

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ И ХАРАКТЕРИСТИКИ КОНТРАСТИРОВАНИЯ

Груздев И.С., Тихонова В.С., Замятина К.А., Калдаров А.Р.,
Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Москва, Россия.

Цель исследования. Повышение эффективности компьютерной томографии (КТ) в предоперационной диагностике гиперваскулярных панкреатических нейроэндокринных опухолей (НЭО) грейд 1 и грейд 2/3 при помощи комбинации текстурных показателей и характеристик контрастирования.

Материалы и методы. Ретроспективно отобраны 81 пациент с 82 верифицированными НЭО и выполненной предоперационной КТ с внутривенным контрастированием. Пациенты разделены на группы грейд 1 и грейд 2/3. Для каждой группы рассчитаны отношение плотностей НЭО и неизменной ткани поджелудочной железы, относительный коэффициент накопления НЭО (RTE) в артериальную, венозную фазы исследования, 52 текстурных показателя для каждой фазы исследования и проведено их сравнение. Отбор предикторов в бинарную логистическую модель выполнялся в 3 этапа: 1) отбор предикторов с помощью однофакторных логистических моделей и С-индекса (AUC), при условиях $\text{radj} < 0.05$ и $\text{AUC} > 0.5$; 2) отбор с помощью информационного критерия Акаике (AIC); 3) отбор предикторов с помощью регуляризации («лассо»-регрессия после стандартизации переменных). Предикторы включались в бинарную логистическую регрессионную модель без взаимодействий.

Результаты. Статистически значимо различались 18, 28, 35, 16 текстурных показателя из 52 для нативной, артериальной, венозной, отсроченной фаз исследования, соответственно ($p < 0.05$). После отбора в итоговую диагностическую модель были включены показатели RTE и GLZLM_ZLNU в артериальную и SHAPE_Conpacity в венозную фазы исследования, на их основании построена диагностическая модель, показавшая точность 84% в диагностике НЭО грейд 2/3.

Заключение. Мы разработали диагностическую модель, включающую текстурные показатели и характеристики контрастирования, повышающую точность КТ в прогнозировании грейда гиперваскулярных панкреатических НЭО.

Ключевые слова: компьютерная томография, текстурный анализ, контрастное усиление, нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа.

Контактный автор: Груздев И.С. e-mail: gruzdev_van@mail.ru

Для цитирования: Груздев И.С., Тихонова В.С., Замятина К.А., Калдаров А.Р., Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования. REJR 2021; 11(4):105-114. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114.

Статья получена: 19.10.21

Статья принята: 02.12.21

COMPUTED TOMOGRAPHY IN PREDICTION OF HYPERVASCULAR PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS GRADE: TEXTURE ANALYSIS AND CONTRAST ENHANCEMENT FEATURES

Gruzdev I.S., Tikhonova V.S., Zamyatina K.A., Kaldarov A.R.,
Kondrat'ev E.V., Karmazanovsky G.G.

A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Moscow, Russia.

Purpose. To improve the efficiency of CT in the preoperative diagnosis of grade 1 and grade 2/3 hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) using a combination of texture features and contrast enhancement features.

Materials and methods. 81 patients with 82 morphologically proven pancreatic NETs and preoperative contrast enhanced CT were retrospectively enrolled. Patients are divided into Grade 1 and Grade 2/3 groups. For each group, the ratio of the densities of NET and unchanged pancreatic tissue, the relative tumor enhancement ratio of NET (RTE) in the arterial and venous phases of the study, 52 texture features for each phase of the CT-study were calculated and compared between the groups. The selection of predictors in the binary logistic model was performed in 3 stages: 1) selection of predictors using one-factor logistic models and C-index (AUC), under the conditions of $p < 0.05$ and $AUC > 0.5$; 2) selection using the Akaike information criterion (AIC); 3) selection of predictors using regularization (LASSO-regression after standardization of variables). The selected predictors were included in a binary logistic regression model without interactions.

Results. There were significant differences in 18, 28, 35, 16 texture features out of 52 for the native, arterial, venous, and delayed phases, respectively ($p < 0.05$). After selection, the RTE and GLZLM_ZLNU features in the arterial and SHAPE_Compacity in the venous phases of the study were included in the final diagnostic model, which showed an accuracy of 84% in the prediction of grade 2/3 NETs.

Conclusion. We have developed a diagnostic model that includes texture and contrast enhancement features which increases the accuracy of CT in predicting the grade of hypervascular pancreatic NETs.

Keywords: computed tomography, texture analysis, contrast enhancement, neuroendocrine tumors, pancreas.

Corresponding author: Gruzdev I.S., e-mail: gruzdev_van@mail.ru

For citation: Gruzdev I.S., Tikhonova V.S., Zamyatina K.A., Kaldarov A.R., Kondrat'ev E.V., Karmazanovsky G.G. Computed tomography in prediction of hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors grade: texture analysis and contrast enhancement features. REJR 2021; 11(4):105-114. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114.

Received: 19.10.21

Accepted: 02.12.21

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы входят в группу эпителиальных неоплазий, развивающихся из клеток с нейроэндокринным фенотипом. Панкреатические НЭО остаются достаточно редкой патологией, составляя около 2% от всех новообразований поджелудочной железы [1, 2]. Наиболее распространенной классификацией панкреатических НЭО является классификация, предложенная ВОЗ в 2010 и об-

новленная в 2017 [3]. Согласно данной классификации на основании количества митозов в поле зрения и индекса Ki-67 НЭО поджелудочной железы подразделяются на высокодифференцированные трех степеней дифференцировки, или грейда, и низкодифференцированную нейроэндокринную карциному:

- Грейд 1 (наименее агрессивная с пятилетней выживаемостью, достигающей 85%)

• Грейд 2

• Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль грейд 3 и низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (наиболее агрессивная с пятилетней выживаемостью менее 9%) [4, 5].

Более агрессивными считаются опухоли 2 и 3 грейдов [6].

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием является одним из обязательных предоперационных методов диагностики панкреатических НЭО [6]. Многие научные публикации посвящены поиску лучевых предикторов степени дифференцировки НЭО поджелудочной железы, однако методики оценки в дооперационном периоде остаются несовершенными и имеют ряд ограничений [7, 8]. Наиболее точными считаются показатели контрастирования НЭО [9]. В то же время даже тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопического УЗИ не является достаточно надежным методом определения грейда, несмотря на инвазивность процедуры НЭО [7].

Текстурный анализ, или радиомика, – это перспективный метод анализа медицинских изображений, позволяющий вычислять показатели распределения значений пикселей и вокселей и их взаимоотношения в изображении, такие как характеристика гистограммы, наличие гомогенных зон для каждого уровня серого цвета, скорость изменения плотности окружения вокселя и тому подобное. При различных видах используемого программного обеспечения возможно получение от нескольких десятков до нескольких тысяч текстурных показателей. Показатели текстурного анализа, различающиеся у опухолей разных грейдов, потенциально можно использовать в качестве предикторов. Возможность использования текстурных показателей в этом качестве уже подтверждена в нескольких работах [10, 11]. В случае, когда в диагностическую модель включались не только текстурные показатели, но и другие КТ-признаки, такие как контрастирование, контуры и т.д., точность определения степени дифференцировки НЭО была выше. Однако в опубликованных работах в исследовании включали пациентов только на основании гистологического диагноза, не проводя селекции по КТ-паттернам. Известно, что в зависимости от паттерна контрастирования панкреатических НЭО, выстраивается разный дифференциально-диагностический ряд. При гиперваскулярных образованиях, то есть накапливающих контрастный препарат интенсивнее, чем нормальная паренхима,

диагноз проводится с интрапанкреатической долькой селезенки и гиперваскулярными метастазами, прежде всего рака почки [12, 13]. Гиповаскулярные НЭО дифференцируют с протоковой аденокарциномой и солидной псевдопапиллярной опухолью [14].

Цель исследования.

Целью нашей работы было повышение эффективности КТ в предоперационной диагностике гиперваскулярных панкреатических НЭО грейд 1 и грейд 2/3 при помощи комбинации текстурных показателей и характеристик контрастирования.

Материалы и методы.

Группы пациентов.

Наша работа была одобрена решением локального этического комитета, протокол №008-2019 от 27 сентября 2019 года. В исследование ретроспективно были отобраны 81 пациент с морфологически верифицированными гиперваскулярными панкреатическими НЭО, прооперированные в нашем Центре с 2012 по 2020 год. Из них 25 пациентам была выполнена энуклеация опухоли, 15 – панкреатодуоденальная резекция, 8 – срединная резекция, 32 – дистальная резекция поджелудочной железы и 1 – тотальная панкреатэктомия. Критерием включения были наличие предоперационной КТ органов брюшной полости с выполненными нативной, артериальной и венозной фазами исследования и данных иммуногистохимического анализа с определением степени дифференцировки опухоли на основании количества митозов и индекса Ki-67. Степень дифференцировки рассчитывалась на основании значения индекса пролиферации Ki-67 и митотического индекса в 10 полях зрения (G1 – Ki-67 ≤ 2, митотический индекс <2, G2 – Ki-67 = 2–20, митотический индекс = 2–20, G3 – Ki-67 > 20, митотический индекс >20). Так как исследование выполнялось ретроспективно, не требовало дополнительных вмешательств и было одобрено этическим комитетом, от информированного добровольного согласия было решено отказаться.

Методика выполнения КТ-исследования

КТ-исследование с внутривенным контрастированием выполнялось в Центре по стандартному протоколу на компьютерном томографе Philips Ingenuity 64. Использовались следующие параметры сканирования: ширина среза 1,5 мм, напряжение на рентгеновской трубке – 100 кВ, интервал реконструкции 0,75 мм. Контрастный препарат с концентрацией йода 350 мг/мл вводился с помощью автоматического инжектора со скоростью 3,5 мл/с, сопровождаемый введением физиологического раствора объемом 25



Рис. 1 а (Fig. 1 а)



Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Пациента с НЭО грейд 2 в головке поджелудочной железы, артериальная (а) и венозная (б) фазы исследования. В артериальную фазу вручную полностью выделен весь предполагаемый объем опухоли и скопирован в венозную фазу с коррекцией смещения.

Fig. 1. Contrast enhanced CT.

Male with the PNET grade 2 in the pancreatic head, arterial (a) and venous (b) phases of the study. In the arterial phase, the entire estimated tumor volume was completely segmented manually and copied into the venous phase with correction of the displacement.

мл. Объем контрастного препарата рассчитывался по формуле 1 мл/кг массы тела пациента, но не более 100 мл. Контрастное исследование выполнялось по методике «bolus tracking» с порогом плотности 150 HU на нисходящей грудной аорте на уровне диафрагмы с запуском артериальной фазы исследования на 10 с, венозной фазы на 38 с, отсроченной фазы исследования на 300 с. КТ в других центрах были выполнены на томографах с минимальным количеством срезов 32. Толщина среза составляла от 1 до 5 мм, напряжение на рентгеновской трубке варьировало от 100 до 140 кВ.

Качественный анализ.

Два врача-рентгенолога с опытом абдоминальной визуализации 3 и 12 лет проводили измерение плотности опухолевой ткани и неизменной паренхимы поджелудочной железы. В НЭО измерялся наиболее контраст-накапливающий компонент опухоли максимально возможной областью интереса. В случае неоднородной структуры опухоли избегались участки кистовидной перестройки опухоли и наличия кальцинатов. В паренхиме поджелудочной железы измерялся наиболее репрезентативный участок с отсутствием кальцинатов, кистозных включений и явлений атрофии. При наличии нескольких опухолей в поджелудочной железе проводилась оценка наиболее крупной. Далее мы рассчитывали показатель отношения плотно-

сти НЭО к плотности нормальной паренхимы поджелудочной железы LPC (Lesion to Parenchyma Contrast) и относительного показателя контрастирования RTE (relative tumor enhancement) для венозной (LPCV, RTEV, V – venous phase, венозная фаза) и артериальной фазы исследования (LPCA, RTEA, A – arterial phase, артериальная фаза) по следующим формулам:

$$LPCph = Tph / Pph$$

$RTEph = (Tph - Tn) / (Pph - Pn)$, где где Tph – плотность опухоли в контрастную фазу исследования, Pph – плотность паренхимы в контрастную фазу исследования, Tn – плотность опухоли в нативную фазу исследования, Pn – плотность паренхимы в нативную фазу исследования, ph – phase, фаза исследования.

Текстурный анализ.

Для вычисления текстурных показателей использовалось открытое бесплатное программное обеспечение the LIFEx application (version v5.10, www.lifexsoft.org) [15]. Сегментация производилась согласно собственной методике, предложенной коллективом авторов. Два врача-рентгенолога проводили сегментацию всего предполагаемого объема опухоли с помощью трехмерной области интереса (3D ROI), вручную полностью выделяя визуализируемую опухоль в артериальную фазу исследования (рис. 1а). Далее выделенная область интереса копировалась на

остальные фазы исследования и, при наличии смещения, вручную корректировалась (рис. 16). При наличии отсроченной фазы исследования текстурный анализ также выполнялся. После сегментации автоматически рассчитывалось 52 текстурных показателя для каждой фазы исследования. Из них отбирались текстурные показатели, у которых коэффициент конкордации Кендалла составил 0,7 и более в нашей предыдущей работе [16].

Статистический анализ.

Анализ данных и предиктивное моделирование с применением логистической регрессии проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов rms 6.0-1, car 3.0-7, epitools 0.5-10.1, FactoMineR 2.3, factoextra 1.0.7 сторонних разработчиков.

Выбор возможных предикторов грейда НЭО среди текстурных показателей и характеристик контрастирования в бинарную логистическую модель осуществлялся в 3 последовательных этапа: 1) отбор предикторов на основе однофакторных логистических моделей и C-индекса (AUC – area under curve, площадь под кривой) предиктора, критериями отбора служили $adj < 0.05$ и значение нижней границы доверительного интервала для $AUC > 0.5$; 2) пошаговый отбор с исключением на основе информационного критерия Акаике (AIC), позволяющий выбрать наилучшую регрессионную модель; 3) отбор предикторов с помощью регрессионного анализа методом «лассо»-регрессии (LASSO, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) после стандартизации переменных. На каждом этапе отбора производился контроль корреляции (коэффициент корреляции r Спирмена) и мультиколлинеарности (фактор инфляции дисперсии, VIF) предикторов.

Отобранные предикторы включались в бинарную логистическую регрессионную модель без взаимодействий. Для оценки характеристик модели рассчитывались площадь под кривой при выполнении AUC и парциальные AUC для областей наибольшей чувствительности и специфичности. Для оценки диагностических характеристик использовали чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов.

Результаты.

Группы пациентов.

Статистически значимых различий по возрасту, полу и антропометрическим показателям среди пациентов с НЭО грейд 1 и

грейд 2/3 не было выявлено ($p > 0.05$). По результатам иммуногистохимического анализа у 44 пациентов были выявлены панкреатические НЭО грейд 1, у 34 – грейд 2 и у 3 грейд 3. У одной из пациенток были выявлены опухоль G1 в головке железы максимальным диаметром 17 мм и опухоль G1 в хвосте поджелудочной железы 19 мм, была проведена тотальная панкреатэктомия. Коллективом авторов было принято решение включить обе опухоли в анализ в связи с их отдаленным расположением друг от друга. Всего в анализ было включено 82 опухоли.

С помощью однофакторных логистических моделей и ROC-анализа были отобраны 11, 24, 13, 11 наилучших текстурных показателей для нативной, артериальной, венозной, отсроченной фазы КТ-исследования, соответственно.

По данным мировой литературы характеристики контрастирования в артериальную и венозную фазы исследования и размеры панкреатических НЭО являются наиболее точными предикторами степени дифференцировки [9, 17]. Поэтому из КТ-признаков для включения в предиктивную модель мы выбрали только показатели контрастирования. Объем опухоли автоматически вычислялся в ходе текстурного анализа при использовании 3D-области интереса и анализировался вместе с текстурными показателями.

В таблице 1 представлены результаты регрессионного анализа, направленного на выявление предикторов среди показателей характеристик контрастирования для включения их в базовую предиктивную модель, в дополнение к которой отбирались предикторы среди текстурных показателей. Переменные сильно коррелируют друг с другом, в связи с чем их совместное включение в модель не оправдано, что подтверждается и значениями фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor, VIF, таблица 1). Показатели LPC и RTE в артериальную фазу (LPCA и RTEA, соответственно) сопоставимы по точности, однако, по нашему мнению, использование RTEA предпочтительнее, так как он меньше зависит от техники выполнения контрастирования.

При пошаговом отборе с исключением было определено 17 предикторов среди текстурных показателей. Из них были исключены 6 слабо воспроизводимых показателей с коэффициентом конкордации Кендалла менее 0,7 по данным нашей предыдущей работы [16]. Отобранные 11 показателей включались в «лассо»-регрессию. В таблице 2 представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве

Таблица №1. Результаты отбора предикторов грейд 2/3 среди характеристик контрастирования. 1 – оценки, полученные в однофакторных моделях, 2 – оценки, полученные в многофакторной модели. ОШ – отношение шансов.

Предиктор	AUC	ОШ ¹	P ¹	ОШ ²	P ²	VIF
LPCA	69.8 [57.9-81.8]	0.16 [0.04-0.54]	0.0024	0.01 [0.00-2.11]	0.1064	17.84
RTEA	67.8 [55.4-80.2]	0.45 [0.21-0.89]	0.0206	5.42 [0.24-147.91]	0.2916	20.14

Таблица №2. Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью LASSO. β – коэффициент, полученный в «лассо»-регрессии.

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	VIF
RTEA	0.184 (0.629)	0.184 [0.046-0.568]	0.0071	1.23
GLZLM ZLNU (Артериальная фаза)	1.002 (0.001)	1.002 [1.000-1.004]	0.1843	2.48
SHAPE Comracity (Венозная фаза)	1.715 (0.386)	1.715 [0.814-3.739]	0.1624	2.31

ковариат переменных, отобранных с помощью «лассо». Наиболее точными предикторами среди текстурных показателей оказались GLZLM ZLNU (Grey-Level Zone Length Matrix Zone Length Non-Uniformity) и Shape Comracity (компактность формы). GLZLM ZLNU характеризует неоднородность длины гомогенных зон серого цвета вокселей в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Чем выше данный показатель, тем более гетерогенной является НЭО. Shape Comracity – это отношение площади поверхности выделенной зоны интереса к ее объему.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель показателей (рис. 2). На рисунке 3 представлена диаграмма для оценки вероятности грейд 2/3 в зависимости от значений линейного предиктора. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: http://radiomicpnet.shinyapps.io/IXV_PNET_texture_model

Полученная модель обладала более высоким значением AUC = 0,88 по сравнению с базовой моделью, основанной только на показателях контрастирования (AUC = 0,677). Полученная предиктивная модель обладает

высокой точностью в области высоких значений вероятности грейд 2/3, что согласуется с оценками диагностических характеристик, представленных в таблице 3 (высокая специфичность при умеренной чувствительности).

Обсуждение.

Текстурные показатели различаются у НЭО разных грейдов и могут использоваться для дифференциальной диагностики. В ходе нашего исследования мы разработали простую диагностическую модель для прогнозирования степени дифференцировки гиперваскулярных панкреатических НЭО, обладающей высокой специфичностью при умеренной чувствительности. Она значительно превосходит базовую модель, использующую только характеристики контрастирования. В отличие от других представленных моделей, она впервые оценивает только гиперваскулярные НЭО поджелудочной железы и помимо текстурных показателей учитывает характеристики контрастирования. Предыдущие работы основывались на данных как гипер-, так и гиповаскулярных НЭО и из КТ-характеристик использовали только размеры и контуры образований [10, 17-19].

Среди КТ-характеристик мы выбрали для отбора только размеры и параметры контрастирования НЭО, так как по данным многих научных публикаций, в том числе

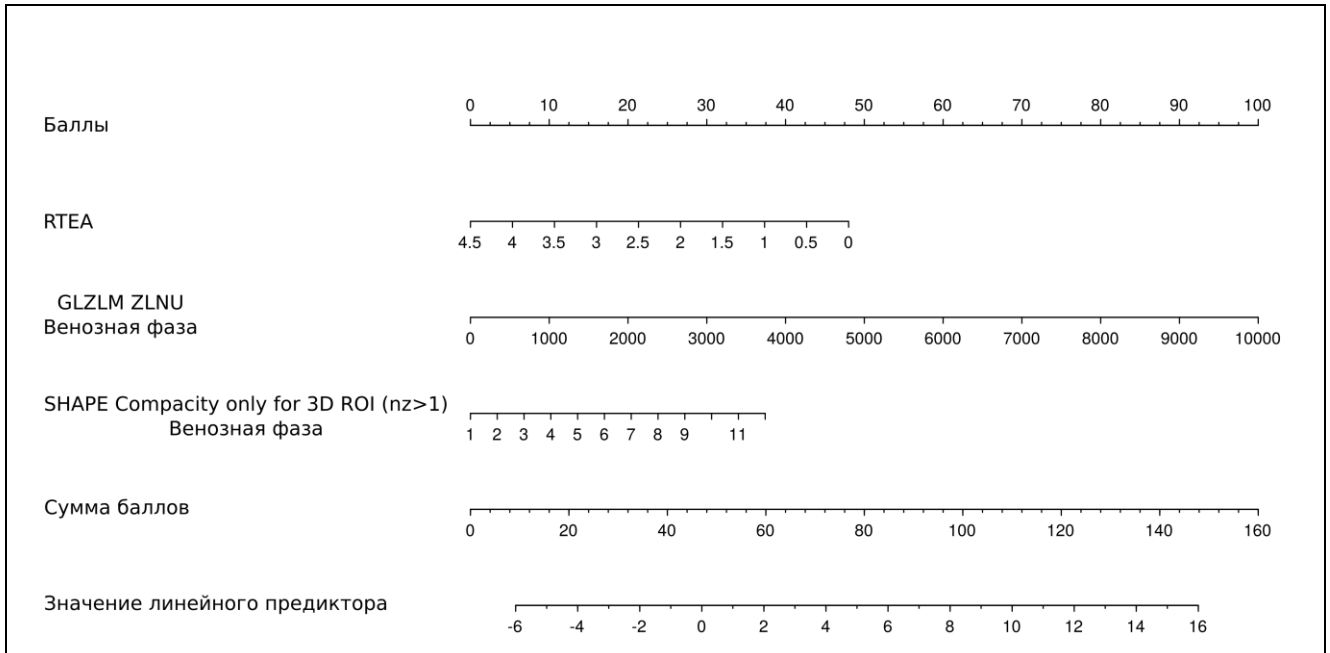


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Номограмма для оценки вероятности грейд 2/3.

Для оценки значения логистической функции (линейной комбинации предикторов) и вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам. С помощью итогового балла и диаграммы (рис. 3) рассчитывается вероятность наличия НЭО грейд 2/3.

Fig. 2. Nomogram for assessing the probability of grade 2/3.

To assess the value of the logistic function (a linear combination of predictors) and the probability of an outcome, it is necessary to determine the corresponding score for each predictor, then sum the scores for all predictors. Using the corresponding score and the diagram (Fig. 3), the probability of presence a grade 2/3 PNET is calculated.

выполненных в нашем Центре, они являются наиболее точными в определении степени дифференцировки [9, 17, 20]. Мы не включали в оценку контуры опухолей, так как, по нашему мнению, данная характеристика является достаточно субъективной и может отличаться при анализе разными рентгенологами [10, 21]. В то же время, в части работ контуры опухоли либо не оценивали, либо не было выявлено статистически значимых различий в контурах образований между НЭО грейд 1 и грейд 2 и НЭО грейд 1 и грейд 2/3 [9, 18, 19,20].

Дополнительное использование текстурных показателей совместно с характеристиками контрастирования позволило значительно улучшить предиктивные качества модели. В отличие от других работ, мы оценивали текстурные показатели для всех фаз контрастирования, включая нативную. Мы также выявили статистически значимые различия текстурных показателей в нативную фазу, но они обладали меньшей площа-

дью под кривой в сравнении с показателями артериальной и венозной фаз исследования (табл. 2). Аналогичные по эффективности результаты получены для бесконтрастных МРТ-изображений в работе Bian et. al. Показатели отсроченной фазы также уступали текстурным показателям артериальной и венозной фаз исследования (табл. 2). Показатель объема опухоли статистически значимо различался (табл. 2), тем не менее он не был отобран с помощью «лассо»-регрессии. Более информативным среди текстурных показателей формы оказался показатель компактности опухолевого объема (SHAPE_Compracity). В отличие от других исследований, мы и Liang et al. не выявили статистически значимых различий в характеристиках гистограммы, таких как энтропия и куртозис [17,19-21]. В нашем исследовании был отобран текстурный показатель второго порядка Grey-Level Zone Length Matrix - Zone Length Non-Uniformity (GLZLM_ZLNU), который характеризует неоднородность длины зон гомогенного уровня

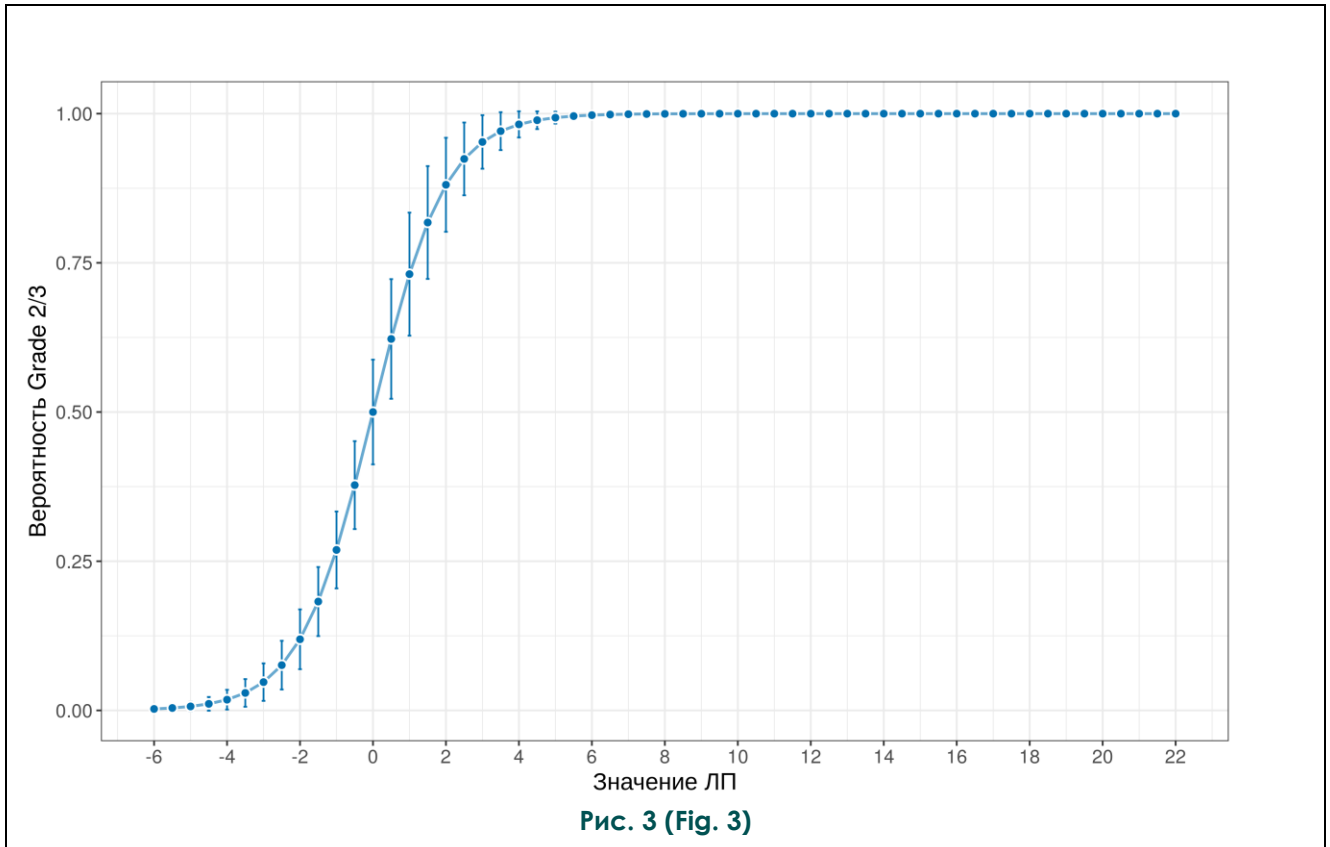


Рис. 3. Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели.

Точки соответствуют оценкам вероятности грейд 2/3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. Например, итоговому баллу = 2 (из рис. 2) соответствует вероятность наличия НЭО грейд 2/3 87,5%. ЛП – линейный предиктор.

Fig. 3. Estimation of the accuracy of predictions obtained in the multiple logistic regression model.

The points correspond to the estimates of the probability grade 2/3 depending on the values of the linear predictor, the vertical lines correspond to the standard errors of predictions. For example, the final score = 2 (from Fig. 2) corresponds to the probability of a NET grade 2/3 87.5%. ЛП - linear predictor.

серого.

Наши результаты по дискриминативным характеристикам сопоставимы с уже опубликованными моделями. Liang et al. получили AUC = 0,907 на основании комбинации текстурных характеристик и клинической стадии, но не учитывали КТ-характеристики опухолей [19]. Gu et al. получили AUC = 0,974 в группе обучения модели и AUC = 0,901 в группе валидации. В ходе отбора в модель помимо текстурных характеристик был отобран только контур опухоли [10]. Такой выбор КТ-признака может объясняться тем, что в исследование было включено большое количество опухолей грейд 3 (12 пациентов) и не был проведен отбор по паттернам контрастирования. Показатели только второго порядка были использованы в модели Liang et al. [19].

Наше исследование имело ряд ограни-

чений. Во-первых, КТ-изображения, включенные в исследование, были выполнены в разных центрах. Неоднородность данных могла повлиять на результаты текстурного анализа. Во-вторых, в исследование было включено мало опухолей грейд 3, так они редко встречаются. В-третьих, не была выполнена валидация полученных данных. Мы планируем ее выполнить в ходе последующих исследований на группе пациентов с морфологически верифицированными НЭО поджелудочной железы и КТ с внутривенным контрастированием, выполненным вне нашего центра.

В нашу работу включались исследования, выполненные на томографах с минимальным количеством срезов 32, поэтому мы рекомендуем использовать модель на КТ-аппаратах с количеством срезов 32 и выше. Мы предлагаем следующий алгоритм диагно-

Таблица №3. Диагностические характеристики, полученной модели при разных пороговых (cut-off) значениях. * – пороговое значение, соответствующее максимальному значению статистики Юдена (Youden's index).

Характеристика	>0.5	> 0.586*	> 0.7	> 0.8	>0.9
Точность (%)	81,5 (71,3–89,2)	84,0 (74,1–91,2)	82,7 (72,7–90,2)	81,5 (71,3–89,2)	77,8 (67,2–86,3)
Чувствительность (%)	70,3 (53,0–84,1)	67,6 (50,2–82,0)	64,9 (47,5–79,8)	59,5 (42,1–75,2)	51,4 (34,4–68,1)
Отрицательная прогностическая ценность (%)	78,4 (64,7–88,7)	78,2 (65,0–88,2)	76,8 (63,6–87,0)	74,6 (61,6–85,0)	71,0 (58,1–81,8)
Специфичность (%)	90,9 (78,3–97,5)	97,7 (88,0–99,9)	97,7 (88,0–99,9)	100,0 (92,0–100,0)	100,0 (92,0–100,0)
Положительная прогностическая ценность (%)	86,7 (69,3–96,2)	96,2 (80,4–99,9)	96,0 (79,6–99,9)	100,0 (84,6–100,0)	100,0 (82,4–100,0)

стики НЭО грейд 2/3:

1) С помощью программного обеспечения LifeX (или любого другого ПО для получения текстурных показателей) выделить визуализируемый объем опухоли в артериальную фазу исследования, скопировать его в венозную фазу и скорректировать смещение

2) Рассчитать значения текстурных показателей GLZLM_ZLNU в артериальную и SHAPE_Comracity в венозную фазы исследования.

3) Измерить плотность опухолевой ткани и сохранной паренхимы поджелудочной железы в артериальную и нативную фазы исследования, рассчитать показатель RTEA

4) С помощью рис. 2 для каждой из характеристик рассчитать балл (верхняя шкала Баллы). По сумме баллов рассчитать линейный предиктор и по его значению на диаграмме (рис. 3) рассчитать вероятность наличия НЭО грейд 2/3. Для упрощения расчётов можно воспользоваться разработанным нами калькулятором.

5) Считать порогом для диагностики НЭО грейд 2/3 58,6% (табл. 3).

Заключение.

Предложенная нами модель повышает точность КТ в диагностике панкреатических НЭО грейд 2/3, по сравнению с моделью, основанной только на характеристиках контрастирования, которая применялись ранее (AUC = 0,88, AUC = 0,677, соответственно). При помощи нашей диагностической модели можно с точностью 84% выявить НЭО грейд 2/3, что позволяет рекомендовать её для использования в клинической практике.

Источник финансирования и конфликт интересов. Источники финансирования: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90070. Источник финансирования не участвовал в разработке исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, написании отчета и принятии решения о подаче статьи для публикации.

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90070.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

References:

1. Assi H.A., Mukherjee S., Kunz P.L., Machiorlatti M., Vesely S., Pareek V. et al. Surgery Versus Surveillance for Well-Differentiated, Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. *Oncologist*. 2020;25(2):e276. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0466.
2. Howe J.R., Merchant N.B., Conrad C., Keutgen X.M., Hallett J., Drebin J.A. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020;49(1):1-33. DOI:10.1097/MPA.0000000000001454
3. Inzani F., Petrone G., Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):463-470. DOI:10.1016/j.ecl.2018.04.008
4. Faivre S., Niccoli P., Castellano D., Valle J.W., Hammel P., Raoul J.L. et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: Updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol*. 2017;28(2):339-343. DOI:10.1093/annonc/mdw561
5. Souche R., Coignac A., Dupuy M., Bertrand M., Raingeart I., Guiu B. et al. Outcome after pancreatectomy for neuroendocrine neoplasms according to the WHO 2017 grading system: A retrospective multicentric analysis of 138 consecutive patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(3):286-294. DOI:10.1016/j.clinre.2019.08.010
6. Shah M.H., Goldner W.S., Halfdanarson T.R., Bergsland E., Berlin J.D., Halperin D. et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018 featured updates to the nccn guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(6):693-702. DOI:10.6004/jncn.2018.0056
7. Lee N.J., Hruban R.H., Fishman E.K. Pancreatic neuroendocrine tumor: review of heterogeneous spectrum of CT appearance. *Abdom Radiol*. 2018;43(11):3025-3034. DOI:10.1007/s00261-018-1574-4
8. Toshima F., Inoue D., Komori T., Yoshida K., Yoneda N., Minami T. et al. Is the combination of MR and CT findings useful in determining the tumor grade of pancreatic neuroendocrine tumors? *Jpn J Radiol*. 2017;35(5):242-253. DOI:10.1007/s11604-017-0627-x
9. Belousova E., Karmazanovsky G., Kriger A., Kalinin D., Mannelli L., Glotov A. et al. Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades. *Clin Radiol*. 2017;72(2):150-158. DOI:10.1016/j.crad.2016.10.021
10. Gu D., Hu Y., Ding H., Wei J., Chen K., Liu H. et al. CT radiomics may predict the grade of pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur Radiol*. 2019;29(12):6880-6890. DOI:10.1007/s00330-019-06176-x
11. Bian Y., Zhao Z., Jiang H., Fang X., Li J., Cao K. et al. Noncontrast Radiomics Approach for Predicting Grades of Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(4):1124-1136. DOI:10.1002/jmri.27176
12. Galia M., Albano D., Picone D., Terranova M.C., Agrusa A., Di Buono G. et al. Imaging features of pancreatic metastases: A comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Imaging*. 2018;51:76-82. doi:10.1016/j.clinimag.2018.01.016
13. Ding Q., Ren Z., Wang J., Ma X., Zhang J., Sun G. et al. Intrapancreatic accessory spleen: Evaluation with CT and MRI. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3623-3631. DOI:10.3892/etm.2018.6613
14. Karmazanovsky G., Belousova E., Schima W., Glotov A., Kalinin D., Kriger A. Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: Spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2019;110:66-73. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.04.006
15. Nioche C., Orhac F., Boughdad S., Reuze S., Goya-Outi J., Robert C. et al. Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res*. 2018;78(16):4786-4789. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125
16. Gruzdev I.S., Zamyatina K.A., Tikhonova V.S., Kondratyev E.V., Glotov A.V., Karmazanovsky G.G. et al. Reproducibility of CT texture features of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Eur J Radiol*. 2020;133. DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109371
17. D'Onofrio M., Ciaravino V., Cardobi N., De Robertis R., Cingolini S., Landoni L. et al. CT Enhancement and 3D Texture Analysis of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Sci Rep*. 2019;9(1). DOI:10.1038/s41598-018-38459-6
18. Guo C., Zhuge X., Wang Z., Wang Q., Sun K., Feng Z. et al. Textural analysis on contrast-enhanced CT in pancreatic neuroendocrine neoplasms: association with WHO grade. *Abdom Radiol*. 2019;44(2):576-585. DOI:10.1007/s00261-018-1763-1
19. Liang W., Yang P., Huang R., Xu L., Wang J., Liu W., et al. A combined nomogram model to preoperatively predict histologic grade in pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(2):584-594. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1305
20. Canellas R., Burk K.S., Parakh A., Sahani D. V. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *Am J Roentgenol*. 2018;210(2):341-346. DOI:10.2214/AJR.17.18417
21. Choi T.W., Kim J.H., Yu M.H., 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(4):383-392. DOI:10.1177/0284185117725367.