of fludeoxyglucose (18F) positron emission tomography/computed tomography ((18)F-FDG PET/CT) in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg. Today.* 2019; 49 (1): 21–26. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1703-2>
- Prasad V., Tiling N., Denecke T., Brenner W., Plöckinger U. Potential role of (68)Ga-DOTATOC PET/CT in screening for pancreatic neuroendocrine tumour in patients with von Hippel-Lindau disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (11): 2014–2020. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3421-6>
- Yu P.F., Hu Z.H., Wang X.B., Guo J.M., Cheng X.D., Zhang Y.L., Xu Q. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *Wld J. Gastroenterol.* 2010; 16 (10): 1209–1214. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i10.1209>



24. Zheng X., Tan X., Wu B. CT imaging features and their correlation with pathological findings of solid pseudopapillary tumor of pancreas. *J. Biomed. Eng.* 2014; 31: 107–112.
25. Horiguchi S., Kato H., Shiraha H. Dynamic computed tomography is useful for prediction of pathological grade in pancreatic neuroendocrine neoplasm. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 925–931. <https://doi.org/10.1111/jgh.13594>
26. 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: 1375–1383. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3532-z>
27. Choi T.W., Kim T.W., Yu M.N., Park S.J., Han J.K. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis. *Acta Radiol.* 2018; 59: 383–392. <https://doi.org/10.1177/0284185117725367>
28. Rodallec M., Vilgrain V., Couvelard A., Rufat P., O'Toole D., Barrau V., Sauvanet A., Ruzsniwski P., Menu Y. Endocrine pancreatic tumours and helical CT: contrast enhancement is correlated with microvascular density, histoprognostic factors and survival. *Pancreatol.* 2006; 6: 77–85. <https://doi.org/10.1159/000090026>
29. d'Assignies G., Couvelard A., Bahrami S., Vullierme M.-P., Hammel P., Hentic O., Sauvanet A., Bedossa P., Ruzsniwski P., Vilgrain V. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology.* 2009; 250: 407–416. <https://doi.org/10.1148/radiol.2501080291>

Для корреспонденции*: Чернина Валерия Юрьевна – 117997 Москва, Большая Серпуховская ул., 27. ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России. Тел.: +7-964-636-99-92. E-mail: chernina909@gmail.com

Чернина Валерия Юрьевна – ординатор отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России; младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии ГБУЗ “Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0302-293X>

Блохин Иван Андреевич – аспирант отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России; младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии ГБУЗ “Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>

Марапов Дамир Ильдарович – канд. мед. наук, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-2583-0599>

Кригер Андрей Германович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Шима Вольфганг – профессор, заведующий отделением диагностической и интервенционной радиологии Goettlicher Heiland Krankenhaus, Barmherzige Schwestern Krankenhaus и Sankt Josef Krankenhaus, Винценцгруппе, Вена. <https://orcid.org/0000-0001-6054-4737>

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Contact*: Valeria Yu. Chernina – 117997 Moscow, Russia, Bol'shaya Serpukhovskaya str., 27. A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Phone: +7-964- 636-99-92. E-mail: chernina909@gmail.com

Valeria Yu. Chernina – resident of the Diagnostic Radiology department A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; researcher of Department of quality of radiology, Research and Practical Center of Medical Radiology, Department of Health Care of Moscow, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-0302-293X>

Ivan A. Blokhin – graduate student of the Diagnostic Radiology department A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; researcher of Department of quality of radiology, Research and Practical Center of Medical Radiology, Department of Health Care of Moscow, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>

Damir I. Marapov – Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of public health and health management of Kazan State Medical University, Kazan. <https://orcid.org/0000-0003-2583-0599>

Andrey G. Kriger – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Abdominal department A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Dmitry V. Kalinin – Cand. of Sci. (Med.), Head of the pathology department A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Wolfgang Schima – Prim. Univ. Professor, Head of the Department of Diagnostic and Interventional Radiology of Goettlicher Heiland Krankenhaus, Barmherzige Schwestern Krankenhaus, and Sankt Josef Krankenhaus, Vinzenzgruppe, Vienna. <https://orcid.org/0000-0001-6054-4737>

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology department A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of radiology department Pirogov Russian national research medical university, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>