

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ А. В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТИХОНОВА ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА

ПРОТОВОКОВАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ПОМОЩЬЮ ТЕКСТУРНОГО
АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНЫХ ТОМОГРАММ

3.1.25– Лучевая диагностика

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кармазановский Г. Г. - академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРОТОВОКАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	15
1.1 Инструментальная диагностика.....	15
1.2 Проблемы дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.....	18
1.3 Текстуальный анализ (радимомика).....	19
1.3.1 Основные положения.....	19
1.3.2 Текстуальный анализ в диагностике кистозных образований поджелудочной железы.....	21
1.3.3 Текстуальный анализ в диагностике солидных псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы.....	24
1.3.4 Текстуальный анализ в дифференциальной диагностике панкреатических нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.....	25
1.3.5 Текстуальный анализ протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.....	27
Заключение к главе.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика больных	37
2.2 Морфологическое исследование операционного материала.....	38
2.3 Методика проведения МСКТ-исследования у пациентов, с подозрением на опухоль поджелудочной железы.....	41
2.4 Количественный и качественный анализ полученных изображений.....	42
2.5 Текстуальный анализ компьютерных томограмм.....	44
2.6 Методы статистической обработки данных.....	46

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНЫХ ТОМОГРАММ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРОТОВОКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	48
3.1 Текстуальный анализ компьютерных томограмм в определении злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.....	48
3.2 Текстуальный анализ компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы и псевдотуморозного хронического панкреатита.....	64
3.3 Применение текстурного анализа в предоперационном прогнозировании результатов неoadьювантного лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: оценка степени регрессии опухоли и врастание в стенку магистральных сосудов.....	81
ГЛАВА 4. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучаемой проблемы

Протоковая аденокарцинома является наиболее распространенным первичным новообразованием поджелудочной железы и составляет 80-85% злокачественных опухолей этого органа [1]. Опухоль характеризуется агрессивным ростом, выявляется на далеко зашедших стадиях, а 5-летняя выживаемость составляет всего 5-7% [6]. Нет стандартной программы для скрининга пациентов с высоким риском рака поджелудочной железы (например, с семейным анамнезом рака поджелудочной железы и хроническим панкреатитом).

Одной из основных проблем в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) являются различные типы хронического панкреатита, особенно алкогольный, наследственный, аутоиммунный, парадуоденальный и псевдотуморозный панкреатит, которые могут имитировать ПАПЖ [5].

Для достижения 5-летней выживаемости у пациентов с раком поджелудочной железы немаловажное значение имеет оценка резектабельности опухоли. Среди различных критериев оценки резектабельности ПАПЖ на основе методов лучевой диагностики, предложенные Национальной комплексной онкологической сетью (NCCN), наиболее широко используются [88, 122]. По этим данным ПАПЖ классифицируют как резектабельная ПАПЖ, погранично резектабельная ПАПЖ, местнораспространенная и метастатическая. Тем не менее, у большого числа пациентов, по данным компьютерной томографии чаще всего диагностируют резектабельную и погранично резектабельную опухоль, но в результате во время операции получают R1 или R2 край резекции [98]. Также в некоторых исследованиях отмечают тот факт, что резецированные ПАПЖ, требующие реконструктивного вмешательства на сосудах, были более агрессивными опухолями с гистологическими факторами плохого прогноза,

такими как низкая дифференцировка, что подчеркивает необходимость предоперационного определения степени злокачественности ПАПЖ [87].

На данный момент развития науки и медицины «золотым стандартом» в постановке окончательного диагноза пациенту, оценке края резекции, а также оценке степени регрессии опухоли на фоне химиотерапии или химиолучевой терапии является гистологическое исследование. Процесс этот очень кропотливый, во многом зависит от качества полученного материала и многих других различных технических сложностей. Нельзя не отметить, что гистологическая оценка тканей опухоли - операторозависимый метод исследования и во многом отражает субъективный характер анализа данных. Применение математических алгоритмов обработки предоперационных данных компьютерных томограмм пациентов позволило бы снизить влияние субъективной оценки данных, а также уже на этапе предоперационной подготовки более точно имитировать объемы лечения и прогнозировать его результаты.

В рутинной практике в диагностических целях применяют различные медицинские методы визуализации [4]. Полученные при этом изображения опухоли отражают анатомические и функциональные ее изменения и являются обязательными в диагностике раковых заболеваний [66]. Однако большая часть этих данных, полученных с помощью лучевых методов исследования, в значительной степени не специфична на микроструктурном и молекулярном уровне, а большая часть генетической и прогностической информации остается не раскрытой [66]. Решением этих вопросов занимается радиогеномика – технология, устанавливающая связи между генотипом пациента и фенотипом визуализации [79]. Это направление тесно связано с текстурным анализом, который осуществляет комплексную количественную оценку опухолевых фенотипов путем извлечения большого числа количественных признаков из медицинских изображений [96]. Таким образом, биомаркеры визуализации могут использоваться для выявления рака, его точной диагностики, выбора

терапевтической стратегии, определения прогноза, прогнозирования реакции и наблюдения.

Количество публикаций, посвященных применению текстурного анализа при ПАПЖ, ограничено, однако результаты являются крайне перспективными. V. Ciaravino и соавт. (2018) одними из немногих исследовали возможности текстурного анализа в оценки изменений тканей ПАПЖ на фоне неoadьювантной химиотерапии (НХТ) [37]. Их результаты показали, что радиомика может оценить изменения тканей и минимальное уменьшение размеров опухоли в случаях ПАПЖ, где не отмечается существенного изменения размера образований после НХТ. В то же время исследований по изучению врастания опухоли в стенку магистральных сосудов на фоне НХТ опубликовано не было.

Перспективные результаты получены в ограниченном количестве исследований по изучению степени дифференцировки ПАПЖ [46, 92, 94]. N. Chang и соавт. (2020) на данный момент первые и пока единственные в мире проводили мультицентровое исследование в определение степени дифференцировки ПАПЖ на основании данных радиомики, но в своем исследовании они применили дихотомическое деление грейдов ПАПЖ, объединяя высоко- и умереннодифференцированную ПАПЖ в сравнении с низкодифференцированными образованиями, что на наш взгляд может не в полной мере отображать морфологические признаки злокачественности [46]. Перспективными являются результаты применения текстурного анализа в дифференциальной диагностике ПАПЖ с другими гиповаскулярными образованиями поджелудочной железы, например, с различными типами хронического панкреатита. S. Park и соавт. (2020) показали, что, комбинируя текстурные признаки, аутоиммунный панкреатит можно отличить от протоковой аденокарциномы с точностью 95,2% [54].

Во многих опубликованных исследованиях были проанализированы резецированные ПАПЖ с использованием КТ-текстурного анализа только венозной фазы протокола КТ-сканирования, в связи с наилучшей видимостью границ опухоли, что облегчает ее сегментирование [31, 38, 39, 70, 112, 128], что

на наш взгляд является оптимальным, но может приводить к неполноценной оценке КТ-данных. Использование всех фаз КТ-сканирования для решения различных вопросов, связанных с ПАПЖ в мировой литературе не отражена.

Результаты текстурного анализа в диагностике ПАПЖ являются крайне перспективными. Разработка алгоритмов использования текстурного анализа является одной из актуальных клинических и научных задач и требует изучения оценки воспроизводимости полученных результатов и зависимости текстурных показателей от морфологического строения опухоли.

Цель исследования

Оценка возможностей метода текстурного анализа компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Задачи исследования

1. Провести текстурный анализ и оценку текстурных характеристик КТ-изображений протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита во все фазы КТ-исследования.
2. На основании текстурных показателей разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики степени злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Оценить диагностическую и прогностическую ценность текстурного анализа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в различных условиях сканирования.
3. На основании характеристик контрастирования и текстурных показателей разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита.
4. На основании текстурных показателей разработать диагностические модели для оценки результатов неоадьювантной химиотерапии протоковой

аденокарциномы поджелудочной железы: определение участков вставания опухоли в стенку магистральных сосудов, оценка степени регрессии опухоли.

Научная новизна

В полуавтоматическом режиме проведена сегментация протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита и рассчитаны текстурные показатели для каждого образования. Предложен оптимальный алгоритм для вычисления текстурных показателей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Проведено сравнение текстурных показателей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы разных грейдов. На основании различающихся текстурных показателей впервые в мире разработана диагностическая модель для предоперационного прогнозирования грейда протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, рассчитана ее точность.

Впервые в мире было выявлено, что применение низкодозовых протоколов КТ-сканирования не влияет на параметры текстурного анализа для вероятностного предоперационного стадирования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Проведено сравнение текстурных показателей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита. На основании различающихся текстурных показателей разработана диагностическая модель для предоперационного прогнозирования псевдотуморозного хронического панкреатита, рассчитана ее точность.

Проведено сравнение текстурных показателей ПАПЖ до и после проведенной неоадьювантной химиотерапии. На основании различающихся текстурных показателей впервые в мире разработаны диагностические модели для предоперационного прогнозирования вставания опухоли в стенку магистральных сосудов и степени регрессии опухоли на фоне лечения, рассчитаны показатели точности моделей.

Проведено сравнение результатов текстурного анализа ПАПЖ и субъективной оценки врачей-рентгенологов при вращении опухоли в стенку магистральных сосудов и степени регрессии опухоли на фоне неoadъювантной химиотерапии.

Практическая значимость работы

Настоящая диссертационная работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Был разработан дизайн исследования, определены методы статистической обработки данных, разработаны критерии включения пациентов в исследование. Проведена подробная статистическая обработка данных. При обследовании пациентов использованы современные компьютерные томографы и рентгеновский контрастный препарат.

Предложен оптимальный алгоритм для вычисления текстурных показателей ПАПЖ на основании доступного программного обеспечения.

Выявлено, что наилучшими показателями для дифференциальной диагностики грейда протоковой аденокарциномы являются: DISCRETIZED_Hustd, DISCRETIZED_HUQ3, GLCM_Correlation, GLZLM_LZLGE (венозная фаза КТ-исследования), CONVENTIONAL_HUQ3 (отсроченная фаза КТ-исследования). Применение низкодозовых протоколов сканирования не влияет на показатели текстурного анализа ПАПЖ. Разработана диагностическая модель на основании текстурных показателей, позволяющая прогнозировать степень дифференцировки ПАПЖ поджелудочной железы на предоперационном этапе с показателями статистической мощности AUC для степени ≥ 2 - 0,75 [95% ДИ: 0,6; 0,89], AUC для 3 степени - 0,66 [95% ДИ: 0,53; 0,79]. Для рутинной практики разработан калькулятор, доступный в открытом доступе в сети Интернет: https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_rus/

Выявлено, что наилучшие показатели для дифференциальной диагностики ПАПЖ и ПХП– RTE (отсроченная фаза КТ-исследования), CONVENTIONAL HUQ2 и DISCRETIZED HUQ1(нативная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED

HUQ1 и GLRLM RLNU (артериальная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED Skewness (венозная фаза КТ-исследования). Разработана диагностическая модель на основании текстурных показателей и характеристик контрастирования, позволяющая дифференцировать ПАПЖ и хронический псевдотуморозный панкреатит поджелудочной железы на предоперационном этапе с точностью 81%. Для рутинной практики разработан калькулятор, доступный в открытом доступе в сети Интернет: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

Выявлено, что наилучшими показателями для определения степени регресса протоковой аденокарциномы на фоне неoadьювантно лечения являются показатели разницы значений до и после лечения, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU. Выявлено, что наилучшими показателями для определения врастания протоковой аденокарциномы в стенку магистральных сосудов на фоне неoadьювантного лечения являются показатели, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования после лечения: CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness. Разработана диагностическая модель на основании текстурных показателей, позволяющая предоперационно оценивать результаты неoadьювантной химиотерапии с точностью 80% и 82.9%. Для рутинной практики разработан калькулятор, доступный в открытом доступе в сети Интернет: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

Положения, выносимые на защиту

1. Применение разработанного алгоритма сегментации гиповаскулярных образований поджелудочной железы для проведения текстурного анализа с использованием необходимых фаз КТ-сканирования позволяет проводить дифференциальную диагностику протоковой аденокарциномы поджелудочной железы различной степени злокачественности на дооперационном этапе.
2. Использование текстурных показателей позволяет прогнозировать степень дифференцировки протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

на дооперационном этапе. Наиболее точными текстурными показателями для предоперационного прогнозирования злокачественности ПАПЖ являются: DISCRETIZED_Hustd (среднее дискретное отклонение уровней серого в наборе данных), DISCRETIZED_HUQ3 (среднее дискретное значение между медианой и наибольшим значением набора данных, 75% данных лежат ниже этой точки), GLCM_Correlation (линейная зависимость уровней серого в матрице совпадений), GLZLM_LZLGE (распределение длинных однородных зон с низким уровнем серого) в венозную фазу исследования и CONVENTIONAL_HUQ3 (среднее значение между медианой и максимальным значением набора данных, 75% данных лежат ниже этой точки) в отсроченную фазу исследования.

3. Использование текстурных показателей в сочетании с характеристиками контрастирования позволяет дифференцировать протоковую аденокарциному поджелудочной железы и псевдотуморозный хронический панкреатит на дооперационном этапе. Наиболее точными текстурными показателями для предоперационного прогнозирования псевдотуморозного хронического панкреатита являются: CONVENTIONAL HUQ2 (среднее значение между медианой набора данных и 50% данными, лежащими ниже этой точки), DISCRETIZED HUQ1 (среднее дискретное значение между наименьшим числом и медианой набора данных, 25% данных находятся ниже этой точки) в нативную фазу исследования, GLRLM RLNU (неравномерность длины однородной серии уровней серого) и DISCRETIZED HUQ1 для артериальной фазы исследования, DISCRETIZED Skewness (параметр асимметрии распределения уровней серого) для венозной фазы исследования. Наиболее точным параметром контрастирования является относительное накопление контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования.

4. Использование текстурных показателей позволяет оценивать результаты неoadьювантной химиотерапии на дооперационном этапе. Наилучшими показателями для определения степени регресса протоковой аденокарциномы на фоне неoadьювантного лечения являются показатели разницы значений до и после лечения, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования: Δ

CONVENTIONAL_HUKurtosis (отражает форму распределения уровней серого (остроконечная или плоская) относительно нормального распределения), Δ DISCRETIZED_HUmean (отражает среднее значение воксела (HU) в зоне интереса), Δ DISCRETIZED_HUQ2 (среднее дискретное значение между медианой набора данных и 50% данными, лежащими ниже этой точки), Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU (протяженность негомогенных зон уровня серого цвета). Наилучшими показателями для определения врастания протоковой аденокарциномы в стенку магистральных сосудов на фоне неoadьювантного лечения являются показатели, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования после лечения: CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity (вариация пар вокселей на уровне серого), NGLDM_Coarseness (матрица различий уровней серого соседства. NGLDM характеризует различия в уровне серого между вокселом и его 26 соседними вокселями в трех пространственных измерениях. NGLDM_Coarseness — это уровень пространственной скорости изменения интенсивности уровня серого).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в повседневную диагностическую практику отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, отделении лучевой диагностики ООО «Клинический Госпиталь на Яузе».

Апробация результатов

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях и конгрессах: Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), (15-19 июля в 2020 г. Вена, Австрия); Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), (3-7 марта 2021 г. Вена, Австрия); Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), (13-17 июля 2022 г., Вена, Австрия);

XII Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2021», 16-18 сентября 2020 г., Москва, Россия); XIII Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2021», (25-17 мая 2021 г., Москва, Россия); XIV Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2021», (24-26 мая 2022 года, Москва, Россия); Всероссийском конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, (9-11 ноября 2020 г., Москва, Россия); Всероссийском конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, (8-10 ноября 2021 г., Москва, Россия); IV Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», (12-13 февраля 2021 г., Москва, Россия); V Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», (18-20 февраля 2022 г., Москва, Россия); Научно-практической конференции с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск - зима 2021», (29 января 2021 г., Смоленск, Россия); XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум», (7-10 апреля 2021 г., Санкт-Петербург, Россия); XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум», (22-23 апреля 2022 г., Санкт-Петербург, Россия).

Апробация работы состоялась в ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России на заседании государственной экзаменационной комиссии по представлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) 16 июля 2022 года.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в составлении базы данных пациентов, сегментации выявленных образований поджелудочной железы, составлении базы данных текстурных показателей, данных морфологического исследования,

аналитической и статистической обработке полученных данных. Автор проанализировала свыше 130 источников отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно систематизировал полученный в ходе исследования набор данных.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ в журналах, входящих в перечень Scopus, из них 3 статьи - в отечественных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 10 отечественных и 126 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 41 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1

ПРОТОВОКАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

1.1 Инструментальная диагностика

УЗИ брюшной полости является часто первой процедурой, проводимой пациентам с жалобами на боль в животе или с синдромом желтухи. УЗИ – это неинвазивный, недорогой и широкодоступный в большинстве клиник метод инструментального исследования, с помощью которого можно обнаружить расширение желчного протока или протока поджелудочной железы или наличие новообразования в поджелудочной железе. Однако чувствительность УЗИ для обнаружения опухолей поджелудочной железы колеблется от 50 до 70% [18].

Наиболее чувствительным и специфичным методом является компьютерная томография, поэтому исследование новообразований поджелудочной железы в обязательном порядке должно включать КТ с внутривенным контрастированием [9, 18]. В большинстве случаев ПАПЖ видна в артериальную фазу КТ-сканирования как гиповаскулярное (гиподенсное по отношению к неизменной ткани железы), гомогенное образование с плохо очерченными краями [18]. Во время исследования также следует оценить степень поражения сосудов (артериальных и венозных), локальное экстрапанкреатическое распространение опухоли и наличие увеличенных лимфатических узлов, а также оценить наличие вторичных изменений [18].

Считается, что МРТ обладает чувствительностью и специфичностью, сопоставимыми с КТ [71]. Однако МРТ редко используется в качестве метода первичной диагностики из-за высокой стоимости и меньшей доступности. В большей степени МРТ может быть полезным для дифференциальной диагностики

опухолевых поражений ПЖ с кистозными новообразованиями, выявлении вторичных изменений, а также для оценки анатомии желчевыводящих путей [18].

Как в российских, так и в международных клинических рекомендациях КТ или МРТ с внутривенным болюсным контрастированием является обязательным методом диагностики при подозрении на образование поджелудочной железы в предоперационном обследовании [8, 18]. КТ позволяет определить локализацию опухоли и выполнить стадирование [8, 85]. Дифференциальный диагноз и оценка резектабельности ПАПЖ имеют решающее значение для определения тактики лечения.

В отношении ПАПЖ основными задачами являются:

- дифференциальная диагностика ПАПЖ и других гиповаскулярных образований и различных заболеваний, имитирующих ПАПЖ;
- оценка периваскулярной инвазии у пациентов с ПАПЖ;
- оценка отдаленного метастазирования.

Панкреатодуоденальная резекция является основным вариантом лечения для больных ПАПЖ [2]. Однако из-за недостаточного индивидуального подхода при предоперационном обследовании результаты после хирургического вмешательства были различными [10, 119]. В недавних исследованиях отмечают тот факт, что резецированные ПАПЖ, требующие реконструктивного вмешательства на венах, были более агрессивными опухолями с гистологическими факторами плохого прогноза, такими как низкая дифференцировка новообразований [87]. Таким образом, важность предоперационного прогнозирования степени дифференцировки ПАПЖ наряду с оценкой других факторов, объясняется необходимостью точного прогнозирования ожидаемой выживаемости у больных ПАПЖ [47, 48, 102].

Определение степени дифференцировки ПАПЖ на дооперационном этапе ограничено даже с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ [115]. Дополнительные сложности возникают у рентгенологов в оценке сосудистой инвазии, несмотря на то, что КТ с внутривенным контрастированием в настоящее время является методом выбора в

диагностике ПАПЖ [135]. Точность КТ при оценке сосудистой инвазии не очень высока - чувствительность 63% и специфичность 92% [50].

Дополнительные трудности возникают у рентгенологов при оценке ПАПЖ после неoadьювантной химиотерапии (НХТ) и выявлении микрометастазов [136]. Во-первых, предоперационное КТ после НХТ может показывать плохую специфичность при дифференцировке остаточной жизнеспособной опухоли и изменений, вызванных процессом лечения (ткани без жизнеспособной опухоли) на границе опухоль–сосуд из-за недостаточного контрастного разрешения [136]. ПАПЖ состоит из плотной стромы, и после химиолучевого лечения раковые клетки могут уменьшаться или исчезать, оставляя на своем месте фиброзную и некротическую ткани, которые невозможно отличить от остаточного рака [132]. Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании, которое показало, что оценка резектабельности с помощью КТ после НХТ относительно низкая и неспецифичная для прогнозирования резекции R0, поскольку КТ не может точно различать остаточную опухоль и рубцевание ткани после регрессии опухоли [42, 133]. Более того, местный воспалительный панкреатит также нельзя отличить от опухолевой инфильтрации, и область опухолевой инфильтрации замещается фиброзной тканью, что не приводит к явным изменениям размера опухоли при визуальной оценке. Все эти факторы приводят к недооценке резектабельности опухоли [16, 62, 107, 132].

В исследовании S. G. Varreto и соавт. (2019) были получены данные 129 пациентов с погранично резектабельными ПАПЖ, авторы обнаружили, что широко используемые критерии оценки ответа при солидных опухолях (критерии RECIST) не подходят для оценки ответа опухоли после НХТ, поскольку после лечения было выявлено мало морфологических изменений на КТ [45]. Систематический обзор показал, что только у небольшого числа пациентов наблюдалось уменьшение опухоли после НХТ, и большинство пациентов (53%-80%) не имели никаких морфологических изменений на КТ [45].

Таким образом, предоперационное определение степени дифференцировки ПАПЖ и оценка врастания опухоли в стенку магистральных сосудов с помощью лучевых методов является чрезвычайно важным вопросом.

1.2 Проблемы дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Клиницисту приходится сталкиваться с большим количеством онкологических и неонкологических новообразований, имитирующих ПАПЖ.

Очаговый острый панкреатит может обладать схожими КТ-признаками и сигнальными характеристиками ПАПЖ на МРТ, сопровождаться обструкцией протоков, инфильтрацией парапанкреатической клетчатки и поражением соседних сосудистых структур [3]. Для дифференциальной диагностики в данном случае решающее значение имеют клиническая картина, лабораторная оценка и данные дополнительных методов визуализации [3].

Парадуоденальный панкреатит, особый тип очагового хронического панкреатита, также может представлять диагностическую дилемму [3]. При данной патологии происходит инфильтрация пространства между головкой поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишкой (панкреатодуоденальная борозда), что сопровождается утолщением медиальной стенки двенадцатиперстной кишки и/или появлением кист внутри этой стенки [21]. При большой площади поражения дифференцировать данное образование от ПАПЖ во многих случаях можно только интраоперационно [7].

Аутоиммунный панкреатит (АИП) - аутоиммунное заболевание, еще одна форма хронического панкреатита, связанного с IgG4 [80]. Очаговая форма АИП обычно представляет собой опухолеподобное поражение, которое крайне сложно дифференцировать от ПАПЖ на основании методов инструментальной диагностики [91]. К ключевым признакам при дифференциальной диагностике относят повышенные уровни IgG4 в сыворотке крови и улучшение состояния на фоне терапии глюкокортикостероидами [76].

Псевдотуморозный хронический панкреатит (ПХП), возникающий на фоне хронического панкреатита, крайне сложно отличить от протоковой аденокарциномы без биопсии [65]. ПАПЖ и ПХП имеют схожую клиническую картину, такую как обструктивная желтуха, боль в животе, потеря веса, стеаторея [49]. С рентгенологической точки зрения, семиотика КТ ПХП и ПАПЖ, в основном, имеет общие признаки: гиподенсный, гиповаскулярный участок поджелудочной железы, с размытыми контурами, расширенным протоком и иногда кальцинатами [19]. В отличие от ПАПЖ, при ПХП происходит не резкий «обрыв» главного панкреатического протока, а его постепенное сужение при прохождении через образование в ПЖ («признак проникновения протока») [65].

Хотя ПАПЖ является наиболее распространенным новообразованием поджелудочной железы, другие новообразования могут быть похожи при лучевой диагностике, особенно при их незначительных размерах. К таковым можно отнести нейроэндокринные опухоли, солидно-псевдопапиллярные опухоли, ацинарно-клеточный рак, лимфому, ампулярную аденокарциному. В этих случаях для окончательного диагноза требуется гистологическое подтверждение [97]. Таким образом, даже на данном этапе развития лучевой диагностики остается открытым вопрос дифференциальной диагностики ПАПЖ с гиповаскулярными образованиями и различными заболеваниями имитирующими ПАПЖ на дооперационном этапе во избежание ненужных хирургических вмешательств.

1.3 Текстуальный анализ (радиомика)

1.3.1 Основные положения

Радиомика, или текстуальный анализ - быстро развивающаяся исследовательская область, основанная на извлечении и объективной, количественной оценке определенных закономерностей, так называемых текстурных характеристик изображений, получаемых с помощью инструментальных исследований. Текстуальные характеристики извлекаются из медицинских изображений с использованием передовых математических

алгоритмов для выявления характеристик опухоли, которые могут быть не видны невооруженным глазом. Эти признаки отражают характеристики тканей и новообразований, такие как неоднородность (гетерогенность) и форму, и могут, по отдельности или в сочетании с демографическими, гистологическими, геномными или протеомными данными, использоваться для постановки клинического диагноза и подбора персонализированной терапии. Текстуальный анализ позволяет извлекать более сотни характеристик изображения. Наиболее часто используются следующие:

1. Текстуальные показатели первого порядка, а именно характеристики гистограммы: куртозис, энтропия, скошенность и т. д.
2. Текстуальные показатели второго порядка: Grey-Level Run Length Matrix (GLRLM), Grey-Level Zone Length Matrix (GLZLM), Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM Neighborhood Grey-Level Difference Matrix (NGLDM) и т. д.
3. Характеристики формы (только для 3D-анализа): объем, максимальный 3D-диаметр, компактность, сферичность и т. д.

Текстуальный анализ также используется в прогнозировании ответа на лечение, дифференцировки доброкачественных и злокачественных опухолей и диагностики генетического фенотипа опухоли [74].

Количество публикаций, посвященных применению радиомики при опухолях поджелудочной железы ограничено, однако результаты являются крайне перспективными. Целью этого обзора было выделить основные диагностические преимущества и описать способы применения текстурного анализа при различных опухолях поджелудочной железы.

1.3.2 Текстуальный анализ в диагностике кистозных образований поджелудочной железы

Визуальное определение типа кистозного образования поджелудочной железы (КОПЖ) имеет точность всего 60–70%, даже высококвалифицированными

радиологами [104]. При помощи радиомики можно выделить маркеры, которые при правильной обработке и анализе могут стать ключом правильного определения типа и злокачественного потенциала КОПЖ.

К сожалению, радиомические исследования для оценки риска злокачественных КОПЖ поджелудочной железы, особенно внутрисекреторной папиллярной муцинозной неоплазии (intraductal papillary mucinous neoplasm – IPMN), очень ограничены. В одном из первых исследований К. Dmitriev и соавт. (2017) представили алгоритм дифференцирования четырех наиболее распространенных типов неопластических КОПЖ: IPMN, муцинозной кистозной неоплазии, серозной кистозной неоплазии и солидно-псевдопапиллярной опухоли [20]. Они разработали модель, объединяющую демографические факторы пациента и текстурные показатели, извлеченные из данных МСКТ-исследований. Сегментация кистозных поражений была достигнута с помощью полуавтоматической техники, затем для выбора признаков использовались классификаторы случайного леса (рандом-форест) и сверточной нейронной сети. Это новаторское исследование показало многообещающую точность в 84% в дифференциации различных типов КОПЖ.

R. Wei и соавт. (2019) предложили диагностическую модель, основанную на предоперационном текстурном анализе, для дифференцировки серозной цистаденомы от других неопластических КОПЖ, чтобы избежать чрезмерного лечения этих почти доброкачественных и вялотекущих кистозных поражений [25]. Из 409 текстурных показателей, полученных от 260 пациентов с диагнозом КОПЖ, 17 характеристик отображали показатели высокопроизводительной радиомической функции и 5 текстурных показателей, отражающих демографические и «описательные» характеристики образований (пол, расположение образования, разница моментов, средний прямоугольный подгоночный фактор и размер) оказались наиболее статистически значимыми при идентификации серозных цистаденом. Построение модели производилось с помощью векторного классификатора машинного обучения и LASSO-регрессии.

Их окончательная модель обеспечила точность ~ 76% в когорте перекрестной проверки и ~ 83% в когорте независимых проверок из 60 пациентов.

Аналогичным образом J. Yang и соавт. (2019) дифференцировали данные 25 пациентов с муцинозной цистаденомой от 53 пациентов с серозной цистаденомой, используя предварительную модель, основанную на текстурных характеристиках (GLCM, GLRLM, GLZLM и NGLDM), извлеченных из изображений МСКТ с внутривенным контрастированием, выбранных с помощью регрессии LASSO и классификаторов рандом-форест [61]. Интересно, что они также оценили согласованность текстурных элементов, извлеченных из КТ-изображений срезов толщиной 2 мм и 5 мм, и обнаружили хорошую корреляцию между извлеченными элементами, которой пренебрегали многие предыдущие исследования. Хотя разница в толщине срезов не повлияла на извлечение признаков, они предложили использовать КТ-изображения схожей толщины срезов для текстурного анализа. В группе проверки они достигли точности 74% при толщине среза 2 мм и 83% при толщине среза 5 мм.

Эти исследования подчеркнули способность текстурного анализа уменьшить количество ошибочных диагнозов и избежать избыточного лечения.

A. N. Hanania и соавт. (2016) применяли принципы радиомики для успешной оценки IPMN, исходя из их злокачественного потенциала [106]. Они извлекли 360 текстурных показателей из предоперационных компьютерных томограмм 53 пациентов с диагнозом IPMN, которым впоследствии была выполнена резекция. На основании гистологических данных IPMN были разделены на две группы: образования с дисплазией низкой и средней степени злокачественности в сравнении и новообразования с высокой степенью злокачественности. Из 360 текстурных показателей, извлеченных с помощью текстурного анализа из КТ изображений, 14 показателей показали точность 96% при различении двух групп пациентов. Все эти параметры принадлежали к текстурным показателям второго порядка (GLCM). Это исследование доказало, что высоко- и низкодифференцированные IPMN имеют отличительные

текстурные особенности, которые можно использовать для стратификации пациентов с помощью неинвазивной лучевой визуализации.

J. В. Permut и соавт. (2016) извлекли 112 текстурных показателей из предоперационных КТ-изображений 37 пациентов с диагнозом IPMN, которые впоследствии были резецированы [22]. Исследователи также проанализировали данные микроРНК этой когорты пациентов вместе с извлеченными текстурными показателями. Они показали, что 14 (11 показателей текстуры и 3 показателя размера и формы) из 112 извлеченных показателей радиомики и 5 (miR-200a-3p, miR-1185-5p, miR-33a-5p, miR-574-4p и miR-664b) из 800 показателей микроРНК, выбранных с помощью анализа логистической регрессии, были способны различать IPMN с низким потенциалом злокачественности от высокозлокачественных (инвазивных) IPMN. По результатам анализа главных компонент и перекрестной проверки, они обнаружили, что комбинация микроРНК и текстурных показателей имела наилучшую точность 92% при дифференциации двух групп. Это исследование еще раз доказало перспективность текстурного анализа в точном прогнозировании злокачественного потенциала IPMN.

J. Chakraborty и соавт. (2018) использовали текстурные показатели, извлеченные из дооперационных КТ-сканов, в качестве маркеров для оценки риска злокачественного потенциала IPMN [33]. Как и в предыдущих исследованиях, они разделили свою когорту из 103 пациентов на основе гистологических данных после резекции образований на IPMN с низким и высоким риском злокачественности. При анализе использовались метод рандом-форест и опорных векторов, только 12 текстурных показателей показали статистически значимую связь с риском злокачественности. Они также включали пять клинических переменных (возраст на момент резекции, размер кистозного образования, наличие солидного компонента, наличие боли в животе и пол), которые ранее показали связь с риском IPMN. В результате окончательного анализа модель, объединившая текстурные показатели с клиническими переменными, обеспечила наилучшую точность - 80% для прогнозирования риска

злокачественности IPMN. Примечательно, что их отрицательная прогностическая ценность составила 94%, что подчеркивает точность их модели.

1.3.3 Текстуальный анализ в диагностике солидной псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы

Среди всех новообразований поджелудочной железы солидная псевдопапиллярная опухоль (СППО) поджелудочной железы довольно редкая и составляют около 2-3% [116, 117]. Эти образования проявляются в виде крупных солидных опухолей округлой формы с четкими контурами, хорошо выявляющейся капсулой, с кистозными включениями в структуре, кровоизлияниями и обызвествлениями при дальнейшем росте опухоли [84]. При данном заболевании выявляется высокая пятилетняя выживаемость после резекции, которая составляет 100% [134]. В мировой литературе опубликовано маленькое количество данных по КТ-текстуальному анализу СППО. Больше внимание уделено радиомике СППО на основе МРТ, результаты которого обнадеживают. В исследовании Тао Song и соавт. (2021) проводилась дифференциальная диагностика гиповаскулярных нейроэндокринных образований (НЭО) поджелудочной железы и СППО с использованием текстурных показателей, извлеченных из T1-взвешенного изображения с подавлением МР-сигнала от жира в контрастные фазы исследования (артериальная, порталная и отсроченная фазы). Наибольшая статистическая значимость была установлена для данных, извлеченных из артериальной фазы сканирования [84]. Аналогичные результаты были получены в исследовании X. Li и соавт. (2020) [83]. Было обнаружено, что в дифференциальной диагностике гиповаскулярных НЭО и СППО, радиомические показатели, извлеченные из T1-взвешенных изображений с подавлением МР-сигнала от жировой ткани с динамическим внутривенным контрастированием, более значимы. В исследовании Y. J. Shi и соавт. (2020), которое включало 66 пациентов с гистологически подтвержденными гиповаскулярными НЭО и СППО, было

обнаружено, что точность текстурного анализа превышала данные субъективной оценки рутинных изображений МРТ врачами-рентгенологами [109]. Однако необходимо дальнейшее изучение текстурного анализа КТ и МРТ в дифференциальной диагностике СППО для увеличения точности и стратификации пациентов с помощью предоперационной неинвазивной лучевой визуализации.

1.3.4 Тексту́рный анализ в дифференциальной диагностике панкреатических нейроэндокринных опухолей

Определение степени дифференцировки опухоли, дифференциальная диагностика с другими панкреатическими новообразованиями, такими как протоковая аденокарцинома, интрапанкреатическая добавочная доля селенки, гипervasкулярные метастазы светлоклеточного рака почки, вот основные направления использования текстурного анализа КТ-исследований панкреатических нейроэндокринных опухолей (НЭО).

Более 10 работ посвящено определению степени дифференцировки как с помощью текстурных характеристик, так и их комбинации с клиническими и КТ-характеристиками, прежде всего размерами и характеристикой края опухоли.

Изучением возможностей текстурного анализа нативной МРТ поджелудочной железы занимались в работе Y. Vian и соавт. (2020), они извлекали данные из T1- и T2-взвешенных изображений, однако AUC не превышал 0,851 в группе обучения и 0,729 в группе валидации, что ниже результатов, полученных при обработке данных КТ с внутривенным контрастированием [86].

Показатели первого порядка (куртозис, энтропия и т.д.) наиболее часто упоминаются среди текстурных показателей, позволяющих прогнозировать степень дифференцировки опухоли [30, 82, 99, 95]. В то же время существуют и другие работы, где в данном вопросе лучше показывают себя показатели второго порядка [11, 123].

В опубликованных работах для определения степени дифференцировки опухоли наиболее предиктивными параметрами являлись куртозис и энтропия, извлеченные из портальной фазы исследования с точностью от $AUC = 0,63$ до $AUC = 0,924$ [30, 86, 106, 129].

В работе Т. W. Choi и соавт. (2018) наилучшими предикторами опухолей грейд 2/3 были сферичность, куртозис и скошенность (skewness), полученные в артериальную и венозную фазы КТ-исследования [95]. В исследовании G. Benedetti и соавт. (2021) показатель сферичности позволял дифференцировать опухоли высоких грейдов [41]. Y. Biao и соавт. (2020) с помощью LASSO-регрессии (least absolute shrinkage and selection operator) разработали шкалу с $AUC = 0,86$ в диагностике нефункционирующих опухолей грейд 2 и, особенно, 0,81 при дифференциальной диагностике опухолей грейд 1 и 2 размерами менее 2 см [40].

Диагностическая точность радиомики при прогнозировании степени дифференцировки НЭО выше, чем у КТ-характеристик, однако остается недостаточной [28, 86, 95]. В связи с этим в большинстве работ авторы используют комбинированные модели, включающие в себя текстурные показатели артериальной и венозной фазы исследования и другие КТ-признаки, например показатели контрастирования [123].

Таким образом, комбинация показателей текстурного анализа с использованием инструмента 3D-ROI в артериальную и венозную фазы исследования совместно с КТ-признаками позволяет добиться наивысшей диагностической точности в определении степени грейда НЭО.

В вопросе морфологической дифференциальной диагностики панкреатических НЭО от других опухолей текстурный анализ открывает новые возможности. В исследовании X. Lin и соавт. (2019) на небольшой группе из 34 пациентов с помощью текстурных показателей, наилучшим из которых являлась неоднородность (чувствительность 90%, специфичность 83,3%, $AUC = 0,89$), превосходивших возможности контрастирования ($AUC = 0,73$) дифференцировали НЭО грейд 1/2 от добавочной панкреатической дольки селезенки [59]. С. B. van der Pol и соавт. (2019) применяли радиомику в

дифференциальной диагностике панкреатических НЭО и метастазов рака почки [60]. Среди полученных текстурных показателей энтропия была единственным статистически значимым показателем с оптимальной чувствительностью/специфичностью 71,4/79,1% (AUC = 0,77).

В дифференциальной диагностике внутрипротоковой аденокарциномы и гиповаскулярных НЭО в опубликованных работах отмечаются такие текстурные параметры со статически значимыми характеристиками как скошенность, 90-ый перцентиль, а также размеры опухоли [23, 52].

1.3.5 Текстуальный анализ протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

В вопросе использования текстурного анализа при КТ-диагностике ПАПЖ, среди опубликованных в мировой литературе исследований можно выделить несколько направлений:

1. Определение степени дифференцировки ПАПЖ;
2. Дифференциальная диагностика с различными типами хронического панкреатита и гиповаскулярными НЭО;
3. Изучение послеоперационных осложнений;
4. Оценка ответа опухоли на неoadьювантное лечение и прогнозирование выживаемости пациентов.

В ограниченном количестве исследований текстурный анализ использовался для определения степени дифференцировки ПАПЖ, хотя происходило это по-разному.

В мультицентровом исследовании N. Chang и соавт. (2020) извлекали текстурные показатели из панкреатической фазы КТ-сканирования у 301 пациента, используя внешнюю проверку полученной ими модели на 100 пациентах из двух других медицинских учреждений [46]. Они применили дихотомическое деление грейдов ПАПЖ, объединяя высоко- и умереннодифференцированную ПАПЖ и сравнивая их с

низкодифференцированными образованиями. Полученная в ходе их исследования модель с помощью метода опорных векторов, включала 80 текстурных показателей. Обучающая и тестовая модели адекватно предсказывали дифференцировку образований с площадью под кривой (AUC) 0,961/0,910 с чувствительностью 88,6%/77,8% и специфичностью 91,7%/89,9% (обучающая/тестовая группы соответственно). Однако показатели при внешней проверке были более низкими: AUC 0,77, чувствительность 75,7% и специфичность 66,7%.

Схожие результаты были получены в исследовании W. Qiu и соавт. (2019) на 56 пациентах [94]. В их модель вошли 18 показателей, извлеченных из портальной фазы КТ-сканирования с точностью 86%, чувствительностью 78% и специфичностью 95%.

Еще более значимые результаты были получены С. Сен и соавт. (2021) на 135 пациентах с морфологически подтвержденной ПАПЖ в прогнозировании стадии образования по TNM классификации [92]. Они составили комбинированную модель, включающую данные радиомики портальной фазы сканирования и клинические характеристики, такие как местоположение опухоли, максимальный диаметр опухоли и уровень СА 19-9 в сыворотке крови. AUC в обучающей и тестовой группах составил 0,919 и 0,912 соответственно, но в данном исследовании они не проводили внешнюю проверку разработанной модели.

Малое количество исследований в вопросе определения грейда (степени дифференцировки) ПАПЖ, большой разброс отобранных показателей, изучение данных только одной фазы КТ-сканирования, а также разные значения, полученные у разных авторов, свидетельствуют о большой зависимости текстурного анализа от методики выполнения самой радиомики, а также от КТ с контрастным усилением. Таким образом, необходима большая стандартизация полученных данных в зависимости от методики сканирования и выполнения текстурного анализа, что будет способствовать большей точности и лучшей воспроизводимости результатов.

При дифференциальной диагностике ПАПЖ и гиповаскулярных НЭО J. Li и соавт. (2018) установили, что ПАПЖ в сравнении с НЭО обладают более высокими значениями скошенности и более низкими значениями пятого перцентиля [57]. При совместном использовании данных этих показателей для дифференциального диагноза получается достигнуть хороших значений чувствительности и специфичности (90%/80%) с показателями $AUC = 0,887$. Интересно, что С. Р. Reinert и соавт. (2020) не выявили разницы в скошенности между ПАПЖ и НЭО при изучении данных портальной фазы сканирования, однако выявили статистически значимые различия в значениях 90-го перцентиля [23]. Наиболее статистически значимым показателем в их исследовании был GLCM и Informational Measure of Correlation. Однако его чувствительность и специфичность была ниже, чем у предыдущих авторов и составила 79% и 71% соответственно. Наилучшими характеристиками в работе Н. Yu и соавт. (2020) для дифференциального диагноза между 80 ПАПЖ и 40 гиповаскулярными НЭО оказались более четкий край опухоли ($p = 0.00$), обызвествление ($p = 0.02$), васкуляризация ($p = 0.01$) и неоднородность в портальную фазу сканирования ($p = 0.04$) [52]. Четко определяемая граница опухоли, размер более 39 мм, гомогенность образования с включениями обызвествлений и поражением сосудов скорее всего свидетельствовали о НЭО по результатам их работы с показателями чувствительности (от 22,5 до 57,5%) и специфичности (от 67,5 до 97,5%). Диагностическая модель, построенная исключительно на текстурных показателях портальной фазы исследования, достигла чувствительности и специфичности 85,0 и 88,7 % ($AUC = 0,888$) и превосходила по этим параметрам модели, построенные на основании только КТ-характеристик, текстурных характеристик только артериальной фазы, а также превосходила комбинированную модель.

Иные результаты были получены в исследовании М. He и соавт. (2019), где проводили дифференциальную диагностику атипичных нефункционирующих НЭО и ПАПЖ [56]. Полученная ими комбинированная модель, включающая клиничко-радиологические показатели и текстурные параметры, извлеченные только из артериальной фазы сканирования, превосходила иные модели,

построенные только на клинико-лучевых данных, а также только на текстурных показателях (обучающая/тестовая группы: чувствительность 90.2%/80%, специфичность 89.5%/80.8%, AUC 0,960/0,884).

В исследовании С. Guo и соавт. (2018) НЭО в сравнении с ПАПЖ в портальную фазу сканирования имели низкую энтропию и более высокую однородность ($p < 0.05$), однако в артериальную фазу сканирования статистической разницы выявлено не было [126]. Показатели текстуры имели более низкие значения чувствительности и специфичности в сравнении с характеристиками контрастирования опухолей в артериальную и портальную фазы исследования. Аналогичные данные были получены в работе Z. Wang и соавт. (2020), где при исследовании панкреатической фазы КТ-исследования наиболее значимые показатели текстурного анализа, включающие в себя среднее квадратичное значение, 50-ый квартиль, среднюю сумму, показали умеренные цифры чувствительности (75%) и специфичности (85%) с AUC 0,85 [55].

Некоторые исследователи изучали возможности текстурного анализа протоковой аденокарциномы при дифференциальной диагностике с различными типами хронического панкреатита. S. Park и соавт. (2020) показали, что, комбинируя текстурные признаки, можно отличить аутоиммунный панкреатит (АИП) от протоковой аденокарциномы с чувствительностью 89,7%, специфичностью 100% и общей точностью 95,2% [54]. Среди 3 пациентов с очаговым АИП, ошибочно классифицированным как ПАПЖ по результатам радиомики, у двух пациентов был очаговый АИП в головке поджелудочной железы с пластиковым стентом в общем желчном протоке, что могло сильно повлиять на текстурные показатели. Данные радиомики были более точными, чем данные предыдущего исследования, в котором оценивалась двухэнергетическая КТ для дифференциации АИП и протоковой аденокарциномы на основе морфологических особенностей [53]. В этом исследовании средняя точность диагностики АИП и протоковой аденокарциномы составила 68% и 83% соответственно.

В исследовании J. J. Zhang и соавт. (2019) для дифференциальной диагностики ПХП и ПАПЖ была применена комбинированная модель, включающая в себя радиологические признаки, такие как плотность образования в паренхиматозную фазу КТ-исследования и признак «проникновения протока», среди текстурных показателей были включены параметры среднеквадратичного значения и низкого уровня серого (low grey level run emphasis_angle135) [27]. Комбинированная прогностическая модель имела лучшие диагностические характеристики (AUC 0,944, чувствительность 83,0%, специфичность 95,2%), чем модели, основанные только на КТ-признаках или только на анализе текстуры.

В мультицентровом исследовании S. Ren и соавт. (2020) при дифференциальной диагностике ПХП (30 пациентов) и ПАПЖ (79 пациентов) использовались данные только нативной фазы КТ-сканирования [51]. Полученная модель включала в себя 4 текстурных показателя: Grey Level Nonuniformity angle90 offset1, Voxel Value Sum, Hara Variance и Cluster Prominence All Direction offset1 SD, с чувствительностью 92,2% специфичностью 93,3%, AUC 0,98. При анализе перекрестной проверки данная модель показала достаточно высокие показатели чувствительности (82,6%), специфичности (80,8%) и точности (82,1%).

Несмотря на многообещающие результаты радиомики в дифференциальной диагностике ПАПЖ, высокая разнородность полученных данных, отсутствие какого-либо алгоритма внедрения в каждодневную практику врача-рентгенолога требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Текстурные показатели также использовались для прогнозирования ответа на лечение протоковой аденокарциномы и оценке прогнозируемой выживаемости больных. X. Chen и соавт. (2017) проанализировали радиационно-индуцированные изменения текстурных характеристик КТ-изображений 20 пациентов с протоковой аденокарциномой после химиолучевой терапии [17]. Они наблюдали значительные изменения в радиомических характеристиках, которые можно использовать для оценки раннего ответа на лечение и усиление терапии у пациентов с низким ответом на лечение. Более значимые результаты были получены L. Cozzi и соавт. (2019) Они разработали модели на основании клиничко-

радиомных данных пациентов до проводимого лечения, которые коррелировали с общей выживаемостью ($p = 0.01$ и 0.05 , индекс соответствия 0.73 и 0.75 в обучающей и тестовой группах соответственно), а также позволяли наблюдать за опухолью после стереотаксической лучевой терапии (локального контроля) ($p = 0,007$ и $0,004$, индекс конкордации $0,69$ и $0,75$ в обучающей и тестовой группах соответственно) [24]. В их модели вошли как показатели первого ряда, такие как энтропия, так и второго ряда (GLCM, GLRLM).

Схожие результаты были получены в исследовании E. Parr и соавт. (2020), где модель, основанная на 6 текстурных показателях, обеспечила лучшую эффективность прогнозирования выживаемости пациентов на фоне стереотаксической лучевой терапии, чем клиническая модель (средний индекс соответствия: $0,66$ против $0,54$), а комбинированная модель немного улучшила производительность (до $0,68$) [110]. Аналогично, модель, включающая 7 текстурных параметров, лучше предсказывала рецидив, чем модель, основанная на клинических показателях (средняя AUC $0,78$ против $0,66$).

Недавние исследования выявили, что особенности дельта-радиомики (изменение показателей радиомики в динамическом наблюдении у пациента на фоне проводимого лечения) на фоне проводимой химиолучевой терапии связаны с ранним прогнозированием ответа на лечение рака поджелудочной железы [12, 44, 72]. А объединение данных уровня СА19-9 в сыворотке крови и текстурных показателей улучшает показатели прогноза ответа на лечение по сравнению с данными радиомики или только с данными уровня маркера [72].

J. Chakraborty и соавт. (2017) провели изучение текстурного анализа КТ в оценки гетерогенности опухоли и прогнозирования 2-летней выживаемости у больных с ПАПЖ [100]. Результаты показали, что радиомика может предсказывать гетерогенность опухолей поджелудочной железы для точного прогнозирования 2-летней выживаемости ($82,86\%$). Связь гетерогенности ПАПЖ с прогнозом выживаемости также изучали G. Yun и соавт. (2018). По их результатам параметры, отображающие более высокую однородность образования, были значительно связаны с более низким уровнем безрецидивной

выживаемости, а также с наличием метастазов в лимфатических узлах [127]. Напротив, в работе Н. S. Kim и соавт. (2019) высокое значение параметра неоднородности уровней серого, отображающего гетерогенность опухоли, была связана с более низкой дифференцировкой опухоли и более низким процентом безрецидивной выживаемости у пациентов ($p = 0,025$) [101].

Таким образом, радиомика может быть использована для разработки оптимального плана лечения пациентов с ПАПЖ, а также оптимизации отбора пациентов для терапии.

Оценку изменений ПАПЖ на фоне НХТ и прогноз безрецидивной выживаемости проводили в исследовании А. А. Vorhani и соавт. (2020) [15]. Использовались данные текстурного анализа, извлеченные из панкреатической фаз КТ-сканирования. Средний положительный пиксель перед лечением при тонком и среднем уровне фильтрации, эксцесс перед лечением на среднем уровне фильтрации, изменения эксцесса и степени дисперсии опухоли перед лечением статистически различались между пациентами с отсутствием или плохим гистологическим ответом и благоприятным гистологическим ответом ($p < 0,01$). Изменения скошенности и эксцесс на среднем уровне фильтрации значимо коррелировали с биохимическим ответом ($p < 0,01$). На основе многомерного анализа пациенты с более высоким MPP на КТ перед лечением с большей вероятностью имели благоприятный гистологический ответ (отношение шансов 1,06; 95% доверительный интервал, 1,002-1,12). Регрессия Кокса для ассоциации между структурными особенностями и безрецидивной выживаемостью была статистически значимой ($p = 0,001$).

V. Ciarravino и соавт. (2018) также исследовали возможности текстурного анализа в оценке изменений тканей ПАПЖ на фоне НХТ [37]. Результаты показали, что изменение эксцесса до и после лечения статистически значимы, предполагая, что радиомика может оценить изменения тканей и минимальное уменьшение размеров опухоли в случаях ПАПЖ, где не отмечается существенного изменения размера опухоли после НХТ.

Существует несколько исследований в оценке периваскулярной инвазии при помощи текстурного анализа. F. Chen и соавт. (2021) изучали возможности радиомики в оценке вовлечения в патологический процесс верхней брыжеечной вены [36]. Из включенных в исследование 54 пациентов, не проходивших никакого предоперационного лечения, у 23 была выявлено вовлечение верхней брыжеечной вены по результатам гистологического заключения. На основании данных, извлеченных из портальной фазы КТ-сканирования, 2 текстурных параметра вошли в составленную ими модель, обладающую AUC 0,88, и имеющую большую специфичность (90%), чем данные, полученные по результатам рутинной оценки КТ исследований двумя лучевыми диагностами (61% и 65%; $p=0.027$ и 0.043).

Аналогичное исследование F. Rigioli и соавт. (2021) провели в оценке вовлечения верхней брыжеечной артерии [32]. Их модель, включающая 5 текстурных параметров (максимальный угол обнимания, максимальный диаметр, среднее абсолютное отклонение, минимальное расстояние, матричная корреляция встречаемости уровней серого) показала лучшие результаты в сравнении с оценкой рентгенолога (модель против оценки рентгенологов: AUC 0,71 [95% ДИ: 0,62, 0,79] против 0,54 [95% ДИ: 0,50, 0,59]). Модель показала чувствительность 62% (33 из 53 пациентов) (95% ДИ: 51, 77) и специфичность 77% (108 из 141 пациента) (95% ДИ: 60, 84).

Клиническая значимость использования радиомики в целях предоперационной оценки вовлечения верхней брыжеечной вены в патологический процесс была также показана в исследовании Y. Vian и соавт. (2020), однако AUC составил 0,750, специфичность 74%, чувствительность 64.8%, точность 71.3% [98], что значительно меньше, чем в предыдущих исследованиях [36]. Оценка врастания опухоли в стенку магистральных сосудов на фоне НХТ пока никем не изучена.

В вопросе инструмента для сегментации образований большинство авторов выбирали трехмерную область интереса (3D-ROI). Преимущество использования 3D-ROI было доказано в нескольких исследованиях на примере НЭО

поджелудочной железы. Было выявлено, что данный инструмент меньше зависит от различий сегментации и была доказана высокая воспроизводимость полученных результатов [111, 114]. Хотя 3D сегментация опухоли может предоставить больше информации, некоторые исследования показали, что аналогичные результаты могут быть получены при использовании наибольшей площади поперечного сечения (2D-ROI) [35]. Воспроизводимость текстурного анализа при использовании 2D-ROI не изучена, однако, логично что она больше зависит от сегментации. Но в то же самое время в исследовании R. Yamashita и соавт. (2020) было выявлено, что различия между КТ-сканированием влияет на воспроизводимость текстурных показателей в большей степени, чем различия в сегментации [108].

Заключение к главе

Правильное определение морфологии новообразований поджелудочной железы, определение степени дифференцировки опухоли, оценка резектабельности, прогноза лечения и выживаемости пациентов – ключ к успешному выздоровлению и высокому качеству жизни пациентов. КТ - эффективный, распространенный и доступный инструмент для диагностики патологии поджелудочной железы. Однако несмотря на все плюсы, КТ имеет свои ограничения и часто требует дополнительных диагностических методов, а «золотым стандартом» все равно остается гистологическая верификация опухоли.

Использование радиомики открывает новые возможности уже доступных методов диагностики, что в дальнейшем, возможно, позволит отказаться на предоперационном этапе от инвазивных методов морфологической диагностики. Однако несмотря на высокое качество научных публикаций и многообещающие результаты, текущие исследования ограничены, а выводы противоречивы, воспроизводимость результатов остается большой проблемой.

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что недостаточно изучены возможности текстурного анализа всех фаз динамического сканирования

в вопросах определения грейда протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и дифференциальной диагностики с псевдотуморозным хроническим панкреатитом, а также не изучено влияние протокола сканирования на полученные данные. В своем исследовании мы планировали использовать все фазы динамического КТ-сканирования для текстурного анализа в совокупности с характеристиками контрастирования, что на наш взгляд увеличивает количество полученной информации. А также изучить влияние протокола сканирования на предиктивные параметры полученных диагностических моделей.

Основываясь на опыте авторов, приведенных в обзоре, становятся очевидными перспективы использования радиомики в оценке результатов предоперационного химиотерапевтического лечения у пациентов с ПАПЖ.

В своей работе мы ставили перед собою цель изучить возможности радиомики в оценке результатов неoadьювантного лечения у пациентов с ПАПЖ, а также оценить влияние характеристик контрастирования на предиктивные способности полученных диагностических моделей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

В ретроспективный анализ были включены пациенты, консультированные и прошедшие хирургическое лечение в виде удаления протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в период с 2013 по 2022 г.

Критериями включения в исследование были:

- Наличие данных МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, проведенного не более чем за 1 месяц до оперативного вмешательства по стандартному (120 кВ) и низкодозовому протоколу сканирования (100 кВ). У пациентов с неoadъювантным лечением, наличие МСКТ исследования органов брюшной полости до и после проведенного лечения не более чем за 1 месяц до оперативного вмешательства;
- Наличие данных всех фаз динамического сканирования (нативной, артериальной, венозной и отсроченной) в проведенном МСКТ-исследовании органов брюшной полости;
- Для пациентов с хроническим панкреатитом наличие рентгенологических признаков псевдотуморозной формы хронического панкреатита
- Верифицированный на основании гистологических критериев диагноз новообразования поджелудочной железы.

Критерием исключения из исследования было наличие IgG4 ассоциированного панкреатита, выраженная кальцинация в зоне патологического процесса, кистозная дегенерация образования, а также информация об

оперативном вмешательстве и\или системном лечении в анамнезе (за исключением пациентов ($n=35$), вошедших в группу для изучения результатов неoadьювантного лечения), влияющих на качество МСКТ-исследования, что не позволяло провести объективную оценку результатов.

Таким образом, в исследование вошло 126 пациентов с ПАПЖ из которых 35 пациентов прошли курсы неoadьювантного лечения. Нами анализировались КТ-исследования до и после лечения 13 пациентов с ПХП.

Таким образом, всего было проанализировано 161 КТ исследование у больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы и 13 КТ-исследований больных псевдотуморозным хроническим панкреатитом.

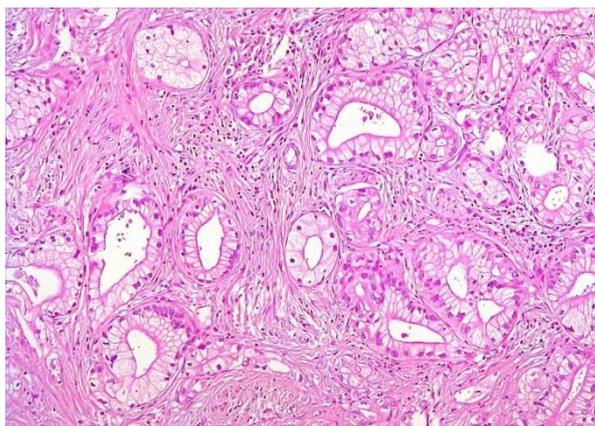
2.2 Морфологическое исследование операционного материала

Плановое гистологическое исследование макропрепаратов после выполнения панкреатодуоденальной резекции и корпорокаудальной резекции проводилось по принятой в нашем Центре методике, которая основана на рекомендациях Колледжа Американских Патологов [105]. Исследование включает маркировку поверхностей поджелудочной железы, изучение срезов ее краев, общего желчного протока, проксимального края резекции двенадцатиперстной кишки или желудка. При исследовании панкреатодуоденального комплекса выполнялись параллельные разрезы в аксиальной плоскости железы. При исследовании макропрепарата после корпорокаудальной резекции разрезы выполнялись в сагиттальной плоскости. На разрезах оценивались размер опухоли, инвазия в околопанкреатическую клетчатку, общий желчный проток, сосуды, главный панкреатический проток, стенку двенадцатиперстной кишки, селезенку. Итоговое гистологическое заключение включало гистологический тип опухоли, ее размер, распространение, оценку краев резекции, количество метастазов в регионарных лимфатических узлах.

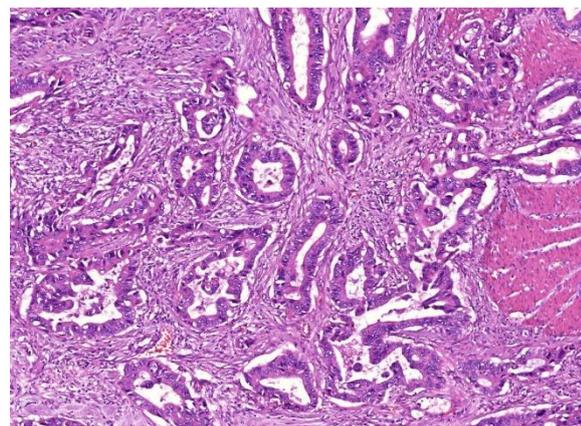
Определение степени дифференцировки ПАПЖ проводилось согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (WHO Classification of

Tumours, Digestive Tumours (2019)) [124]. Выделяют три степени дифференцировки: высоко-, умеренно- и низкодифференцированная. Оценка проводится на основании степени формирования опухолью железистых структур, секреции слизи клетками опухоли, количества митозов, выраженности ядерного полиморфизма. Чем более дифференцированная опухоль, тем больше в ней будет хорошо сформированных тубулярных структур, клетки будут вырабатывать слизь, а ядра в клетках будут сохранять полярность. Соответственно в низкодифференцированных опухолях будут преобладать плохо сформированные опухолевые структуры (мелкие тубулы, трабекулы, солидные структуры, группы клеток и отдельные опухолевые клетки), признаки слизееобразования отсутствуют, определяется выраженный ядерный полиморфизм и большое количество митозов (рисунок 1).

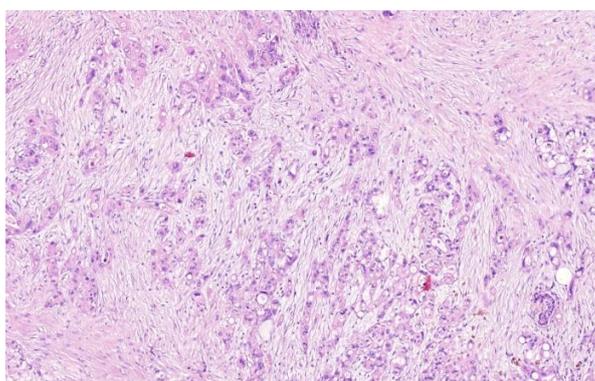
Часто в опухолях имеется определенная гетерогенность, когда обнаруживаются участки с различной степенью дифференцировки. Итоговая степень дифференцировки определялась по худшему компоненту.



а



б



в

- а – высокодифференцированная ПАПЖ (увеличение x100);
 б – умереннодифференцированная ПАПЖ (увеличение x100);
 в – низкодифференцированная ПАПЖ (увеличение x50).

Рисунок 1 - Микропрепараты протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, окраска гематоксилином и эозином

Для оценки степени регрессии опухоли на фоне химиотерапии при патоморфологическом исследовании использовалась шкала Ryan [43], по которой оценивали наличие опухолевых клеток в представленных гистологических препаратах: 0-отсутствие опухолевых клеток; 1- единичные опухолевые клетки или мелкие их группы; 2- остаточный рак с очевидной регрессией, но более чем единичные клетки или мелкие группы опухолевых клеток; 3-распространенный резидуальный рак без очевидной регрессии опухоли. Пациенты делились на две группы: выраженный ответ (0 + 1 по шкале Ryan) и частичный ответ (2 + 3 по

шкале Ryan). Вростание в стенку магистральны сосудов или его отсутствие определялось при патоморфологическом исследовании. Также в группу пациентов с вростанием опухоли в стенку сосудов вошли больные, у которых при патоморфологическом исследовании определялось «подрастание» опухоли менее чем на 1 мм до медиальной поверхности панкреато-дуоденального комплекса.

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

В нашем центре все исследования были проведены на 64-срезовом компьютерном томографе (Brilliance Ingenuity, Philips Healthcare, Кливленд, штат Огайо, США). Исследование проводили в положении больного лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. Для избежания появления артефактов с тела пациента убирали все металлические изделия (элементы одежды, украшения). Непосредственно перед сканированием пациент per os принимал 200-300 мл питьевой негазированной воды, что позволяло более точно дифференцировать головку поджелудочной железы от прилежащей петли двенадцатиперстной кишки.

Исследование проводили на задержке дыхания. По сканограмме производилось планирование зоны сканирования: от купола диафрагмы до гребня подвздошной кости в краниокаудальном направлении. Параметры сканирования использовались следующие: напряжение на трубке 100 и 120 кВ, автоматическая установка тока трубки по программе Dose Right (DRI = 18) (в протоколе сканирования с напряжением на трубке в 100 кВ DRI уменьшался до 13 для достижения того же уровня ожидаемого DLP), коллимация $64 \times 0,625$, время вращения 0,5 с, шаг 0,98. После нативного сканирования выполнялись серии исследования с внутривенным болюсным контрастированием. Внутривенно всем пациентам вводили неионные йодированные контрастные препараты с концентрацией йода 350 мг/мл (йоверсол), 370 мг/мл (йопамидол, йопромид), 400 мг/мл (йомепрол). Контрастный препарат вводили болюсом 1 мл/кг со скоростью

3-4 мл/с, затем 40 мл физиологического раствора с той же скоростью. КП вводили с помощью автоматического двухголовочного инжектора OptivantageDH (Mallinckrodt, Inc) через катетер 20-го калибра, помещенный в кубитальную вену. Контрастный препарат и физиологический раствор были синхронизированы с помощью системы слежения за болюсом. Контроль болюсной инъекции контрастного препарата во всех случаях осуществлялся на уровне нисходящей аорты с помощью программного пакета bolus tracking, который начинает сканирование после превышения заданного порогового уровня плотности (в единицах Хаунсфилда). Порог срабатывания был установлен на уровне 120-150 HU. Триггер ROI помещался в центр просвета нисходящей аорты. Уровень слежения и исходное положение были одинаковыми. Для получения артериальной, венозной и отсроченной фаз сканирования начинали исследования на 10-й, 38-й и 180-300-й секундах после достижения порогового уровня плотности в просвете аорты. Обработывали полученные изображения при помощи программного обеспечения Brilliance Portal (Philips Medical Systems, Cleveland).

2.4 Количественный и качественный анализ полученных изображений

Измерялись параметры контрастного усиления образования и сохранной паренхимы поджелудочной железы в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы исследования. Измерения проводились на одном и том же уровне во все фазы КТ-сканирования с помощью круглой ROI минимальной площадью $\sim 1 \text{ см}^2$. При наличии в опухоли гетерогенности измерения производились в участке с наибольшим накоплением КП. Измерения проводили только в участках опухоли с сохраненным солидным компонентом, при этом исключались зоны с кистозной трансформацией, кальцинаты и кровеносные сосуды.

Для определения степени злокачественности ПАПЖ, дифференциальной диагностики с ПХП, а также для оценки результатов неoadьювантного лечения для всех пациентов был рассчитан показатель накопления контрастного вещества

образованием в каждую фазу сканирования относительно интактной паренхимы поджелудочной железы:

$$CE = D_{lesion} / D_{pancreas}$$

CE (contrast enhancement) - показатель накопления контрастного вещества образованием, D_{lesion} – плотность опухоли (HU), $D_{pancreas}$ – плотность интактной паренхимы поджелудочной железы (HU).

Дополнительно был рассчитан относительный коэффициент контрастного усиления опухоли для каждой контрастной фазы сканирования:

$$RTE = \frac{D_{lesion} - D_{lesion\ native}}{D_{pancreas} - D_{pancreas\ native}}$$

RTE (relative tumor enhancement) - относительный коэффициент контрастного усиления образования, D_{lesion} – плотность образования (HU), $D_{lesion\ native}$ – плотность образования в нативную фазу сканирования (HU), $D_{pancreas}$ – плотность интактной паренхимы поджелудочной железы (HU), $D_{pancreas\ native}$ – плотностью интактной паренхимы поджелудочной железы в нативную фазу сканирования (HU).

Дополнительно было проведена субъективная оценка результатов неoadьювантного лечения двумя независимыми рентгенологами (10 и 3 года опыта визуализации органов брюшной полости), которые были ослеплены результатами операции и данными гистологического заключения. Оценивались степень регрессии опухоли (прогрессия или отсутствие прогрессии), а также наличие врастания опухоли в стенку магистральных сосудов (наличие или отсутствие). В дальнейшем нами проводилось сравнение результатов субъективной оценки рентгенологов с различным опытом визуализации органов брюшной полости с данными патоморфологического заключения.

2.5 Текстуальный анализ компьютерный томограмм

КТ-текстуальный анализ проводился с помощью программного обеспечения LIFEx (version 5.10, 6.39, 7.1.0, 7.1.2; www.lifexsoft.org) [77]. Сегментация

образований проводилась по собственной методике, разработанной в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского. Объем опухоли выделялся на аксиальных срезах в венозную фазу исследования с помощью 3D ROI (рисунок 2). Затем остальные фазы были вручную синхронизированы по срезам для получения идентичной области интереса (ROI), которая охватывает опухоль без выхода за пределы края поражения во все фазы КТ-сканирования. Минимальная площадь ROI~ 10 мм².



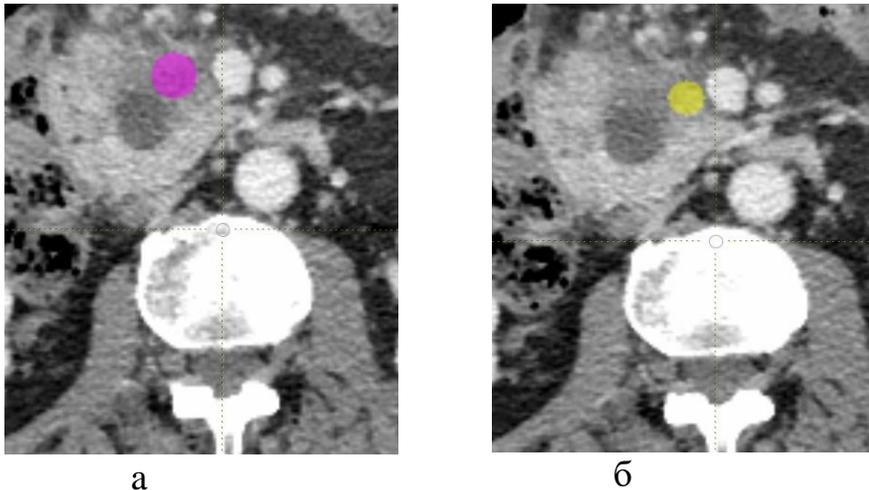
Рисунок 2 - Ручное сегментирование с помощью 3D ROI опухоли поджелудочной железы для получения данных текстурного анализа области интереса

Для оценки степени регрессии опухоли область интереса выделялась с помощью 2D ROI в венозную фазу исследования в наиболее репрезентативном участке образования с наибольшим поперечным сечением в идентичных зонах для исследований до и после курсов химиотерапии. Минимальная площадь ROI~ 10 мм² (рисунок 3а).

Для оценки врастания опухоли в стенку магистральных сосудов область интереса выделялась в идентичных зонах для исследований до и после курсов химиотерапии с помощью 2D ROI в венозную фазу исследования. ROI сегментировалась максимально близко к стенке пораженного сосуда в наиболее

репрезентативном участке образования с наибольшим поперечным сечением. Минимальная площадь ROI~5 мм² (рисунок 3б).

По результатам текстурного анализа были получены текстурные параметры 1 и 2 категории для каждого пациента.



а -ручное сегментирование с помощью 2D ROI зоны интереса в опухоли поджелудочной железы для получения данных текстурного анализа в оценке степени регрессии опухоли на фоне выполненного неoadьювантного лечения;

б- ручное сегментирование с помощью 2D ROI зоны интереса в опухоли поджелудочной железы для получения данных текстурного анализа в оценке врастания опухоли в стенку магистральных сосудов на фоне выполненного неoadьювантного лечения

Рисунок 3 - Ручное сегментирование с помощью 2D ROI опухоли поджелудочной железы для получения данных текстурного анализа области интереса

2.6 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных была произведена на основе результатов ретро- и проспективного анализа исследований 126 пациентов с опухолями

поджелудочной железы. Анализ данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Оценка согласованности измерений рентгенологами в отношении регрессии опухоли на фоне неoadьювантного лечения и оценки врастания опухоли в стенку брыжеечных сосудов проводилась с использованием к-статистики Коэна, оценка согласованности измерений рентгенологов в отношении текстурных показателей проводилась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа.

Для многомерного анализа предикторов использовался анализ главных компонент (PCA – principal component analysis), переменные включались в анализ после стандартизации. Дискриминативные характеристики групп предикторов оценивались путем включения в логистические регрессионные модели и модели пропорциональных шансов первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии независимых переменных.

Изменение показателей контрастирования и текстурных показателей во времени (до и после неoadьювантного лечения) рассчитывалось как:

$$\Delta = \frac{\text{Значение_до_лечения} - \text{Значение_после_лечения}}{\text{Значение_до_лечения}}$$

Отбор предикторов в многофакторные бинарные логистические модели осуществлялся с помощью L2-регуляризации (LASSO-регрессия после стандартизации независимых переменных, гиперпараметр λ определялся с использованием 10-блочной кросс-валидации при минимизации девианса модели) [14]. Отобранные предикторы включались в логистические регрессионные модели без взаимодействий, коэффициенты которых оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8 (Penalised maximum likelihood estimator) [69, 118]. Оценка характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа ($B = 100$).

Отбор предикторов в модель пропорциональных шансов осуществлялся в 2 последовательных этапа: 1) отбор предикторов на основе однофакторных

логистических моделей, критерием отбора служило $p < 0,1$ [118]; 2) отбор предикторов с помощью L2-регуляризации (LASSO-регрессия после стандартизации независимых переменных, гиперпараметр λ определялся с использованием 10-блочной кросс-валидации при минимизации девианса модели) [14]. Отобранные предикторы включались в модели пропорциональных шансов без взаимодействий, коэффициенты которой оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом (Penalised maximum likelihood estimator), штраф определялся с использованием скорректированного (Hurvich и Tsai) информационного критерия Акаике [69, 118]. Оценка дискриминативных характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа ($B = 100$).

При разработке моделей в связи с ограниченным размером выборки и необходимостью отбора предикторов разделение набора данных на обучающий и тестовый для проведения валидации не применялось [67], для предотвращения переобучения нами использовалась регуляризация, кросс-валидация при выборе штрафов при регуляризации гиперпараметров и бутстрап для оценки качества полученной модели [68]. Тест Делонга использовался для сравнения площади под ROC-кривыми прогностических моделей, значение $p < 0,05$ считалось значительным для каждого статистического теста.

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНЫХ ТОМОГРАММ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Текстурный анализ компьютерных томограмм в определении злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

В исследование ретроспективно было отобрано 46 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием низкодозового протокола сканирования (напряжение на трубке 100 кВ) и 45 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием стандартного протокола сканирования (напряжение на трубке 120 кВ).

Было проведено патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани опухоли у 91 пациента. Во всех случаях был подтвержден диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Мы использовали критерии классификации ВОЗ 2019 года для определения степени злокачественности. Согласно данной классификации, выделяют 3 степени злокачественности ПАПЖ: высокой степени (grade 1), умеренной степени (grade 2) и низкой степени злокачественности (grade 3). Степень злокачественности определялась патологами, имеющими опыт в патоморфологии поджелудочной железы. По степени злокачественности опухоли пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа grade 1 степени злокачественности – 12 пациентов; 2-я группа grade 2 степени злокачественности – 51 пациент и 3-я группа: grade 3 степень злокачественности -28 пациентов.

Статистически доказанных различий по полу и возрасту, а также локализации опухоли в поджелудочной железе между группами пациентов выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1 - Демографические и клинические характеристики пациентов

Признак	Grade 1 (n=12)	Grade 2 (n=51)	Grade 3 (n=28)	p
<i>Пол</i>				
Мужской	7	27	21	p> 0.05
Женский	5	24	7	
<i>Возраст</i>				
Годы	59.1	68.6	59.5	p> 0.05
<i>Локализация опухоли</i>				
Головка/перешеек	12	38	19	p> 0.05
Тело	0	12	9	
Хвост	0	1	0	
<i>Протокол сканирования</i>				
100 kV	9	26	11	p> 0.05
120 kV	3	25	17	

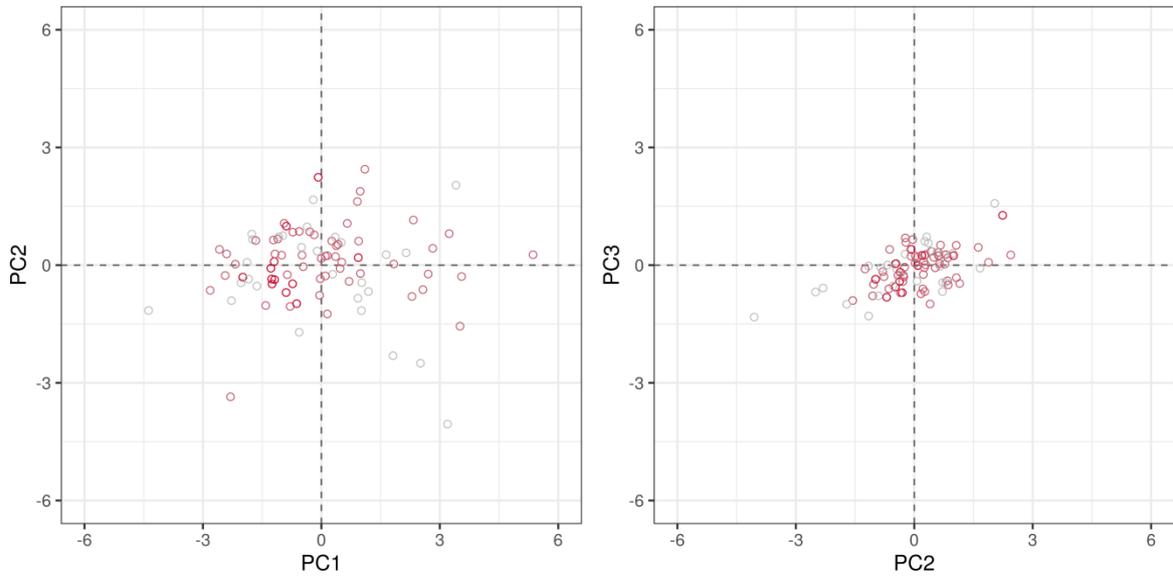
Всего было проанализировано 91 МСКТ-исследований пациентов с ПАПЖ.

При помощи текстурного анализа было получено 22568 текстурных параметров, а также рассчитаны показатели контрастирования: 1) показатель накопления контрастного вещества образованием в каждую фазу сканирования относительно интактной паренхимы поджелудочной железы (CE); 2) относительный коэффициент контрастного усиления опухоли для каждой контрастной фазы сканирования (RTE).

При разведывательном анализе полученных данных мы попытались определить какие группы показателей (текстурные анализы различных фаз

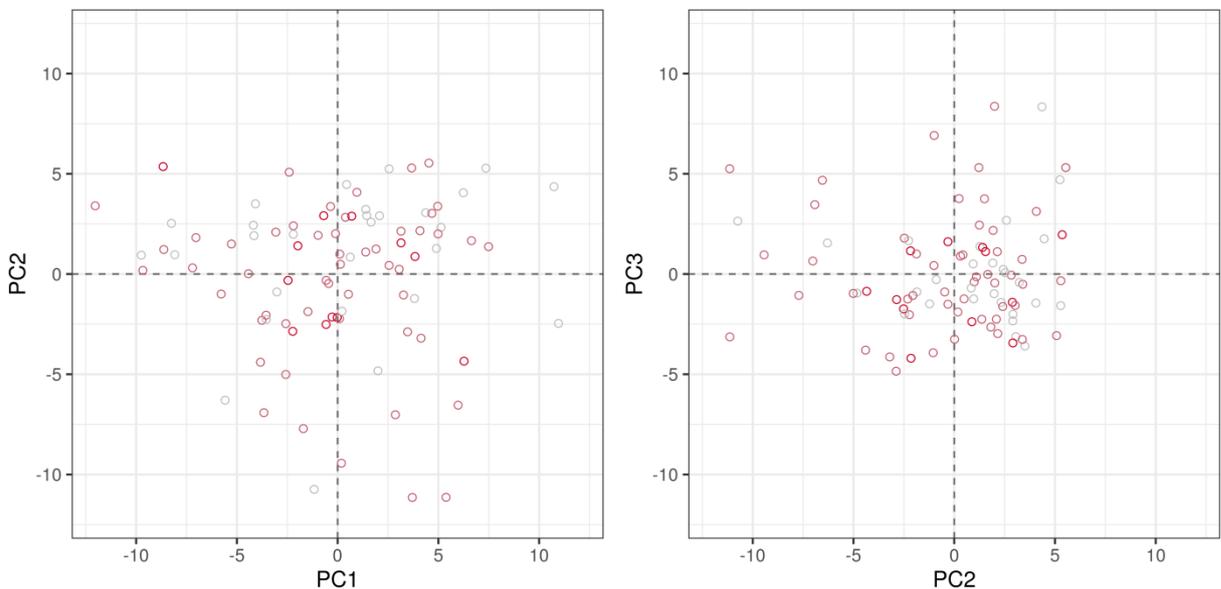
сканирования, показатели контрастирования) являются наиболее значимыми для определения грейда. При визуальном анализе распределения наблюдений в пространствах трех первых компонент показателей контрастирования и текстурных показателей (рисунки 4, 5, 6, 7, 8) нами не было выявлено разделения классов наблюдений. При оценке дискриминативных характеристик групп предикторов путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии переменных, наибольшая дискриминативная способность отмечена для текстурных показателей в венозную фазу исследования (таблица 2).

Добавление информации о показателях контрастирования к текстурным показателям существенным образом не увеличивало дискриминативную способность (способность дифференцировать образования) в моделях пропорциональных шансов. Таким образом с помощью показателей контрастирования определение степени дифференцировки ПАПЖ не представляется возможным. В таблице 3 представлены результаты исследования показателей контрастирования в качестве предикторов дифференцировки ПАПЖ с помощью однофакторных моделей пропорциональных шансов, статистически значимых показателей выявлено не было ($p > 0,1$). Таким образом показатели контрастирования не включались нами в дальнейший отбор предикторов в нашу модель.



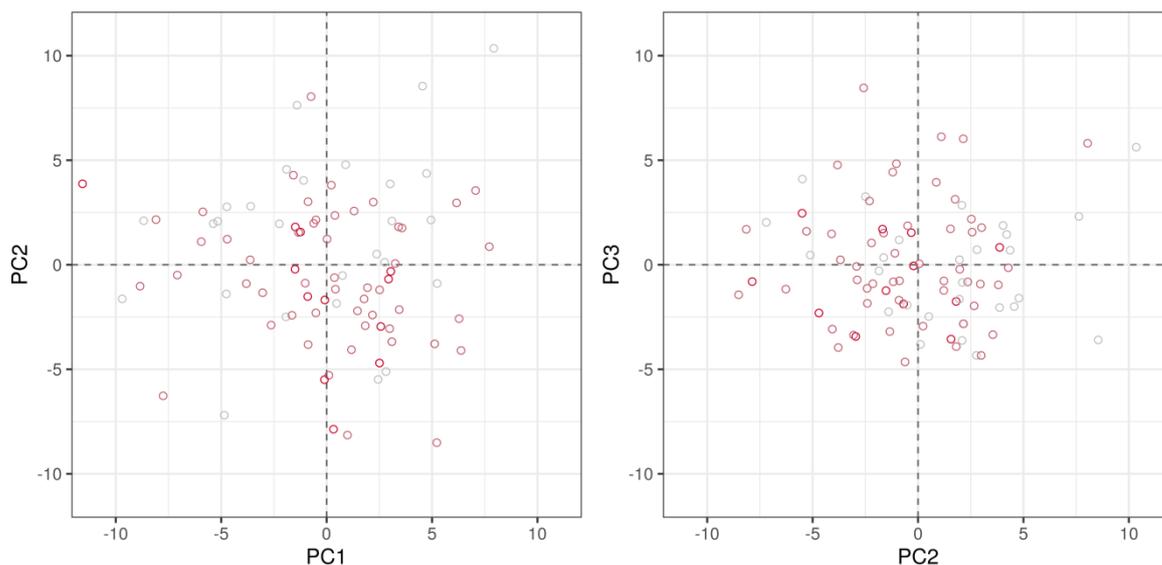
PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 4 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 82,2% дисперсии показателей контрастирования



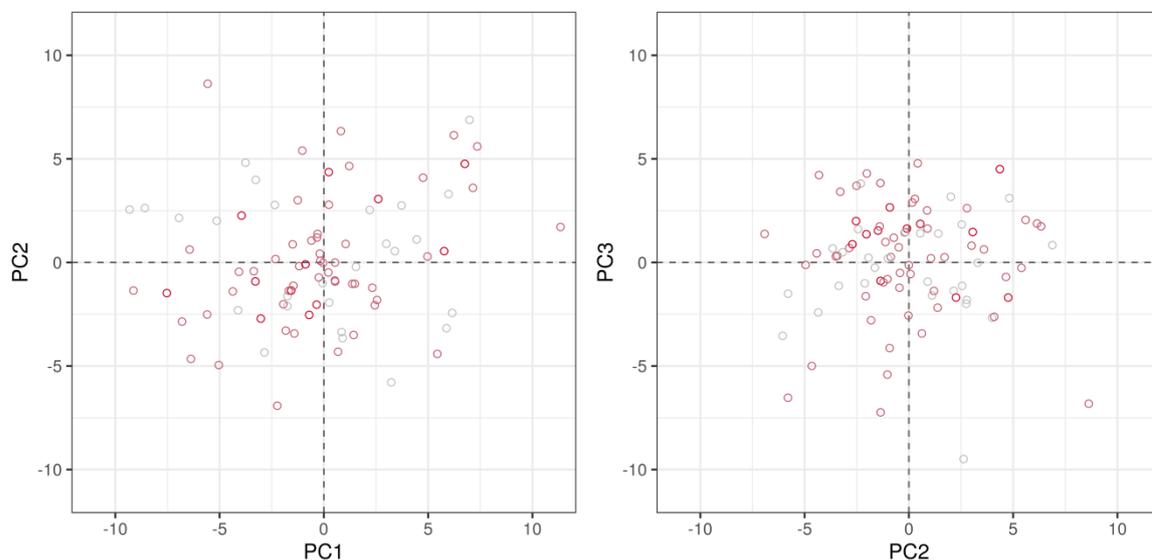
PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 5 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 66,4% дисперсии текстурных показателей в нативную фазу исследования



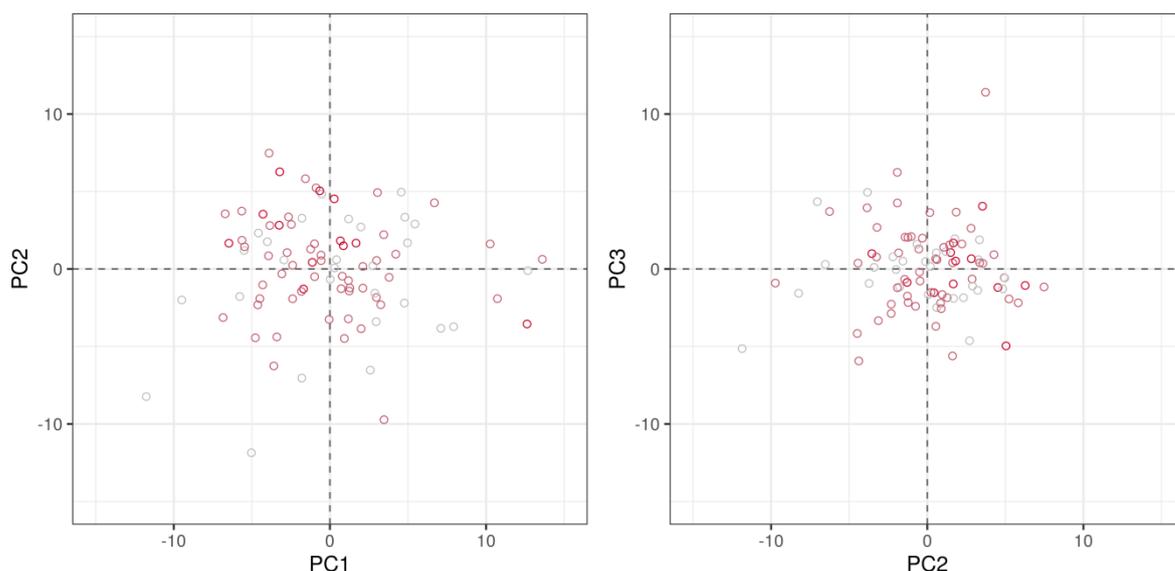
PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 6 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 69,6% дисперсии текстурных показателей в артериальную фазу исследования



PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 7 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 67,9% дисперсии текстурных показателей в венозную фазу исследования



PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 8 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 67,2% дисперсии текстурных показателей в отсроченную фазу исследования

Таблица 2 - Результаты исследования групп предикторов с использованием регрессии на главные компоненты, объясняющие более 80% дисперсии

Группа предикторов	Кол-во PC, доля дисперсии	C-индекс / D_{xy}
Показатели контрастирования	3 PC – 82,2%	0,52 / 0,04
Текстурные показатели (нативная фаза КТ)	5 PC – 81,6%	0,62 / 0,24
Текстурные показатели (артериальная фаза КТ)	5 PC – 81,5%	0,6 / 0,21
Текстурные показатели (венозная фаза КТ)	5 PC – 81,2%	0,64 / 0,29

Продолжение таблицы 2

Текстурные показатели (отсроченная фаза КТ)	5 PC – 81,6%	0,6 / 0,2
Текстурные показатели (все фазы КТ)	10 PC – 80,8%	0,68 / 0,37
Текстурные показатели (все фазы КТ) и показатели контрастирования	11 PC – 81,7%	0,69 / 0,37

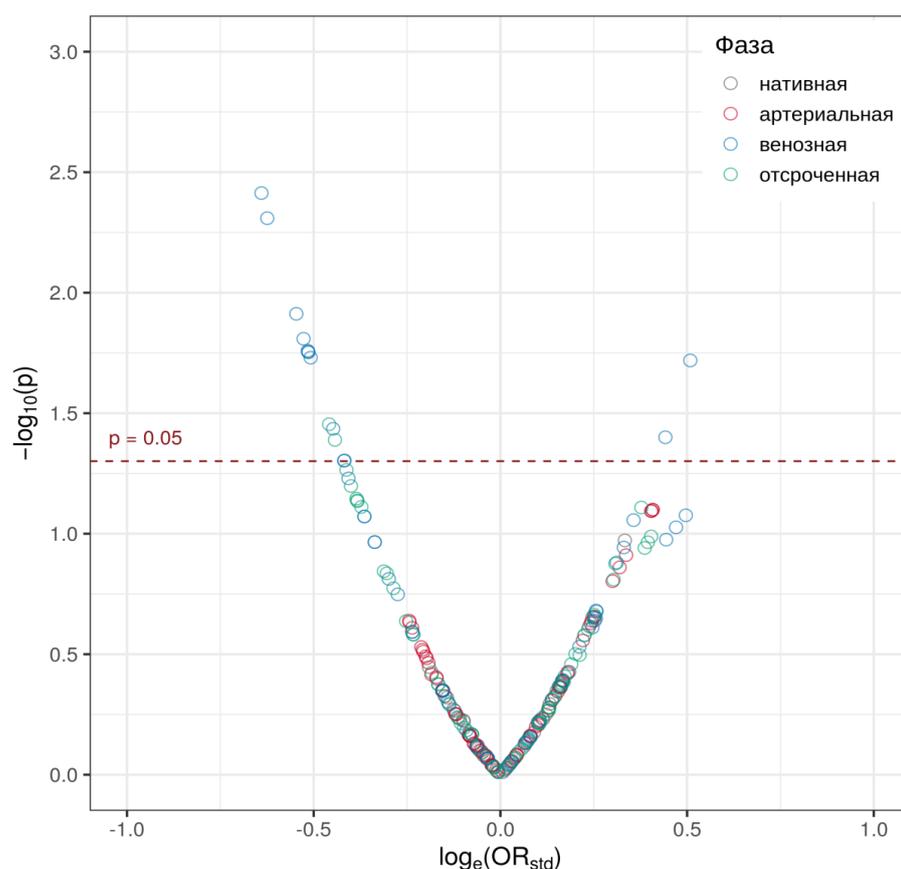
PC - principal component (главные компоненты)

Таблица 3 - Результаты однофакторного отбора предикторов

Показатель	ОШ [95% ДИ]	ОШ_{std} [95% ДИ]	P
СЕ артериальная фаза КТ	2,97 [0,59; 15,36]	1,31 [0,88; 1,97]	0,1865
СЕ венозная фаза КТ	0,99 [0,14; 7,20]	1,00 [0,67; 1,49]	0,9915
СЕ отсроченная фаза КТ	0,95 [0,23; 3,93]	0,98 [0,65; 1,49]	0,9406
RTE артериальная фаза КТ	1,68 [0,85; 3,59]	1,35 [0,91; 2,11]	0,1454
RTE венозная фаза КТ	0,92 [0,25; 3,35]	0,97 [0,66; 1,44]	0,8928
RTE отсроченная фаза КТ	1,05 [0,80; 1,39]	1,07 [0,73; 1,57]	0,7127

СЕ (contrast enhancement) - показатель накопления контрастного вещества образованием; RTE (relative tumor enhancement) - относительный коэффициент контрастного усиления образования; ОШ – отношение шансов; ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал.

С помощью одномерных логистических моделей были выбраны 4, 16, 8 лучших текстурных параметров для артериальной, портальной и отсроченной фаз КТ исследования соответственно. В приложении в таблице 1 и на рисунке 9 представлены результаты отбора предикторов текстурного анализа с помощью однофакторных моделей пропорциональных шансов. Выбранные текстурные параметры были включены в LASSO-регрессию.



OR (odds ratio) – отношение шансов

Рисунок 9 - Оценки размера эффекта и статистической значимости ассоциации с дифференцировкой ПАПЖ, полученные в однофакторных моделях пропорциональных шансов

В таблице 4 представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве ковариат переменных, отобранных с помощью LASSO. Наиболее точными предикторами среди текстурных признаков были DISCRETIZED HU Standard, DISCRETIZED HUQ3, GLCM Correlation,

GLZLM LZLGE для венозной фазы КТ-исследования, CONVENTIONAL_HUQ3 для отсроченной фазы КТ-исследования. Коэффициенты итоговой модели оценивались с помощью метода максимального правдоподобия со штрафом 13,4.

Таблица 4 - Оценки, полученные в модели пропорциональных шансов после отбора предикторов с помощью LASSO

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	VIF
DISCRETIZED_Hustd (венозная фаза КТ)	-0,12 (0,31)	0,89 [0,49; 1,62]	0,7052	1,35
DISCRETIZED_HUQ3 (венозная фаза КТ)	-0,84 (0,40)	0,43 [0,20; 0,95]	0,0367	1,79
GLCM_Correlation (венозная фаза КТ)	-0,58 (0,34)	0,56 [0,29; 1,08]	0,0855	1,17
GLZLM_LZLGE (венозная фаза КТ)	0,23 (0,16)	1,26 [0,93; 1,70]	0,1402	1,45
CONVENTIONAL_HUQ3 (отсроченная фаза КТ)	0,25 (0,40)	1,29 [0,59; 2,79]	0,5241	1,86

SE (standard error) – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал; VIF (variance inflation factor) - коэффициент инфляции отклонения.

Полученная модель характеризовалась R^2 Найджелкерке = 0,19, С-индекс составил 0,68 (скорректированный С-индекс = 0,63). Анализ калибровки предсказаний модели представлен на рисунке 10 (коэффициент корреляции Соммерса D_{xy} составил 0,37, скорректированный коэффициент D_{xy} – 0,25).

При добавлении в модель в качестве предиктора кВ (100 и\или 120) скорректированный С-индекс составил 0,65 (р-значение для регрессионного коэффициента = 0,4215), при включении в модель терминов взаимодействия отобранных предикторов с кВ скорректированный С-индекс составил 0,65 (р-значение для терминов взаимодействия = 0,9161). Таким образом, не было выявлено влияния протокола сканирования на дискриминативную способность разработанной модели.

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для оценки вероятности степени дифференцировки ПАПЖ (рисунки 10, 11, 12, 13). Для удобства расчетов мы разработали онлайн-калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылкам:

https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_rus/ и

https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_eng/

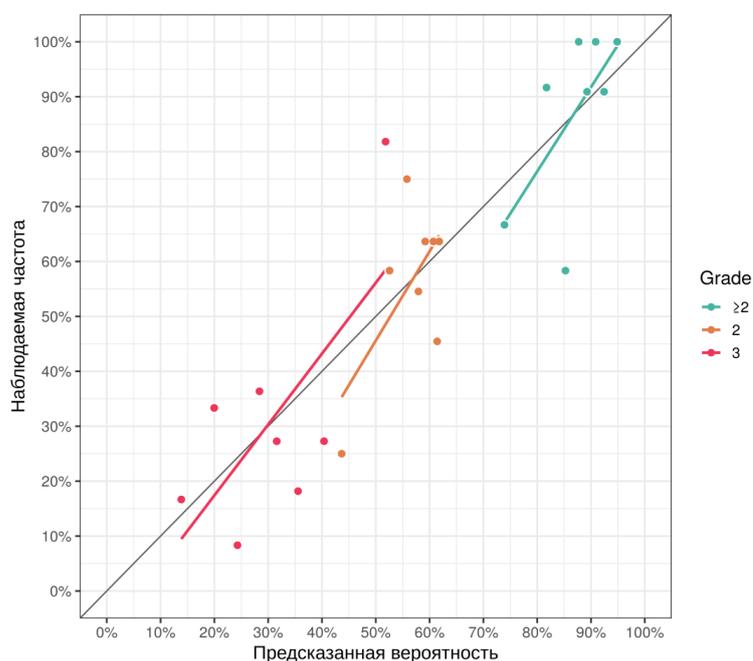
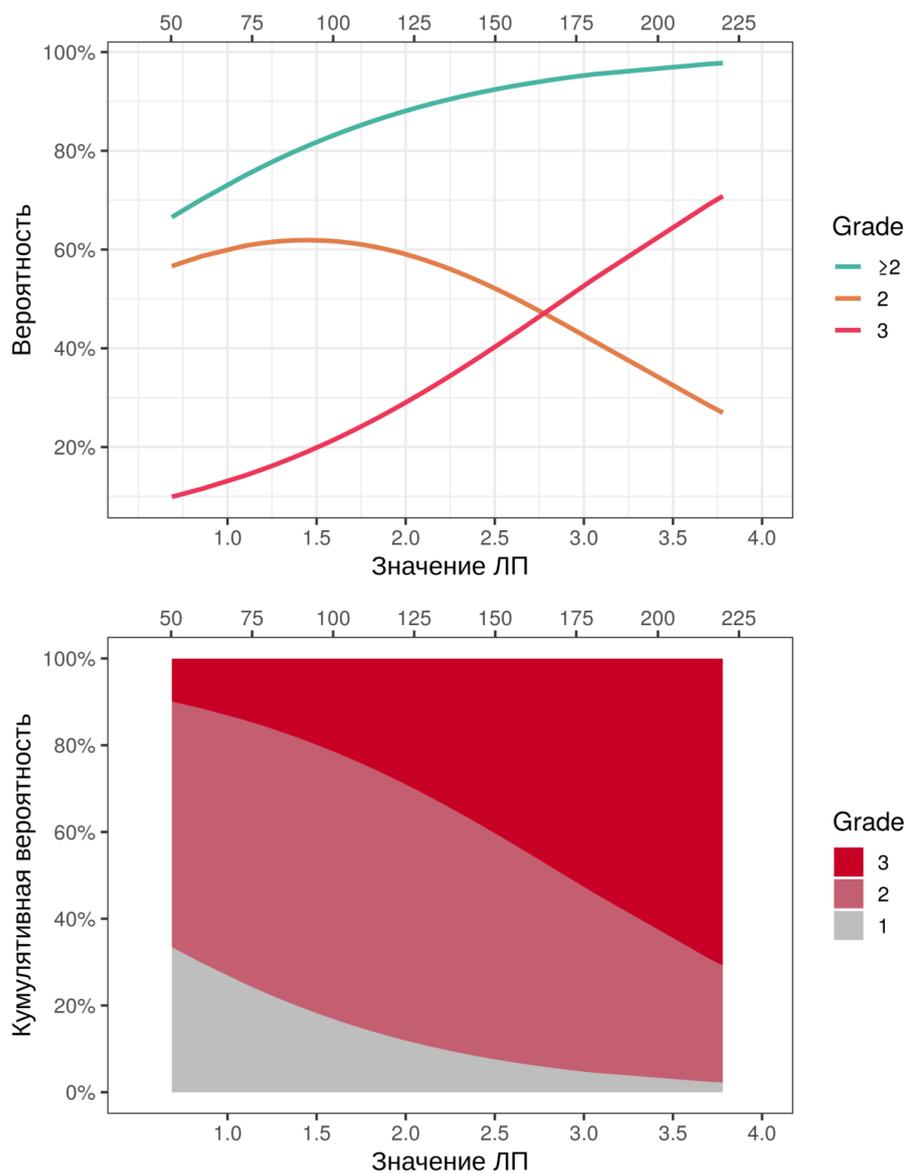


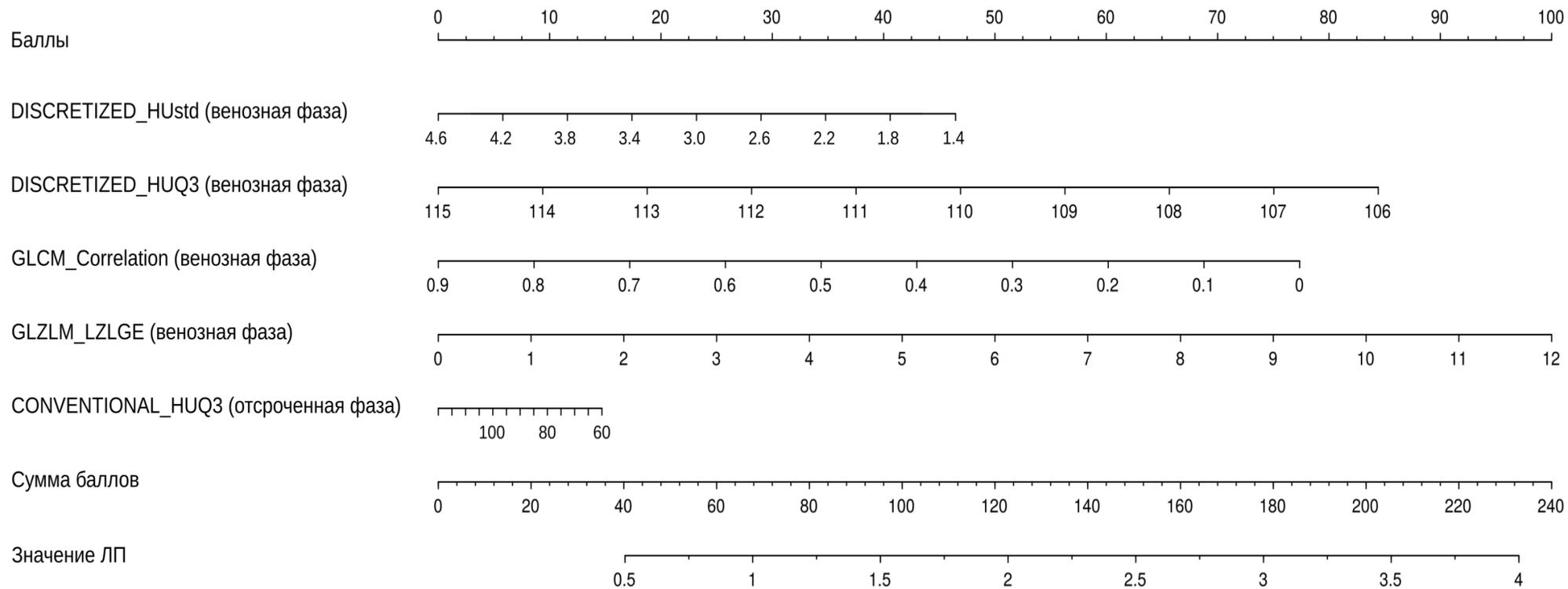
Рисунок 10 - Результаты калибровки предсказаний, полученных на основе модели

Прогностические данные модели (рисунок 11) обладают следующими дискриминативными характеристиками в отношении степени дифференцировки ПАПЖ: AUC для Grade ≥ 2 – 0,75 [95% ДИ: 0,6; 0,89], AUC для Grade 3 – 0,66 [95% ДИ: 0,53; 0,79].



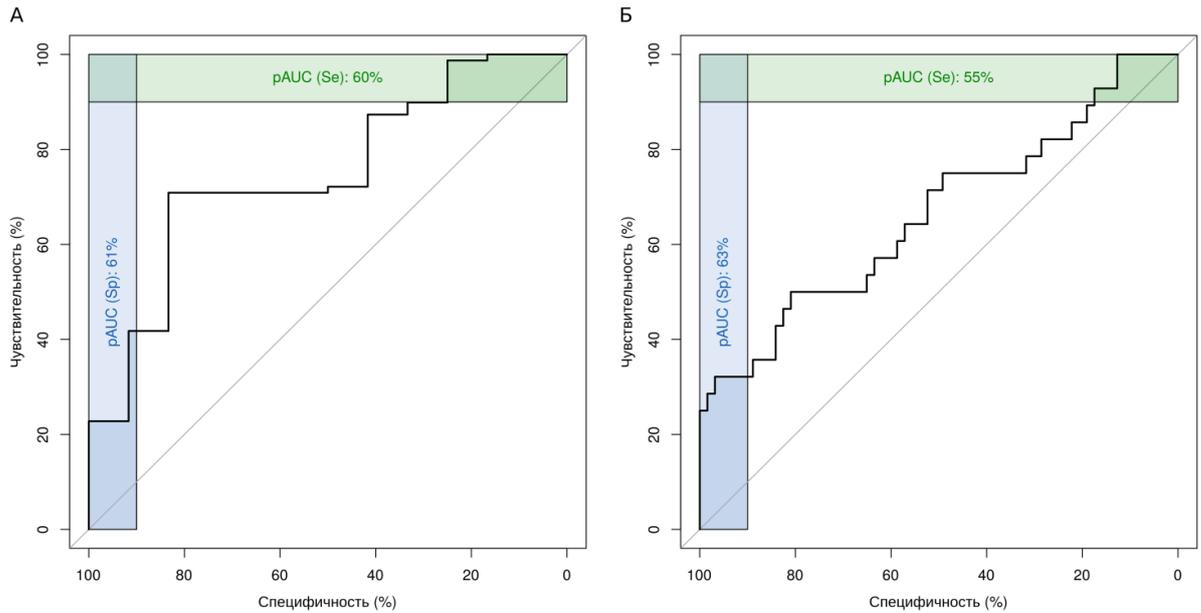
ЛП – линейный предиктор

Рисунок 11 - Вероятности, соответствующие предсказаниям, полученным в регрессионной модели пропорциональных шансов



ЛП – линейный предиктор

Рисунок 12 - Номограмма для оценки вероятности степени дифференцировки ПАПЖ



Синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зеленым – максимальной (>90%) чувствительности

Рисунок 13 - Результаты ROC-анализа оценок вероятности Grade ≥ 2 (А) и Grade 3 (Б), полученные на основе модели

Предоперационное прогнозирование степени дифференцировки опухоли может быть потенциально полезным для хирургов и онкологов при принятии решений о тактике лечения. Нами установлено, что оценка степени дифференцировки ПАПЖ может быть выполнена с высокой диагностической точностью с использованием текстурного анализа КТ-изображений. Используя логистический регрессионный анализ, мы разработали диагностическую модель, основанную на текстурных параметрах КТ-исследования, для предоперационного прогнозирования грейда ПАПЖ.

В мировой литературе несколько исследований описывают использование текстурного анализа КТ-изображений для прогнозирования результатов лечения пациентов [46, 94, 112]. Мы не нашли исследований, посвященных прогнозированию грейда ПАПЖ, в которых выполнялся бы текстурный анализ всех фаз КТ-сканирования. Многие опубликованные исследования анализировали ПАПЖ, выполняя текстурный анализ только венозной фазы. В своем

исследовании мы решили проанализировать все фазы, так как у части больных наилучший контраст между опухолью и паренхимой поджелудочной железы достигается уже в артериальную фазу, а при некоторых образованиях контрастность достаточно низкая как в артериальную фазу, так и в венозную и отсроченные фазы КТ-сканирования. Поэтому мы проанализировали данные всех этапов сканирования.

По данным текстурного анализа получены статистически значимые результаты с использованием данных венозной и отсроченной фаз КТ-исследования. Влияния особенностей протокола сканирования на полученную прогностическую модель не выявлено. Таким образом, наше предположение о том, что использование нескольких фаз сканирования может улучшить диагностическую точность модели подтвердилось, а предположение о том, что протокол сканирования может влиять на результаты текстурного анализа, не подтвердилось.

В опубликованных исследованиях установлено, что грейд ПАПЖ во многом определяется количеством фиброзной стромы в структуре ее паренхимы. Увеличение количества фиброзной стромы в опухоли приводит к снижению ее дифференцировки и, в свою очередь, опухолевой фиброз медленно накапливает контрастное вещество с максимальным усилением в отсроченную фазу КТ-сканирования [64, 73, 75, 93]. Таким образом, чем ниже дифференцировка опухоли, чем больше она содержит фиброзной стромы, тем активнее эта опухоль накапливает контрастное вещество в отсроченную фазу. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, так как в нашу модель был включен параметр отсроченной фазы КТ-сканирования - CONVENTIONAL_HUQ3. Так, С. Cassinotto и соавт. (2017) проанализировали 99 пациентов в своем исследовании и обнаружили, что низкая степень дифференцировки образования была связана с низкими значениями накопления контрастного вещества центральными отделами образования, но не достигли точной гистопатологической классификации ПАПЖ с помощью анализа текстуры [112].

А. Kulkarni и соавт. (2020) провели исследование, в котором была проанализирована 131 резецированная опухоль. По результатам текстурного анализа венозной фазы КТ-исследования эксцесс ассоциировался с грейдом опухоли [70]. В нашем исследовании этот параметр не была включен в прогностическую модель, хоть и был выбран по результатам одномерного анализа в артериальной и венозной фазах сканирования.

В исследовании N. Chang и соавт. (2020) были изучены данные текстурного анализа венозной фазы у 301 пациента с использованием внешней проверки их модели на 100 пациентах из двух других медицинских учреждений [46]. Авторы использовали дихотомическое разделение степеней ПАПЖ, объединяя высоко- и умереннодифференцированные ПАПЖ, сравнивая их с низкодифференцированными опухолями. Модель, полученная в ходе их исследования с помощью SVM (Support Vector Machine), включала 80 текстурных признаков. Обучающая и тестовая модели адекватно предсказывали дифференцировку ПАПЖ с AUC 0,961/0,910 (обучающая/тестовая группа соответственно). Однако оценки внешней проверки были ниже: AUC 0,77. SVM используется для мультиклассовой классификации, которая, на наш взгляд, в случаях ее применения с ПАПЖ теряет акцент на упорядочении исходов [69].

Наше исследование было одноцентровым и поэтому в нем не использовались внешняя валидация. Согласно литературным данным, мы не использовали внутреннюю проверку, так как наш набор данных составлял менее 1000 наблюдений [67]. В нашем исследовании мы не использовали дихотомическое деление грейда ПАПЖ, а использовали данные по всем грейдам в соответствии с критериями дифференциации Всемирной организации здравоохранения [124].

Сходные с нашими результаты были получены в исследовании W. Qiu и соавт. (2019) у 56 пациентов [94]. Их модель включала 18 текстурных параметров из венозной фазы КТ-исследования с точностью 86%, чувствительностью 78% и специфичностью 95% в гистопатологической классификации PDAC.

На наш взгляд, использование моделей с большим количеством предикторов [46, 94] в сочетании с отсутствием специально разработанных калькуляторов затрудняет их использование в рутинной практике врача-рентгенолога.

В исследовании A. Larghi и соавт. (2015) показали, что точность, чувствительность и специфичность предоперационной эндоскопической ультразвуковой тонкоигольной биопсией в определении грейда ПАПЖ составляли 56%, 41% и 78% соответственно [73]. Использование нашей модели позволяет исключить риск осложнений, связанных с биопсией, и повысить прогностическую способность дифференцировки протоковой аденокарциномы, поскольку позволяет избежать субъективной оценки полученных результатов.

S. H. Wang и соавт. (2015) обнаружили, что степень дифференцировки опухолей поджелудочной железы отрицательно коррелировала со степенью накопления КВ опухолью на групповом уровне, но они не могли предсказать степень дифференцировки рака поджелудочной железы на индивидуальном уровне [29]. В нашем исследовании для параметров контрастного усиления (CE, RTE) не выявили статистически значимой связи ($p > 0,1$) с гистологической дифференцировкой ПАПЖ.

Полученные в разных исследованиях текстурные параметры и диагностические модели различаются. На наш взгляд, причинами этого являются различное программное обеспечение, небольшие выборки пациентов, как и в нашем исследовании, и получение текстурных показателей второго порядка, воспроизводимость которых изучена недостаточно [108]. Воспроизводимость текстурного анализа ПАПЖ крайне мало отражена в литературе. R. Yamashita и соавт. (2020) в своем исследовании обнаружили, что воспроизводимость больше зависит от различий при сканировании, чем от сегментации [108]. Зависимость текстурных особенностей КТ-томограмм при разных параметрах сканирования в ПАПЖ вообще не изучалась. В нашем исследовании мы не получили существенных различий в особенностях разработанной модели с учетом данных о разном напряжении на трубке в протоколах сканирования пациентов.

3.2 Текстурный анализ компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы и псевдотуморозного хронического панкреатита

В исследование ретроспективно было отобрано 45 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием стандартного протокола сканирования (напряжение на трубке 120 кВ) и 13 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием стандартного протокола сканирования (напряжение на трубке 120 кВ).

Было проведено патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани образований у 58 пациентов. Во всех случаях был подтвержден диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и хронический панкреатит.

Пациенты были разделены на две группы сравнения: 1-ая группа пациенты с ПАПЖ и 2-я группа – пациенты с ПХП.

Статистически доказанных различий по полу и возрасту, а также локализации образований в поджелудочной железе между группами пациентов выявлено не было (таблица 5).

Всего было проанализировано 58 МСКТ-исследований пациентов на дооперационном этапе.

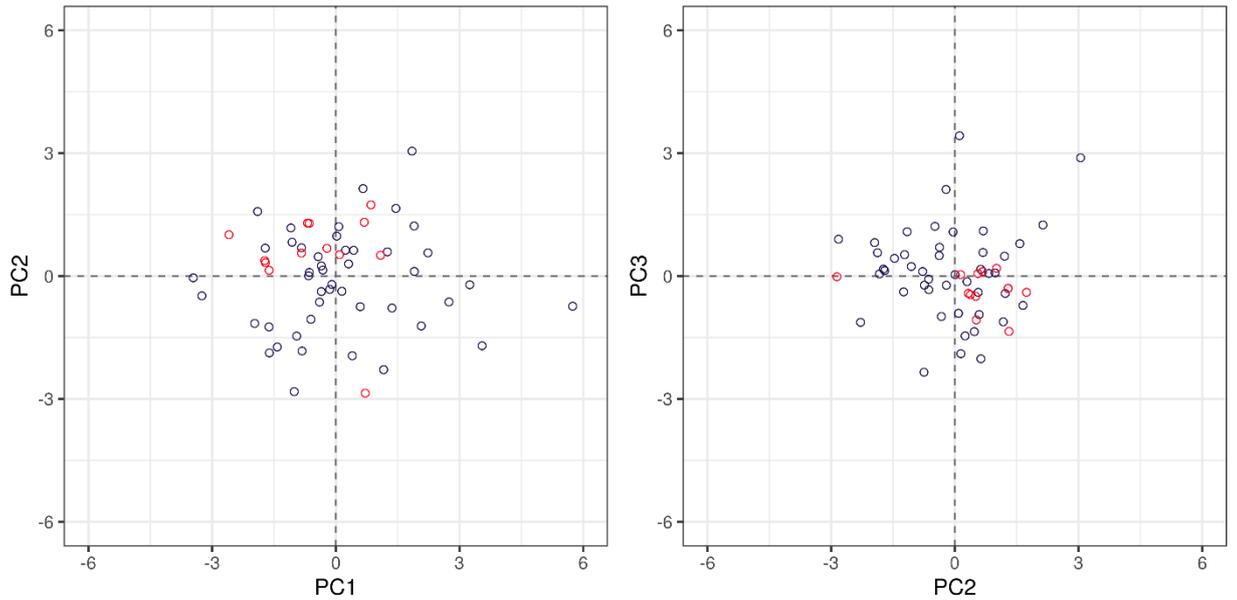
При помощи текстурного анализа было получено 14384 текстурных параметров, а также рассчитаны показатели контрастирования: 1) показатель накопления контрастного вещества образованием в каждую фазу контрастного усиления относительно интактной паренхимы поджелудочной железы (CE); 2) относительный коэффициент контрастного усиления опухоли для каждой контрастной фазы сканирования (RTE).

Таблица 5 - Демографические и клинические характеристики пациентов

Признак	ПАПЖ (n=45)	ПХП (n=13)	p
Пол			
Мужской	28	10	p> 0.05
Женский	17	3	
Возраст			
Годы	61	51.2	p> 0.05
Локализация			
Головка/перешеек	29	13	p> 0.05
Тело	14	0	
Хвост	2	0	

При разведывательном анализе полученных данных мы попытались определить какие группы показателей (текстурные анализы различных фаз сканирования, показатели контрастирования) являются наиболее значимыми для определения грейда. При анализе главных компонент (РС - principal components) текстурных показателей было выявлено разделение групп наблюдений в пространстве трех первых компонент параметров контрастирования и текстурных показателей в нативную и артериальную фазу КТ-сканирования (рисунки 14, 15, 16).

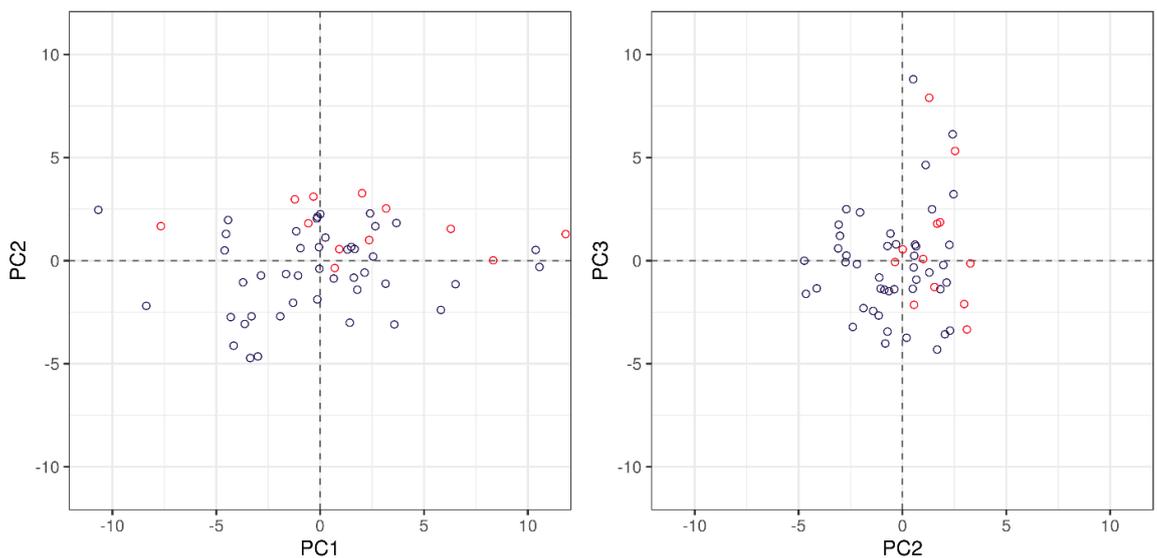
При анализе главных компонент текстурных параметров КТ-исследования в венозную и отсроченную фазы, в пространстве трех первых главных компонент разделения классов не отмечено (рисунки 17 и 18).



PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 14 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 88.9% дисперсии показателей

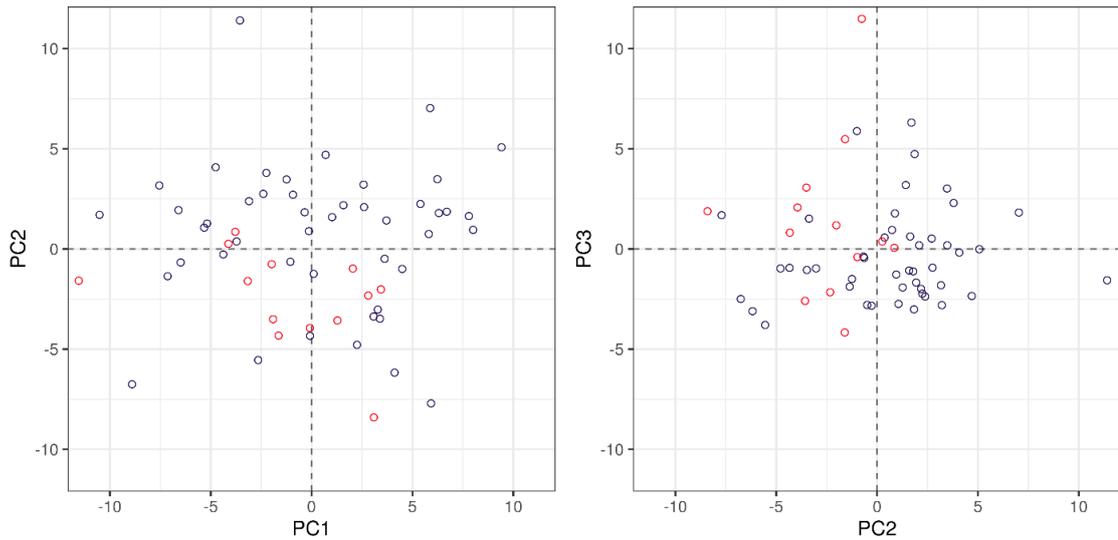
контрастирования



PC - principal component (главные компоненты)

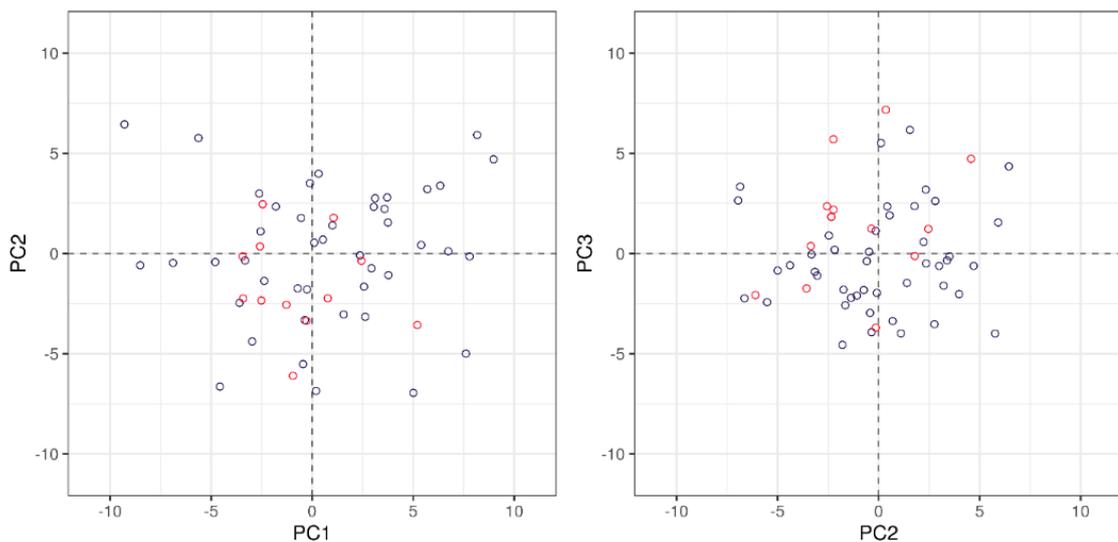
Рисунок 15 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 69.0% дисперсии текстурных показателей в

нативную фазу исследования



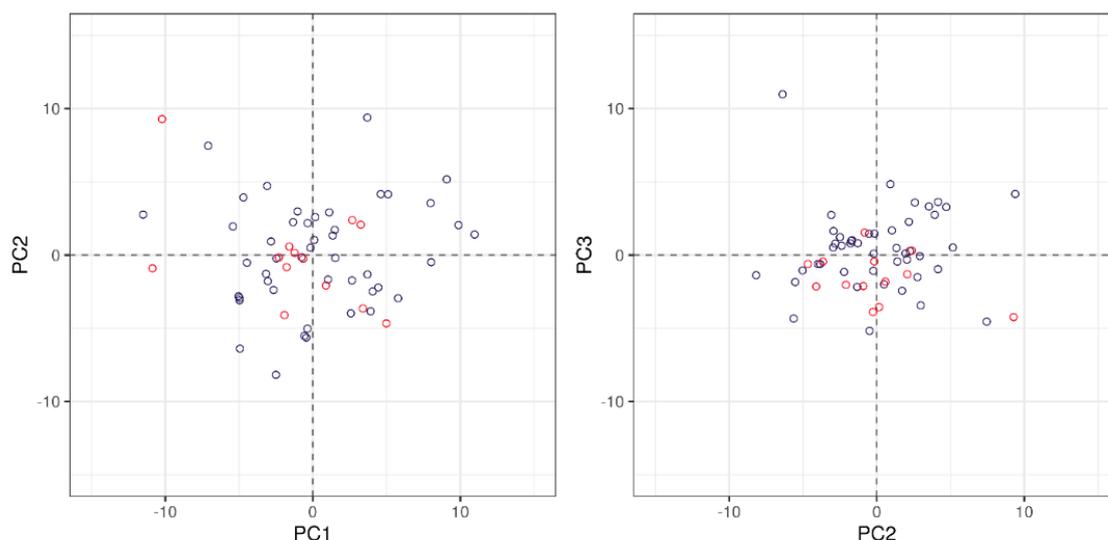
PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 16 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 71.6% дисперсии текстурных показателей в артериальную фазу исследования



PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 17 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 72% дисперсии текстурных показателей в венозную фазу исследования



PC - principal component (главные компоненты)

Рисунок 18 - Распределение наблюдений в пространствах первых трех главных компонент, объясняющих 69.4% дисперсии текстурных показателей в отсроченную фазу исследования

При оценке дискриминативных характеристик групп предикторов путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии переменных, наибольшая дифференцирующая способность была выявлена для текстурных показателей в нативную фазу КТ-исследования (таблица 6, рисунок 19).

Таблица 6 - Результаты исследования групп предикторов с использованием регрессии на главные компоненты, объясняющие более 80% дисперсии

Группа предикторов	Кол-во РС, доля дисперсии	AUC [95% ДИ]
Показатели контрастирования (CE, RTE)	3 РС – 88.9%	0.78 [0.63; 0.93]
Текстурные показатели (нативная фаза КТ)	5 РС – 83.3%	0.90 [0.83; 0.98]
Текстурные показатели (артериальная фаза КТ)	5 РС – 84.1%	0.82 [0.70; 0.93]

Продолжение таблицы 6

Текстурные показатели (венозная фаза КТ)	5 PC – 84.9%	0.75 [0.60; 0.90]
Текстурные показатели (отсроченная фаза КТ)	5 PC – 83.4%	0.76 [0.64; 0.88]
Текстурные показатели (все фазы КТ)	9 PC – 82.4%	0.86 [0.76; 0.96]
Текстурные показатели (все фазы КТ) и показатели контрастирования (CE, RTE)	9 PC – 81.0%	0.86 [0.77; 0.96]

PC - principal component (главные компоненты); CE (contrast enhancement) - показатель накопления контрастного вещества образованием; RTE (relative tumor enhancement) - относительный коэффициент контрастного усиления образования; ДИ – доверительный интервал.

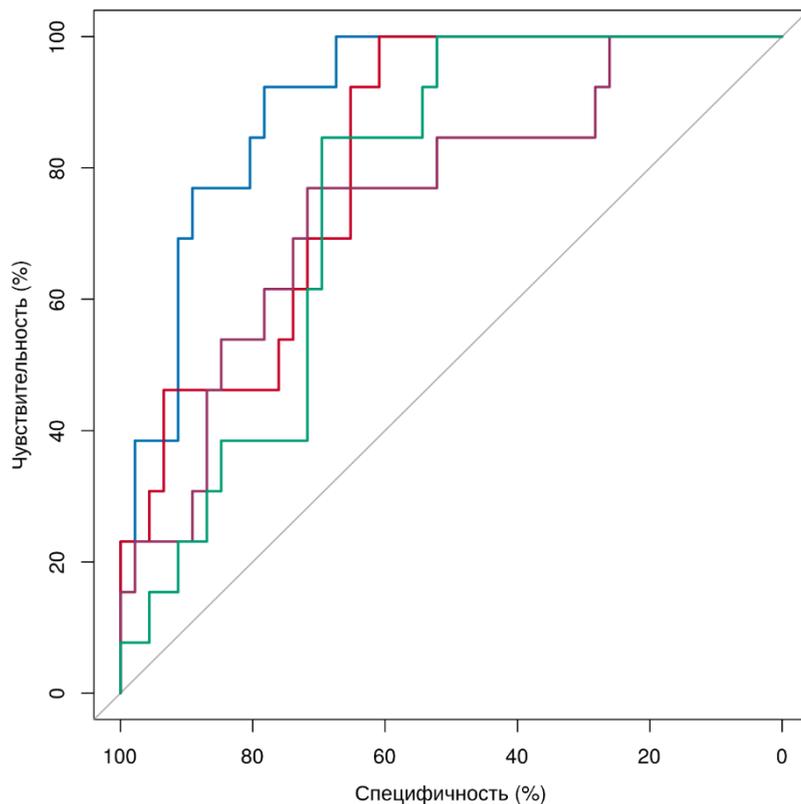


Рисунок 19 - Текстурные показатели в нативную фазу (5 PC – 83.3%, синяя кривая), в артериальную фазу (5 PC – 84.1%, красная кривая), в венозную фазу (5 PC – 84.9%, фиолетовая кривая), в отсроченную фазу (5 PC – 83.4%, зеленая кривая)

Параметры текстурного анализа, полученные из нативной фазы КТ-исследования выраженно коррелируют друг с другом, в связи с чем включение в предиктивную модель исключительно этих данных не может быть оправдано, что подтверждается и значениями фактора инфляции дисперсии >18.39 (variance inflation factor, VIF). Также включение в модель показателей текстурного анализа только одной фазы КТ-сканирования не оправдано в виду высокой коррелирующей способности этих показателей (коэффициент корреляции ρ Спирмена $>0,8$) (рисунок 20).

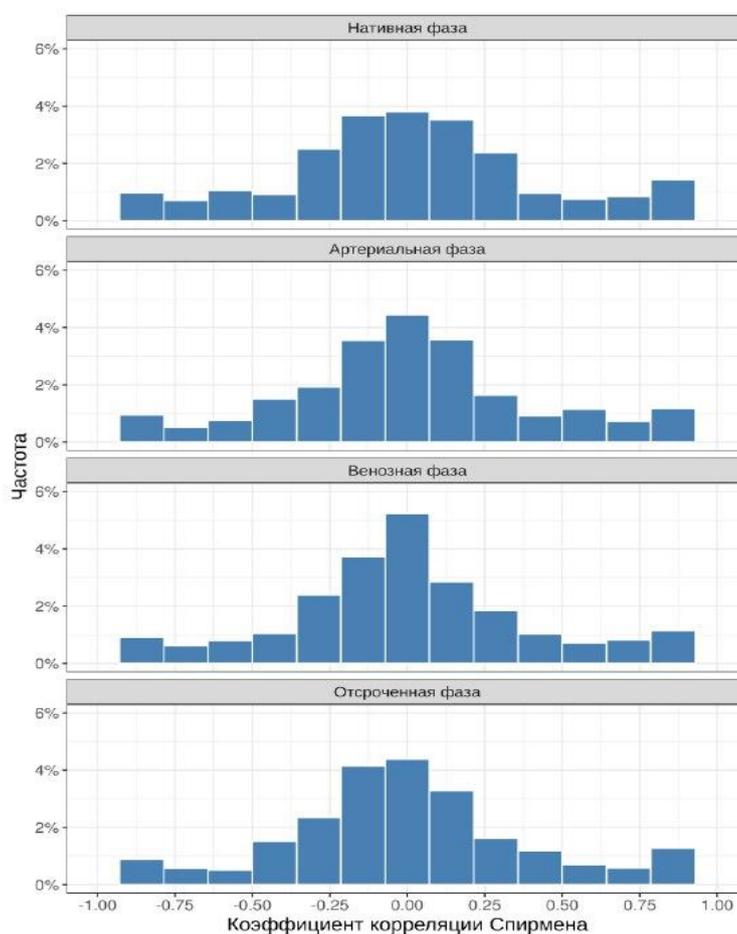


Рисунок 20 – Коэффициент корреляции Спирмена текстурных показателей

При оценке дифференцирующих характеристик групп текстурных показателей и характеристик контрастирования путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80%

дисперсии переменных, наибольшая дискриминативная способность была выявлена при комбинации текстурных показателей с параметрами контрастирования (рисунок 21).

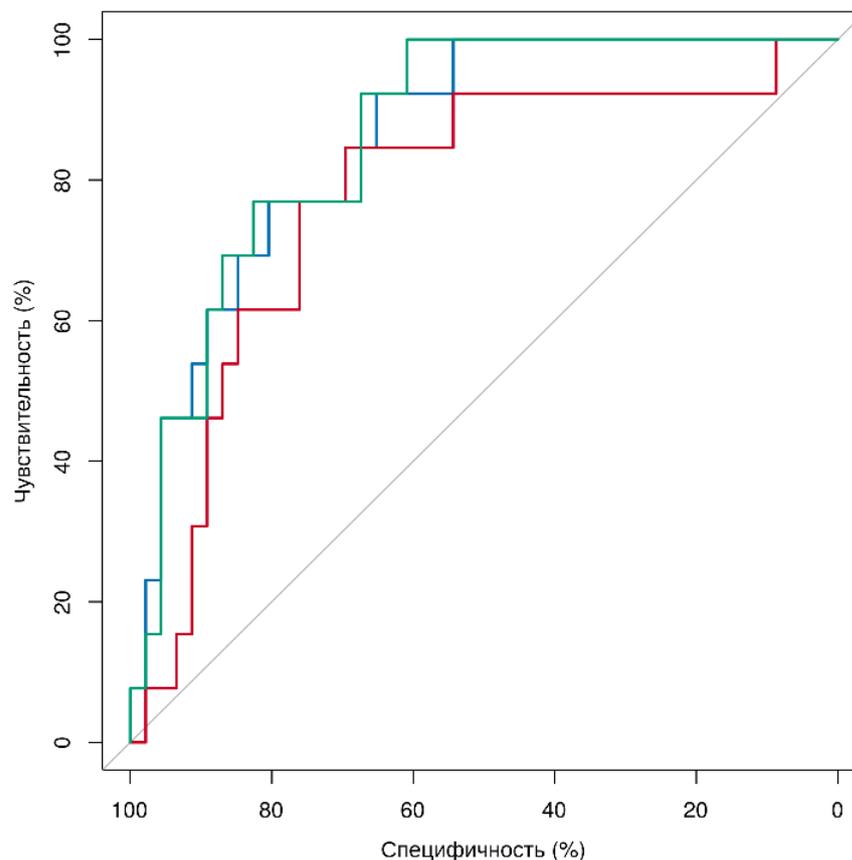


Рисунок 21 - Показатели контрастирования (3 РС – 88.9%, синяя кривая), текстурные показатели всех фаз КТ исследования (9 РС – 82.4%, красная кривая), текстурные показатели и показатели контрастирования (9 РС – 81.0%, зеленая кривая)

С помощью ROC-анализа и однофакторных логистических моделей были отобраны наилучшие текстурные параметры: 14 текстурных показателя для артериальной фазы КТ-исследования; 17 текстурных показателя для венозной фазы КТ-исследования; 4 текстурных показателя для отсроченной фазы КТ-исследования (Приложение, таблица 2).

Отобранные показатели текстурного анализа включались в «лассо»-регрессию совместно с показателями контрастирования. В таблице 7 представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве ковариат текстурных переменных, отобранных с помощью «лассо». Коэффициенты итоговой модели оценивались с помощью метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8.

Таблица 7 - Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии

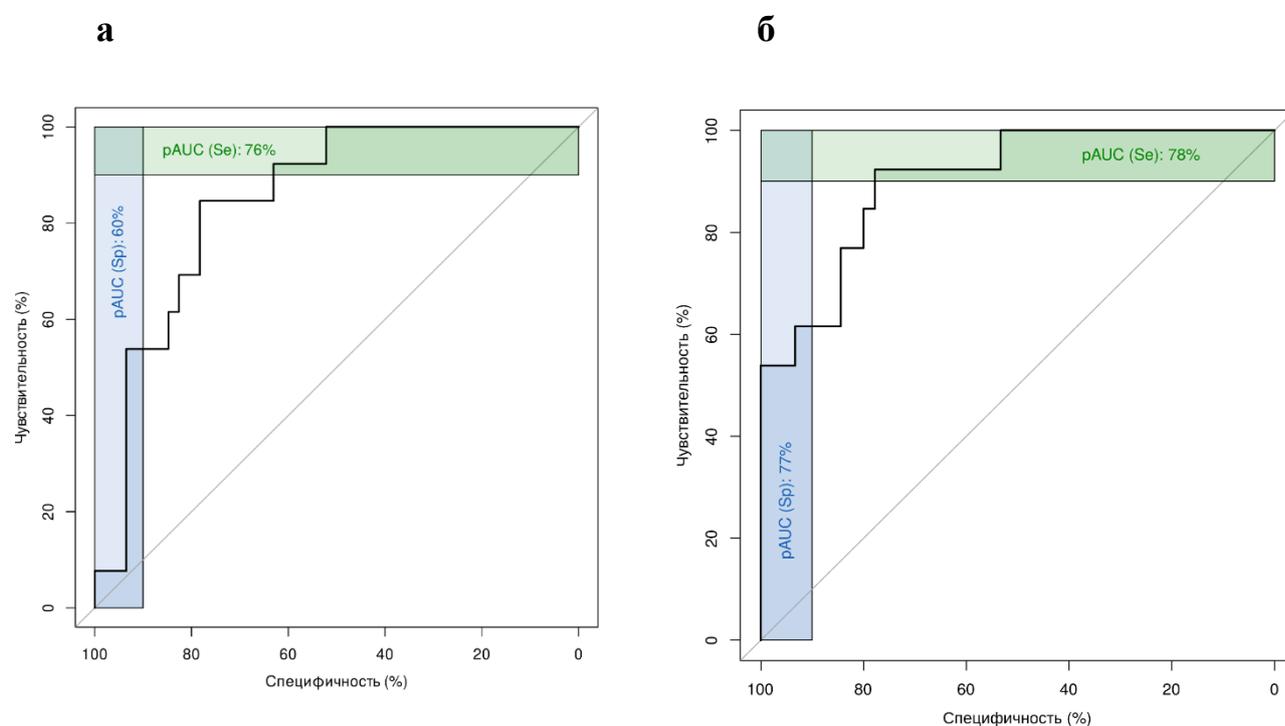
Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	VIF
CONVENTIONAL_HUQ2 (нативная фаза)	0.91 (0.63)	2.48 [0.73, 8.47]	0.1472	1.50
DISCRETIZED_HUQ1 (нативная фаза)	0.54 (0.61)	1.71 [0.52, 5.66]	0.3799	1.43
DISCRETIZED_HUQ1 (артериальная фаза)	0.34 (0.59)	1.40 [0.44, 4.45]	0.5706	1.31
GLRLM_RLNU (артериальная фаза)	0.74 (0.43)	2.09 [0.90, 4.88]	0.0874	1.09
DISCRETIZED_HUSkewness (венозная фаза)	-0.27 (0.34)	0.77 [0.39, 1.51]	0.4407	1.12
RTE (отсроченная фаза)	-0.42 (0.40)	0.66 [0.30, 1.45]	0.2983	1.02

SE (standard error) – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал; VIF (variance inflation factor) - коэффициент инфляции отклонения.

Наиболее точными предикторами среди текстурных показателей оказались: для нативной фазы КТ-исследования - CONVENTIONAL HUQ2, DISCRETIZED

HUQ1; для артериальной фазы - DISCRETIZED HUQ1 и GLRLM RLNU; для венозной фазы - DISCRETIZED Skewness. Среди параметров контрастирования наиболее точным показателем оказалось RTE для отсроченной фазы КТ-исследования.

Полученная диагностическая модель характеризовалась значительными объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0.52) и дискриминативными (AUC = 0.90 [95% ДИ: 0.81; 0.99] [95% ДИ: 79.8-96.3]) характеристиками. Модель, основанная только на показателях контрастирования, отмечалась меньшими значениями площадью под кривой (AUC = 0.85) (рисунок 22).



а – только показатели контрастирования;

б – показатели контрастирования и текстурные характеристики.

Синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зеленым – максимальной (>90%) чувствительности.

Рисунок 22 - Результаты ROC-анализа оценок вероятности ПХП, полученные на основе моделей

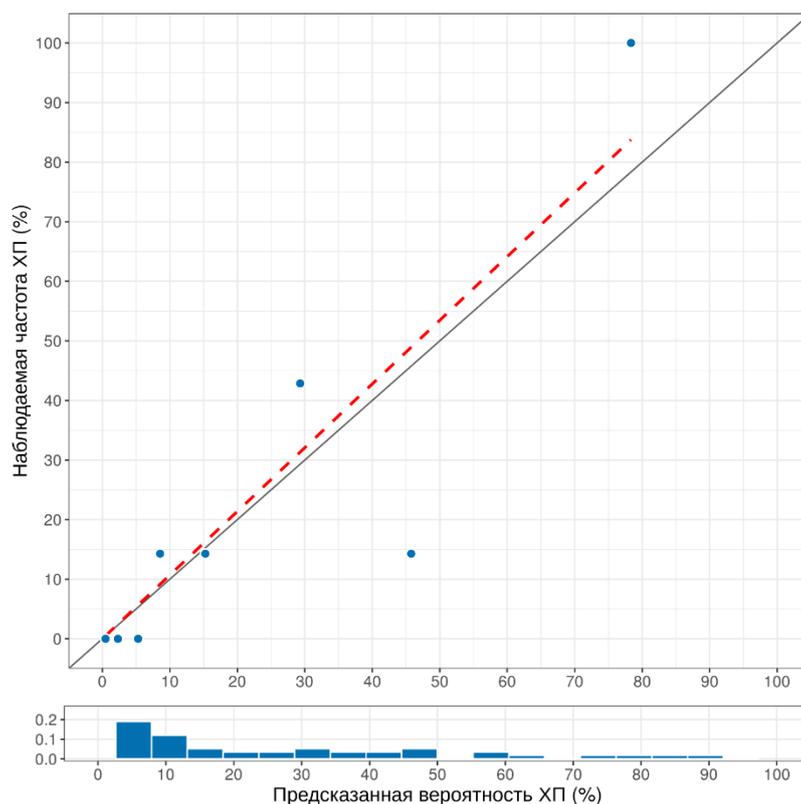
Полученная нами предиктивная модель обладает высокой точностью (81%), чувствительностью (92.3%) и специфичностью (77.8%) в дифференциальной диагностике ПХП и ПАПЖ, что согласуется с оценками диагностических характеристик, представленных в таблице 8 и рисунке 22.

Таблица 8- Диагностические характеристики, полученной модели для оценок вероятности ПХП при разных пороговых (cut-off) значениях

Характеристика %	>10%	>19%*	>50%	>75%	>90%
Точность	67.2 [53.7; 79.0]	81.0 [68.6; 90.1]	87.9 [76.7; 95.0]	86.2 [74.6; 93.9]	79.3 [66.6; 88.8]
Чувствительность	92.3 [64.0; 99.8]	92.3 [64.0; 99.8]	53.8 [25.1; 80.8]	38.5 [13.9; 68.4]	7.7 [0.2; 36.0]
Специфичность	60.0 [44.3; 74.3]	77.8 [62.9; 88.8]	97.8 [88.2; 99.9]	100 [92.1; 100]	100 [92.1; 100]
Отрицательная прогностическая ценность	96.4 [81.7; 99.9]	97.2 [85.5; 99.9]	88.0 [75.7; 95.5]	84.9 [72.4; 93.3]	78.9 [66.1; 88.6]
Положительная прогностическая ценность	40.0 [22.7; 59.4]	54.5 [32.2; 75.6]	87.5 [47.3; 99.7]	100 [47.8; 100]	100 [2.5; 100]

* – пороговое значение, соответствующее максимальному значению статистики Юдена (Youden's index)

При анализе калибровки предсказаний модели коэффициент корреляции Соммерса D_{xy} составил 0.81, скорректированный коэффициент D_{xy} – 0.71 (рисунок 23).

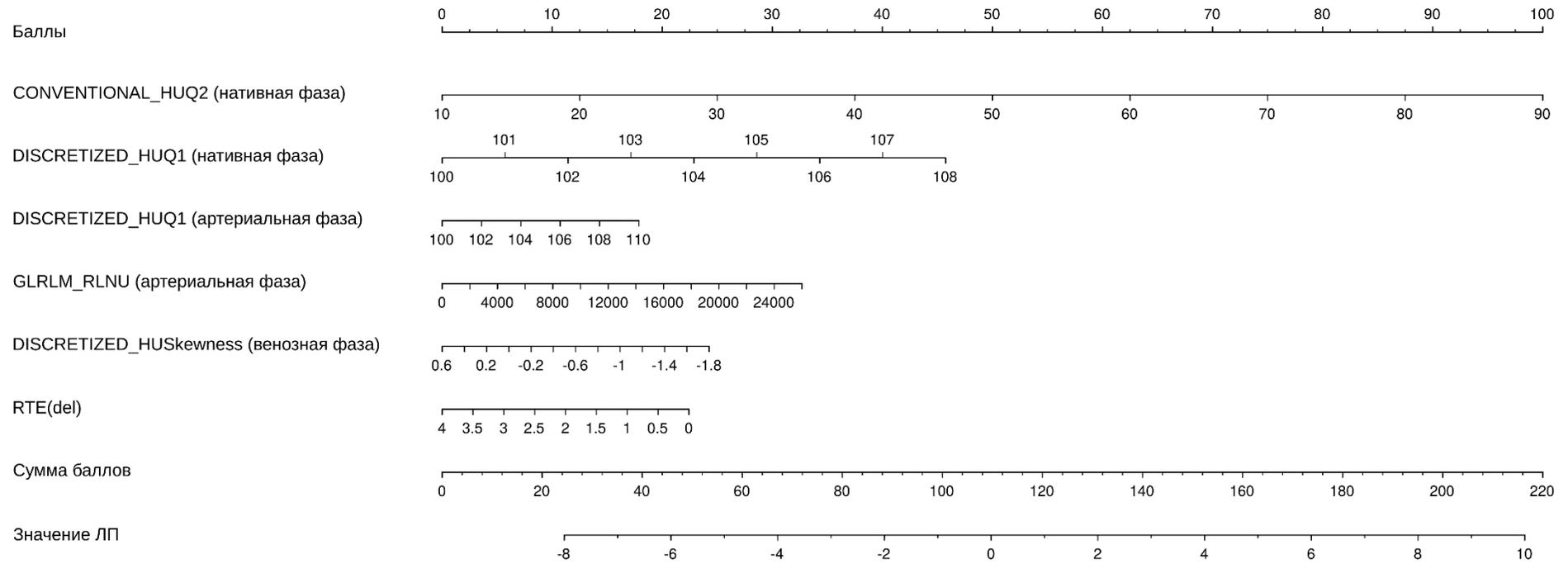


ХП – хронический панкреатит

Рисунок 23 - Результаты калибровки предсказаний, полученных на основе модели

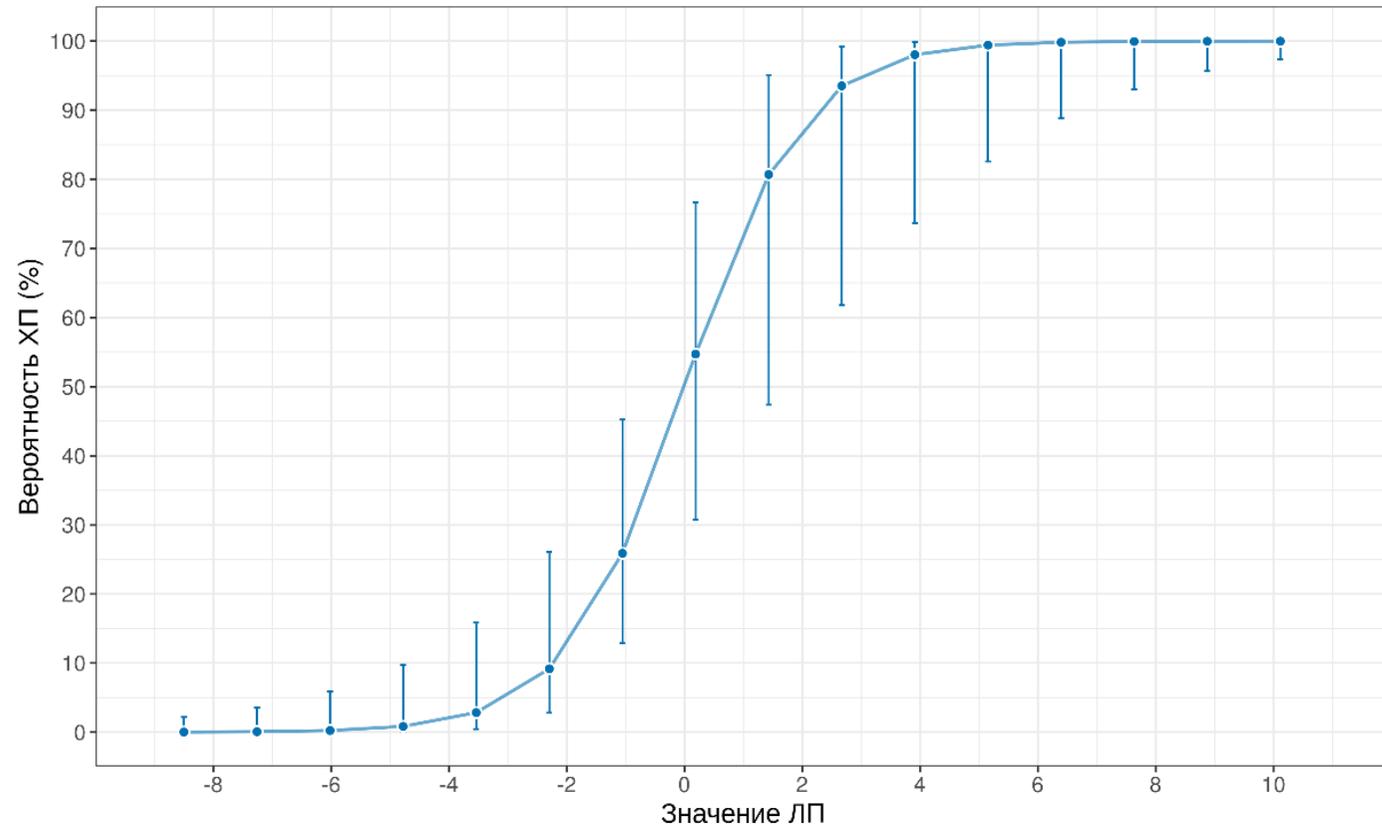
На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 24).

В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 25, можно рассчитать вероятность ПХП. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>



ЛП-линейный предиктор; RTE (del) (relative tumor enhancement delay) - относительный коэффициент контрастного усиления образования для отсроченной фазы КТ.

Рисунок 24 - Номограмма для оценки вероятности XII



Точки соответствуют оценкам вероятности ПХП в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. ЛП-линейный предиктор

Рисунок 25 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели

В результате исследования мы выявили статистически значимо различающиеся текстурные показатели и характеристики контрастирования в дифференциальной диагностике ПАПЖ и ПХП. На основании этих данных мы построили диагностическую модель для дифференциальной диагностики ПХП. Она значительно превосходит модель, в которой использовали только характеристики контрастирования [63]. В отличие от других представленных моделей, опубликованных в мировой литературе, наша модель впервые включает данные отсроченной фазы КТ-сканирования, а также помимо текстурных показателей, учитывает характеристики контрастирования. В ранее опубликованных работах использовались данные, извлеченные только из нативной фазы КТ-сканирования или данные текстурного анализа и параметров контрастирования в артериальную и венозную фазы КТ-сканирования [51, 63].

Для отбора в нашу диагностическую модель среди КТ-характеристик мы использовали только параметры контрастирования образований, так как по данным мировой литературы блок главного панкреатического протока на уровне образования, периваскулярная инфильтрация, деформация сосудов могут развиваться вторично по отношению к псевдотуморозному хроническому панкреатиту и другим воспалительным процессам [63, 76]. Мы не включали в оценку «кистозную дегенерацию», «обызвествление образования», признак «проникновение протока» и «атрофию поджелудочной железы» [58], так как, по нашему мнению, эти характеристики в некоторых клинических случаях являются достаточно субъективными при анализе разными рентгенологами, поэтому в нашей работе они являлись критериями исключения. Отмеченный в предыдущих работах показатель объема опухоли статистически значимо различался (Приложение, таблица 2) в нашем исследовании, тем не менее он не был отобран с помощью «лассо»-регрессии.

Совместное использование характеристик контрастирования в сочетании с текстурными показателями позволило нам достигнуть статистически значимых показателей качества предиктивной модели. Мы оценивали текстурные показатели для всех фаз контрастирования, включая нативную и отсроченную, в

отличие от других работ. Нами установлено, что данные нативной фазы сканирования обладают наибольшей информативностью в предоперационной дифференциации ПАПЖ и ПХП, но эти показатели в то же время обладали высокой коллинеарностью (параметры имеют высокое влияние друг на друга при совместном использовании в модели, что делает последнюю выражено неустойчивой в использовании с разными данными, что влечет за собой ложные результаты), что не позволяет использовать данные только этой фазы для решения поставленной нами задачи (рисунок 20). В работе S. Ren и соавт. (2020) опубликованы иные результаты для бесконтрастных КТ-изображений [51]. Составленная ими модель включала в себя 4 текстурных параметра с чувствительностью 92,2%, специфичностью 93.3% и AUC 0,98. При анализе перекрестной проверки данная модель показала меньшие цифры чувствительности (82.6%), специфичности (80,8%) и точности (82,1%). В исследовании тех же авторов [63], где оценивались данные только артериальной и венозной фазы исследования, показатели чувствительности, специфичности и AUC были сопоставимы с бесконтрастной фазой (артериальная фаза: 96%, 83% и 0.96; венозная фаза: 77%, 94% и 0.93 соответственно).

Мы не выявили статистически значимых показателей текстурного анализа для отсроченной фазы КТ-сканирования в нашем исследовании, однако выявили параметры для артериальной и венозной фазы, которые были включены в предиктивную диагностическую модель. Среди параметров контрастного усиления, в отличие от других работ, отсроченная фаза контрастирования оказалась наиболее статистически значимой, поэтому была включена в модель [58]. Примечательно, что в нашем исследовании именно параметр RTE в отсроченную фазу КТ-сканирования был статистически значимым, так как его использование предпочтительнее, по нашему мнению, чем SE, так как он меньше зависит от методологии выполнения контрастного усиления.

В отличие от других исследований [51], в нашем исследовании, так же как и в работе S. Ren и соавт. (2019) [63] не было выявлено статистически значимых различий в текстурных параметрах первого порядка, таких, например, как

куртозис. В нашем исследовании в результате статистической обработки данных были отобраны текстурные показатели второго порядка CONVENTIONAL HUQ2, DISCRETIZED HUQ1 и DISCRETIZED HUQ1, отображающие средние значения плотностей набора данных. GLRLM RLNU (The grey-level run length matrix Run Length Non-Uniformity) отражает неоднородность по уровню серого для серии сканирования, а также DISCRETIZED Skewness для венозной фазы КТ-исследования, определяющий асимметрию распределения уровней серого.

Наши результаты по дискриминативным характеристикам полученной модели сопоставимы с уже опубликованными данными. S. Ren и соавт. (2020) на основании данных только нативной фазы сканирования получили $AUC = 0,98$ [51], но они не учитывали КТ-характеристики опухолей. В другом своем исследовании при многофакторном логистическом регрессионном анализе, основанном на данных текстурного анализа артериальной и венозной фаз КТ исследования, а также различные КТ-признаки (отношения плотности образования, признак «проникновение протока») были получены статистически значимые результаты как по отдельным предикторам, так и при комбинированной модели ($AUC > 0,8$) [63]. Признак «проникновение протока» на наш взгляд, при оценке двумя рентгенологами, тем более с разным уровнем стажа в абдоминальной визуализации является субъективным, а показатель отношения плотности образования к плотности нормальной паренхимы поджелудочной железы зависит от техники выполнения контрастного усиления.

Одним из основных ограничений работ, опубликованных в мировой литературе, и нашего исследования является относительно небольшая выборка пациентов с ПХП. Это связано с тем, что ПХП – это особый тип панкреатита, на долю которого приходится лишь 10-30% хронических панкреатитов [58]. Чтобы удовлетворить строгим требованиям включения, гарантировать точность анализа текстуры и обеспечить высокую согласованность параметров сканирующего оборудования данные КТ некоторых наших пациентов были исключены из исследования. Ретроспективный характер набора данных является вторым ограничением нашего исследования, что может приводить к систематическим

ошибкам. В-третьих, наше исследование включает данные, полученные из одного учреждения. Четвертым ограничением является то, что в дальнейшем была выполнена только кросс-валидация полученных данных.

3.3 Применение текстурного анализа в предоперационном прогнозировании результатов неоадьювантного лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: оценка степени регрессии опухоли и вращение в стенку магистральных сосудов

В исследование ретроспективно было отобрано 35 пациентов, прошедших неоадьювантную химиотерапию. Всем пациентам было выполнено КТ исследование органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до начала химиотерапии и КТ-исследование после окончания лечения, но не более чем за 1 месяц до оперативного вмешательства. Таким образом было проанализировано 70 КТ-исследований у 35 пациентов с ПАПЖ на фоне системного лечения. Был выполнен текстурный анализ венозной фазы КТ-сканирования. При помощи текстурного анализа было получено 7280 текстурных параметров до и после НХТ, а также рассчитаны показатели контрастирования до и после НХТ: 1) показатель накопления контрастного вещества образованием в каждую фазу сканирования относительно интактной паренхимы поджелудочной железы (CE); 2) относительный коэффициент контрастного усиления опухоли для каждой контрастной фазы сканирования (RTE). Дополнительно было рассчитано изменение (Δ) показателей контрастирования и текстурных параметров во времени (до и после неоадьювантного лечения).

Было проведено патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани образований у 35 пациентов. Во всех случаях был подтвержден диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

По результатам патоморфологического исследования пациенты были разделены на группы сравнений. В зависимости от степени регрессии опухоли, которая оценивалась по шкале Ryan [43], пациенты были разделены на две

группы: 1 группа (8 пациентов) - выраженный ответ (0 + 1 по шкале Ryan) и 2-я группа (27 пациентов) - частичный ответ (2 + 3 по шкале Ryan). Также пациенты были разделены на две группы сравнения в зависимости от наличия вращающегося в стенку магистральных сосудов по данным патоморфологического исследования: 1-ая группа с вращением в стенку брыжеечных сосудов – 19 пациентов и 2-ая группа без вращающегося в стенку брыжеечных сосудов - 16 пациентов.

Статистически доказанных различий по полу и возрасту между группами пациентов выявлено не было ($p > 0.05$).

Субъективная оценка степени регрессии ПАПЖ (TRS – tumor regression score) на фоне НХТ между двумя рентгенологами с различным стажем в абдоминальной визуализации характеризовалась существенной согласованностью – к-статистика Коэна составила 0,62 ($p = 0,00007$), а вот оценка вращающегося в стенку магистральных сосудов на фоне НХТ низкой согласованностью – к-статистика Коэна составила 0,18 ($p = 0,269$). Это говорит о том, что два рентгенолога сходятся во мнении в оценке степени регрессии опухоли, но их мнение в оценке вращающегося ПАПЖ в стенку сосудов выражено отличается. При сравнении результатов субъективной оценки двух рентгенологов с данными патоморфологического исследования было выявлено низкая прогностическая точность, чувствительность и специфичность субъективной оценки рентгенологов в поставленных задачах. В таблице 9 представлены результаты оценки диагностических характеристик рентгенологов.

Таблица 9 - Результаты субъективной оценки диагностических характеристик опухоли рентгенологами

Характеристика	Рентгенолог	Точность	Чувствительность	Специфичность
TRS	Рентгенолог 1	57,1 [39,4; 73,7]	20,0 [4,3; 48,1]	85,0 [62,1; 96,8]
	Рентгенолог 2	54,3 [36,6; 71,2]	6,7 [0,2; 31,9]	90,0 [68,3; 98,8]

Продолжение таблицы 9

Врастание в стенку сосудов	Рентгенолог 1	42,9 [26,3; 60,6]	52,6 [28,9; 75,6]	31,2 [11,0; 58,7]
	Рентгенолог 2	51,4 [34,0; 68,6]	73,7 [48,8; 90,9]	25,0 [7,3; 52,4]

TRS (tumor regression score) – степень регрессии опухоли

По итогам отбора текстурных параметров на основе однофакторных логистических моделей, были отобраны только показатели разницы текстурных параметров ($p < 0,1$).

В приложении в таблице 3 представлены результаты оценки ассоциации разницы текстурных параметров до и после НХТ с TRS с помощью однофакторных логистических моделей. Было отобрано 12 текстурных показателей.

В таблице 10 представлены результаты оценки ассоциации разницы показателей контрастирования с TRS с помощью однофакторных логистических моделей. По итогам отбора разницы показателей контрастирования на основе однофакторных логистических моделей ($p < 0,1$) не было отобрано никаких параметров (см. таблица 13). Таким образом оценка регрессии опухоли на фоне НХТ на основании показателей контрастирования не дает статистически значимых результатов.

Таблица 10 - Результаты оценки ассоциации разницы показателей контрастирования с наличием TRS

Показатель контрастирования	AUC	ОШ [95% ДИ]	P	P_{adj}
CE (венозная фаза КТ)	68.5 [46.5-90.5]	0.10 [0.00-1.59]	0.1060	0.3000

Продолжение таблицы 10

CE (отсроченная фаза КТ)	55.6 [29.5-81.6]	0.32 [0.01-6.50]	0.4740	0.6319
RTE (венозная фаза КТ)	71.3 [46.6-96.0]	1.08	0.1500	0.3000
RTE (отсроченная фаза КТ)	51.4 [23.7-79.1]	1.12 [0.36-3.03]	0.8219	0.8219

CE (contrast enhancement) - показатель накопления контрастного вещества образованием; RTE (relative tumor enhancement) - относительный коэффициент контрастного усиления образования; ОШ – отношение шансов; ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный.

Отобранные 12 текстурных показателя (Приложение, таблица 3) включались в «лассо»-регрессию. В таблице 11 представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве ковариат переменных, отобранных с помощью «лассо». Коэффициенты итоговой модели оценивались с помощью метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8.

Таблица 11 - Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	IF
Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis	0.94 (0.61)	2.55 [0.76, 8.50]	0.1278	1.07
Δ DISCRETIZED_HUmean	-1.03 (1.31)	0.36 [0.03, 4.63]	0.4313	2.44
Δ DISCRETIZED_HUQ2	-1.33 (1.25)	0.26 [0.02, 3.05]	0.2864	2.47

Продолжение таблицы 11

Δ DISCRETIZED_HUSkewness	-0.23 (0.14)	0.80 [0.61, 1.05]	0.1084	1.18
Δ GLZLM_ZLNU	0.001 (0.001)	1.001 [0.999, 1.003]	0.1739	1.17

OШ – отношение шансов; OШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный; VIF (variance inflation factor) - коэффициент инфляции отклонения; SE (standard error) – стандартная ошибка.

Наиболее точными предикторами среди текстурных параметров оказались показатели разницы значений до и после лечения: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU.

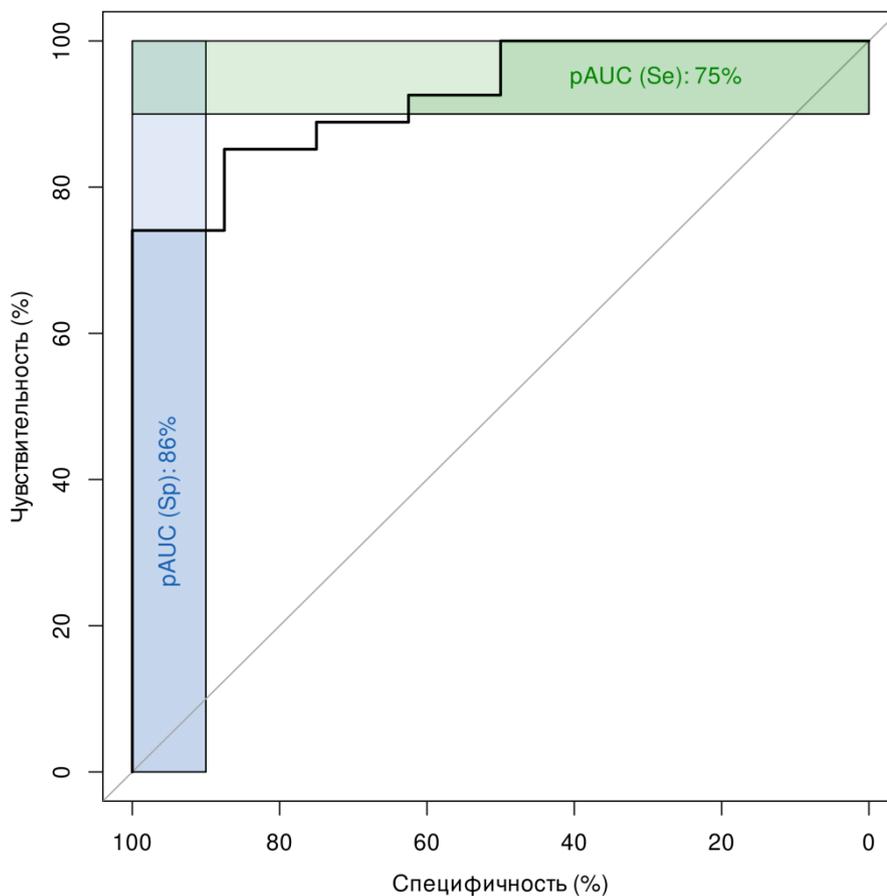
Полученная нами диагностическая модель характеризовалась значительными объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0,55) и дискриминативными (AUC = 0,93 [0,84; 1]) характеристиками.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 27).

В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 28, можно рассчитать вероятность регрессии опухоли на фоне НХТ. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>.

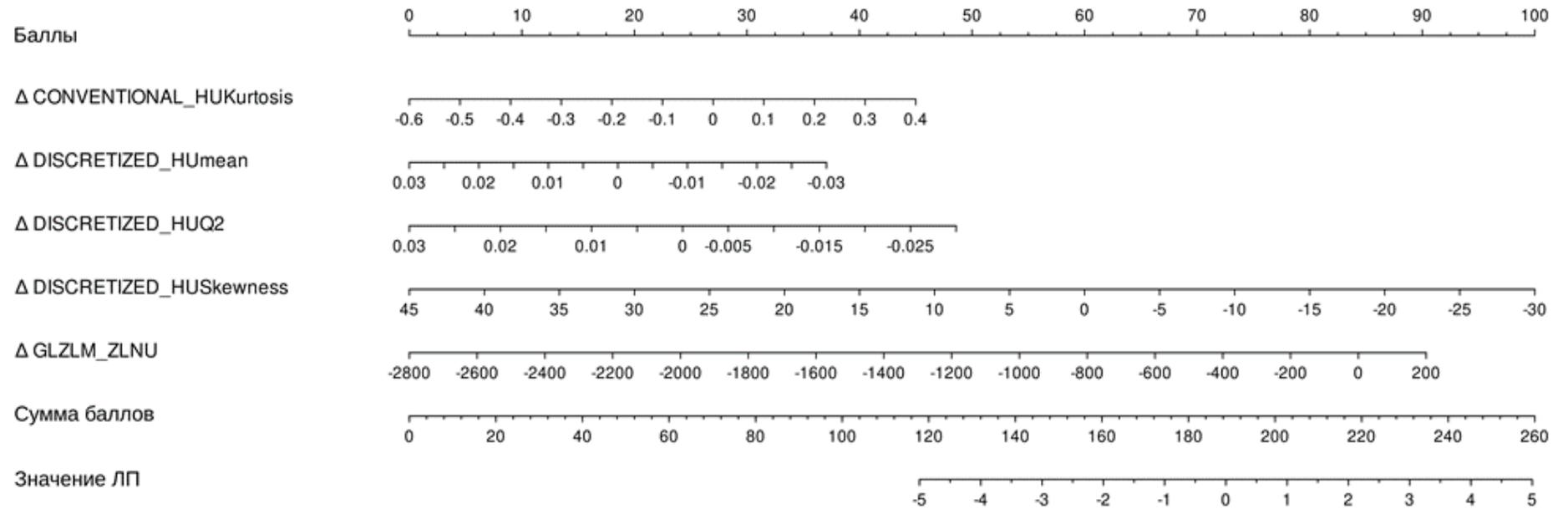
На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для оценки вероятности TRS 2-3 (рисунки 27, 28). Анализ калибровки предсказаний модели представлен на рисунке 29 (коэффициент корреляции Соммерса D_{xy} составил 0,85, скорректированный коэффициент D_{xy} – 0,71).

Полученная нами предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами (таблица 11) обладает высокой точностью (80% в сравнении с 57.1% и 54.3%), чувствительностью (74.1% в сравнении с 20% и 6.7%) и специфичностью (100% в сравнении с 85% и 90%) в предоперационном прогнозировании степени регрессии опухоли на фоне НХТ, что согласуется с оценками диагностических характеристик, представленных в таблице 12 и рисунке 26.



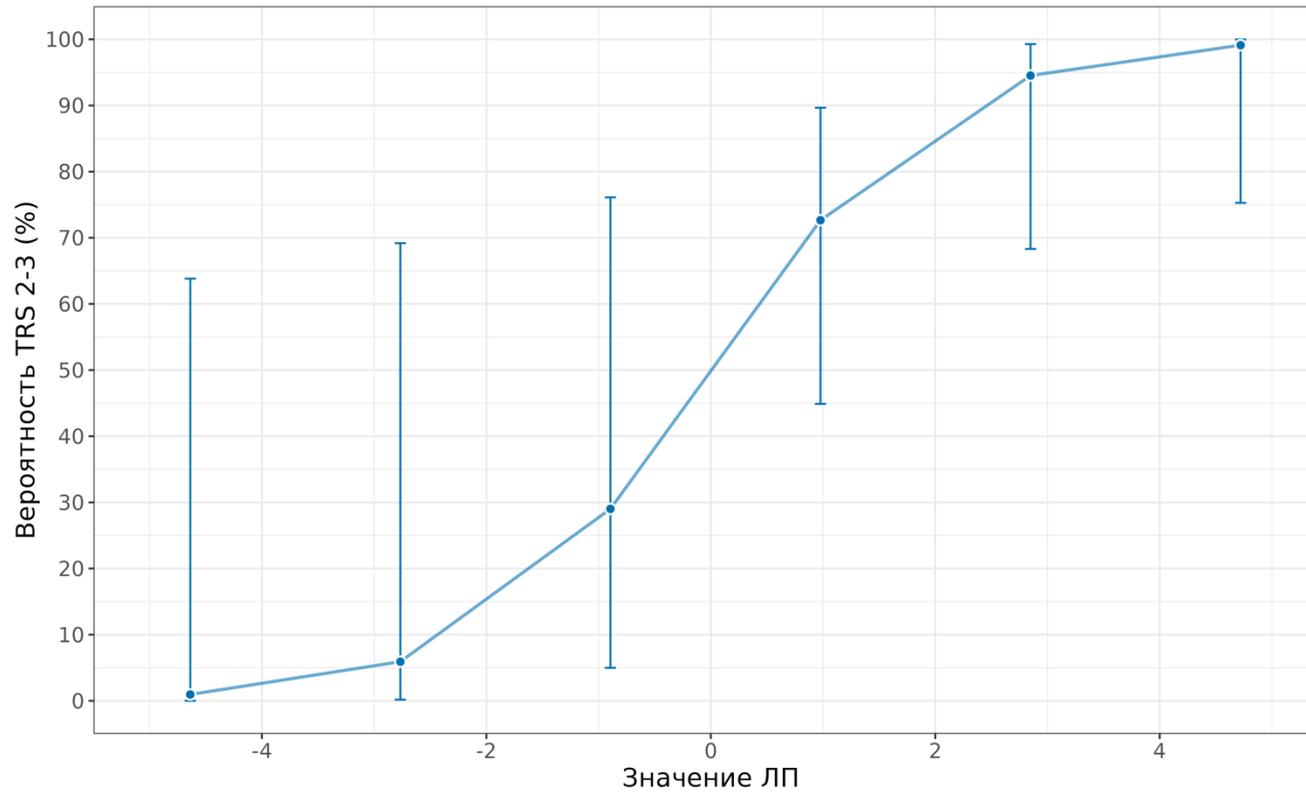
Синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зеленым – максимальной (>90%) чувствительности

Рисунок 26 - Результаты ROC-анализа оценок вероятности TRS, полученные на основе модели



ЛП- линейный предиктор; TRS (tumor regression score) – степень регрессии опухоли

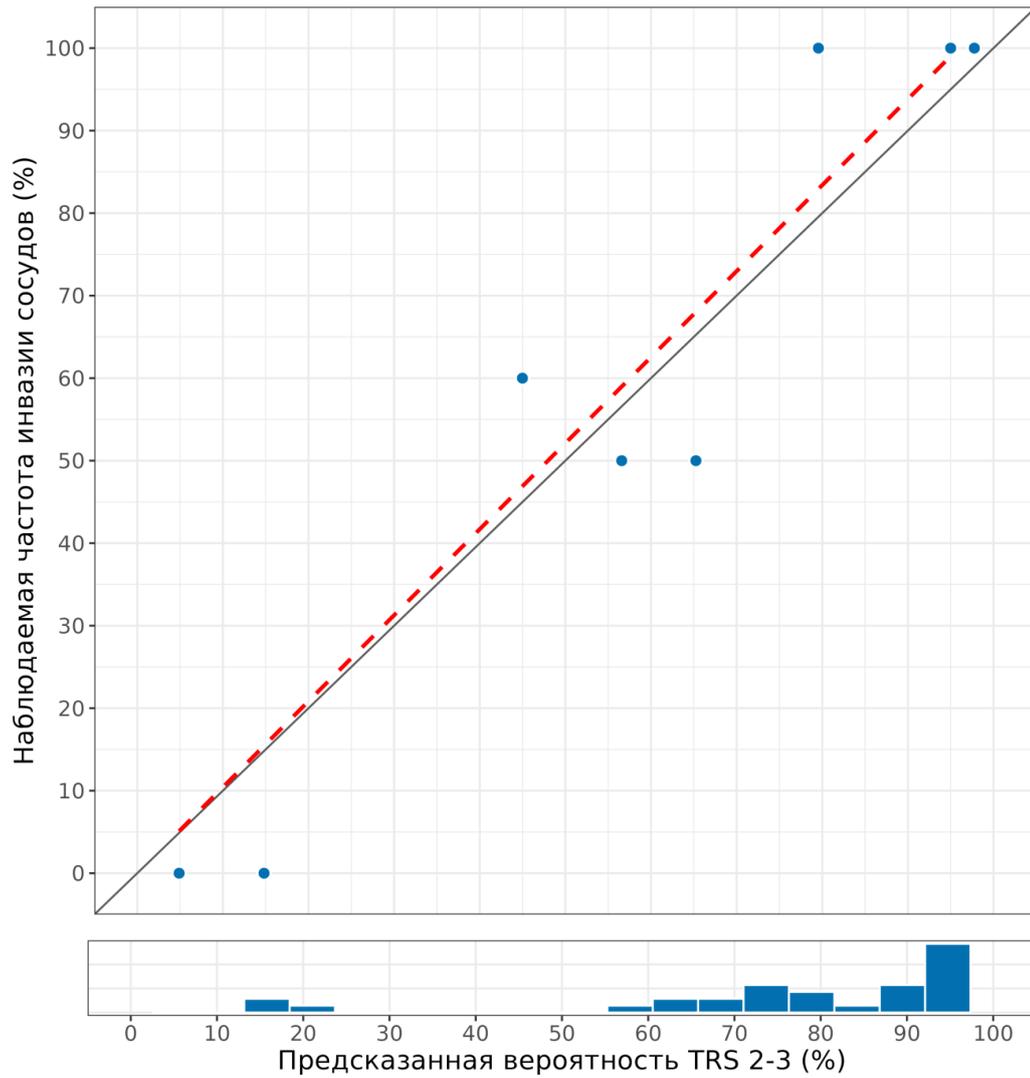
Рисунок 27 - Номограмма для оценки вероятности TRS 2-3



ЛП- линейный предиктор; TRS (tumor regression score) – степень регрессии опухоли

Точки соответствуют оценкам вероятности TRS 2-3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний

Рисунок 28 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели для оценки вероятности TRS 2-3



TRS (tumor regression score) – степень регрессии опухоли

Рисунок 29 - Результаты калибровки предсказаний, полученных на основе модели для оценки вероятности врастания опухоли в стенку брыжеечных сосудов

Таблица 12 - Диагностические характеристики, полученной модели для вероятности определения TRS 2-3 при разных пороговых (cut-off) значениях

Характеристика	> 0.10	> 0.20	> 0.30	> 0.40	> 0.50	> 0.60	> 0.70	> 0.80	> 0.81*	> 0.90
Точность	80.0 [63.1; 91.6]	88.6 [73.3; 96.8]	88.6 [73.3; 96.8]	88.6 [73.3; 96.8]	88.6 [73.3; 96.8]	85.7 [69.7; 95.2]	82.9 [66.4; 93.4]	77.1 [59.9; 89.6]	80.0 [63.1; 91.6]	71.4 [53.7; 85.4]
Чувствительность	100 [87.2; 100]	100 [87.2; 100]	100 [87.2; 100]	100 [87.2; 100]	100 [87.2; 100]	96.3 [81.0; 99.9]	88.9 [70.8; 97.6]	74.1 [53.7; 88.9]	74.1 [53.7; 88.9]	63.0 [42.4; 80.6]
Специфичность	12.5 [0.3; 52.7]	50.0 [15.7; 84.3]	50.0 [15.7; 84.3]	50.0 [15.7; 84.3]	50.0 [15.7; 84.3]	50.0 [15.7; 84.3]	62.5 [24.5; 91.5]	87.5 [47.3; 99.7]	100 [63.1; 100]	100 [63.1; 100]
Отрицательная прогностическая ценность	100 [2.5; 100]	100 [39.8; 100]	100 [39.8; 100]	100 [39.8; 100]	100 [39.8; 100]	80.0 [28.4; 99.5]	62.5 [24.5; 91.5]	50.0 [23.0; 77.0]	53.3 [26.6; 78.7]	44.4 [21.5; 69.2]
Положительная прогностическая ценность	79.4 [62.1; 91.3]	87.1 [70.2; 96.4]	87.1 [70.2; 96.4]	87.1 [70.2; 96.4]	87.1 [70.2; 96.4]	86.7 [69.3; 96.2]	88.9 [70.8; 97.6]	95.2 [76.2; 99.9]	100 [83.2; 100]	100 [80.5; 100]

* – пороговое значение, соответствующее максимальному значению статистики Юдена (Youden's index)

По итогам отбора текстурных параметров на основе однофакторных логистических моделей, были отобраны только показатели после неoadьювантного лечения ($p < 0,1$) для предоперационного прогнозирования врастания опухоли в стенку магистральных сосудов. Из 52 текстурных параметров было отобрано 12 текстурных показателей (Приложение, таблица 4).

В таблице 13 представлены результаты оценки ассоциации разницы показателей контрастирования с предоперационным прогнозированием врастания опухоли в стенку сосудов с помощью однофакторных логистических моделей. По итогам отбора показателей контрастирования на основе однофакторных логистических моделей ($p < 0,1$) был отобран показатель разницы ΔRTE и ΔCE в венозную фазу КТ-исследования до и после лечения.

Таблица 13 - Результаты оценки ассоциации разницы показателей контрастирования с наличием врастания опухоли в стенку магистральных сосудов с помощью однофакторных логистических моделей

Показатель контрастирования	AUC	ОШ [95% ДИ]	P	P _{adj}
ΔCE (венозная фаза КТ)	84.5 [71.2-97.9]	0.00 [0.00-0.10]	0.0003	0.0011
ΔCE (отсроченная фаза КТ)	41.4 [20.4-62.5]	0.19 [0.01-2.55]	0.2129	0.2129
ΔRTE (венозная фаза КТ)	79.6 [64.4-94.8]	0.12 [0.02-0.48]	0.0010	0.0019
ΔRTE (отсроченная фаза КТ)	65.8 [46.1-85.5]	0.51 [0.14-1.28]	0.1644	0.2129

CE (contrast enhancement) - показатель накопления контрастного вещества образованием; RTE (relative tumor enhancement) - относительный коэффициент контрастного усиления образования; ОШ – отношение шансов; ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный.

Отобранные 12 текстурных показателя (Приложение, таблица 4) и два показателя разницы контрастирования включались в «лассо»-регрессию. В таблице 14 представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве ковариат переменных, отобранных с помощью «лассо». Коэффициенты итоговой модели оценивались с помощью метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8.

Таблица 14 - Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	IF
CONVENTIONAL_HUQ1	-0.001 (0.001)	0.999 [0.997, 1.001]	0.3781	1.03
GLCM_Dissimilarity	1.37 (0.72)	3.92 [0.96, 16.04]	0.0576	1.04
NGLDM_Coarseness	-0.97 (0.51)	0.38 [0.14, 1.03]	0.0560	1.05
Δ RTE (венозная фаза КТ)	-1.24 (0.56)	0.29 [0.10, 0.86]	0.0262	1.07

SE (standard error) – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; VIF (variance inflation factor) - коэффициент инфляции отклонения; RTE (relative tumor enhancement) - относительный коэффициент контрастного усиления образования.

Наиболее точными предикторами среди текстурных параметров оказались показатели после лечения: CONVENTIONAL_HUQ1, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness. Среди параметров контрастирования наиболее точным оказался показатель Δ RTE для венозной фазы исследования.

Полученная нами диагностическая модель характеризовалась значительными объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0,55) и дискриминативными (AUC = 0,88 [95% ДИ: 0,76; 0,99]) характеристиками.

При исключении параметра контрастирования в таблице 15 представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве ковариат переменных только текстурного анализа, отобранных с помощью

«лассо»-регрессии. Коэффициенты итоговой модели оценивались с помощью метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8.

Таблица 15 – Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии.

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	VIF
CONVENTIONAL_HUQ1	-0.001 (0.001)	0.999 [0.996, 1.001]	0.2673	1.03
DISCRETIZED_HUQ2	0.73 (0.49)	2.07 [0.79, 5.42]	0.1399	1.24
GLCM_Dissimilarity	1.45 (0.72)	4.25 [1.03, 17.49]	0.0450	1.03
NGLDM_Coarseness	-1.09 (0.50)	0.34 [0.13, 0.89]	0.0291	1.23

SE (standard error) – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; VIF (variance inflation factor) - коэффициент инфляции отклонения.

Полученная нами диагностическая модель характеризовалась высокими объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0,46) и дискриминативными (AUC = 0,88 [95% ДИ: 0,76; 1.00]) характеристиками.

В ходе работы было принято решение исключить показатель контрастирования (Δ RTE в венозную фазу КТ-исследования), так как данный параметр не дает значимого прироста объяснительных и дискриминативных показателей, а также в результате теста Делонга ($p = 0.9615$), не было выявлено статистически значимых отличий между моделями в отношении их дискриминативных способностей. Также, включение дополнительного показателя в модель, который рассчитывается с использованием двух КТ-исследований не автоматическим путем в отличие от текстурных параметров, может приводить к дополнительным ошибкам и техническим сложностям, что на наш взгляд усложняет работу с моделью.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 32).

В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 31, можно рассчитать вероятность вставания ПАПЖ в стенку брыжеечных сосудов. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

Анализ калибровки предсказаний модели представлен на рисунке 30 (коэффициент корреляции Соммерса D_{xy} составил 0,76, скорректированный коэффициент $D_{xy} - 0,66$).

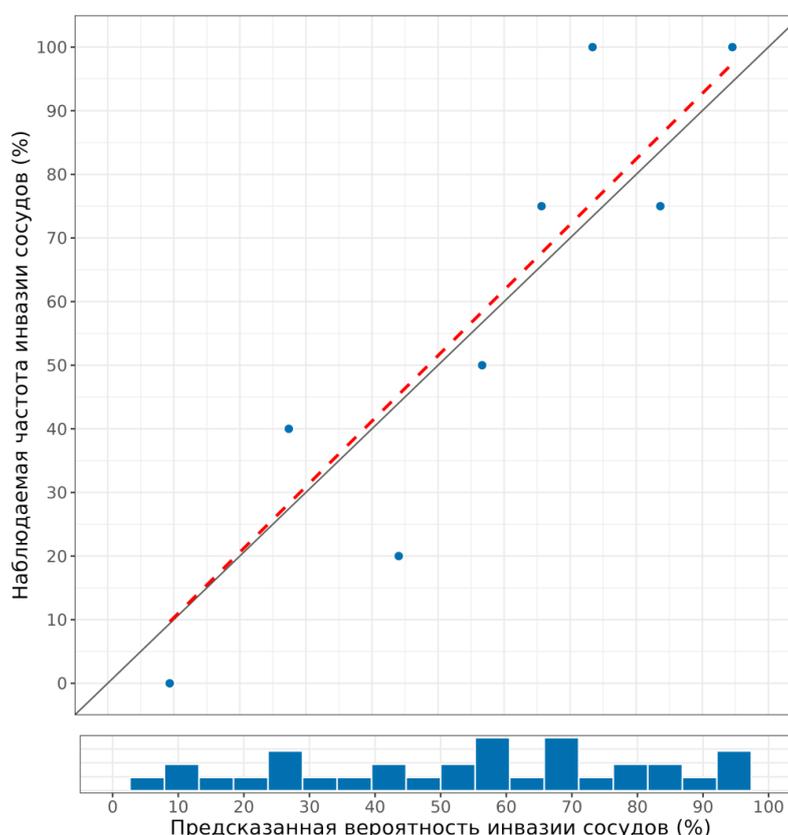
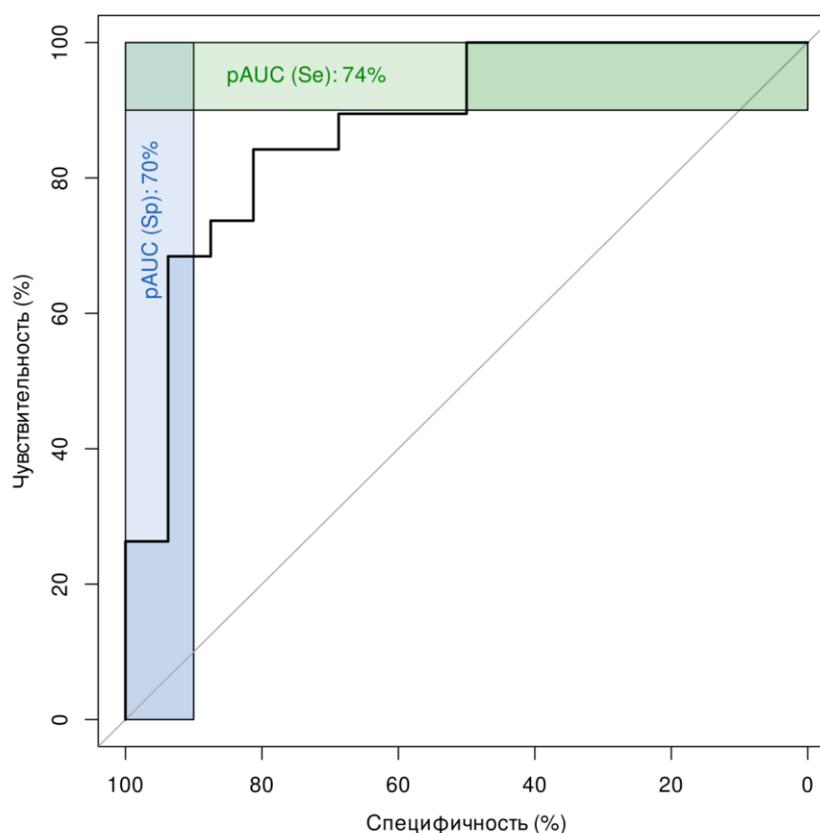


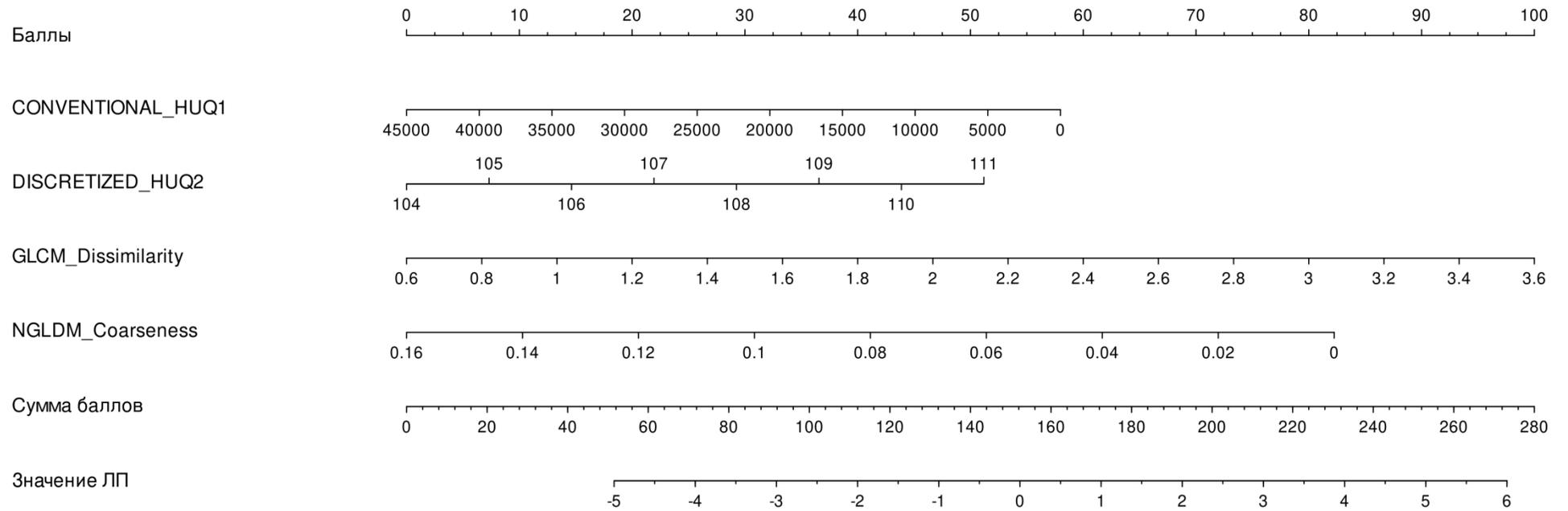
Рисунок 30 - Результаты калибровки предсказаний, полученных на основе модели

Полученная нами предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами (таблица 9) обладает высокой точностью (82.9% в сравнении с 42.9% и 51.4%), чувствительностью (84.2% в сравнении с 52.6% и 73.7%) и специфичностью (81.2% в сравнении с 31.2% и 25%) в предоперационном прогнозировании вероятности врастания ПАПЖ в стенку магистральных сосудов, что согласуется с оценками диагностических характеристик, представленных в таблице 16 и рисунке 33.



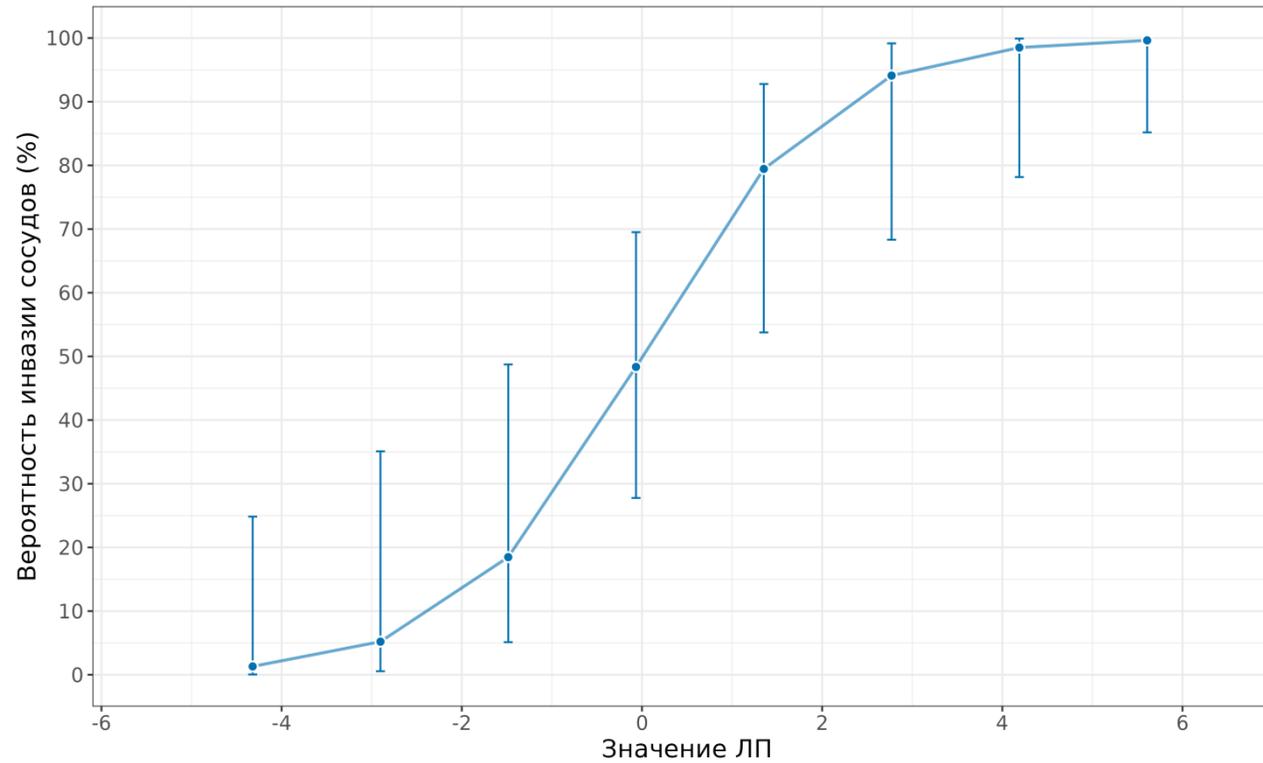
Синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зеленым – максимальной (>90%) чувствительности.

Рисунок 31 - Результаты ROC-анализа оценок вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов, полученные на основе модели.



ЛП – линейный предиктор

Рисунок 32 - Номограмма для оценки вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов



ЛП – линейный предиктор

Точки соответствуют оценкам вероятности врастания опухоли в стенку сосудов в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний

Рисунок 33 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели для оценки вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов

Таблица 16 - Диагностические характеристики, полученной модели для оценки вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов при разных пороговых (cut-off) значениях

* – пороговое значение, соответствующее максимальному значению статистики Юдена (Youden's index)

Характеристика	> 0.10	> 0.20	> 0.30	> 0.40	> 0.50	> 0.55*	> 0.60	> 0.70	> 0.80	> 0.90
Точность	60.0 [42.1; 76.1]	68.6 [50.7; 83.1]	74.3 [56.7; 87.5]	74.3 [56.7; 87.5]	77.1 [59.9; 89.6]	82.9 [66.4; 93.4]	77.1 [59.9; 89.6]	77.1 [59.9; 89.6]	60.0 [42.1; 76.1]	57.1 [39.4; 73.7]
Чувствительность	100.0 [82.4; 100.0]	100.0 [82.4; 100.0]	94.7 [74.0; 99.9]	89.5 [66.9; 98.7]	84.2 [60.4; 96.6]	84.2 [60.4; 96.6]	68.4 [43.4; 87.4]	63.2 [38.4; 83.7]	31.6 [12.6; 56.6]	21.1 [6.1; 45.6]
Специфичность	12.5 [1.6; 38.3]	31.2 [11.0; 58.7]	50.0 [24.7; 75.3]	56.2 [29.9; 80.2]	68.8 [41.3; 89.0]	81.2 [54.4; 96.0]	87.5 [61.7; 98.4]	93.8 [69.8; 99.8]	93.8 [69.8; 99.8]	100.0 [79.4; 100.0]
Отрицательная прогностическая ценность	100.0 [15.8; 100.0]	100.0 [47.8; 100.0]	88.9 [51.8; 99.7]	81.8 [48.2; 97.7]	78.6 [49.2; 95.3]	81.2 [54.4; 96.0]	70.0 [45.7; 88.1]	68.2 [45.1; 86.1]	53.6 [33.9; 72.5]	51.6 [33.1; 69.8]
Положительная прогностическая ценность	57.6 [39.2; 74.5]	63.3 [43.9; 80.1]	69.2 [48.2; 85.7]	70.8 [48.9; 87.4]	76.2 [52.8; 91.8]	84.2 [60.4; 96.6]	86.7 [59.5; 98.3]	92.3 [64.0; 99.8]	85.7 [42.1; 99.6]	100.0 [39.8; 100.0]

Предоперационное прогнозирование результатов неоадьювантного лечения и, в частности, оценка регресса опухоли и наличие врастания новообразования в стенку брыжеечных сосудов является крайне важным вопросом для хирургов и онкологов при принятии решений о тактике лечения. Нами установлено, что оценка степени регресса ПАПЖ и наличие врастания в стенку брыжеечных сосудов на фоне неоадьювантного лечения может быть выполнена с высокой диагностической точностью с использованием текстурного анализа КТ-изображений. Используя логистический регрессионный анализ, мы разработали диагностические модели, основанные на текстурных параметрах КТ-исследования, для предоперационного прогнозирования результатов неоадьювантной химиотерапии.

Недавний мета-анализ показал, что пациенты, получающие неоадьювантную химиотерапию, имеют в целом более высокую частоту резекции R0, меньше метастатических лимфатических узлов и более высокую безрецидивную выживаемость [81]. Оценка ответа опухоли поджелудочной железы на химиотерапию с использованием традиционных методов визуализации остается сложной задачей [90]. Несколько исследований показали, что размер первичного образования поджелудочной железы не может быть использован в качестве надежного маркера потенциального ответа на лечение [107, 113]. Среди лабораторных методов единственным сывороточным опухолевым маркером является СА19-9, однако у 22% пациентов его уровень не повышается, следовательно, его использование в качестве маркера результатов лечения затрудняет его применение [125].

Дополнительные сложности возникают у врачей рентгенологов при оценке врастания опухоли в стенку сосудов на фоне неоадьювантного лечения [136]. Было выявлено, что оценка резектабельности с помощью КТ после НХТ относительно нечувствительна и неспецифична для прогнозирования резекции R0, поскольку КТ не позволяет точно различать остаточную опухоль и рубцевание патологической ткани после лечения [42, 133].

Несмотря на все ограничения существующих методов, динамическая КТ-визуализация и оценка СА10-9 после завершения неoadьювантной химиотерапии являются единственными ориентирами для стратификации риска и отбора пациентов для хирургии.

В отличие от исследований А. А. Vorhani и соавт. (2020) [15] и V. Ciaravino и соавт. (2018) [37], в нашем исследовании для оценки регресса опухоли на фоне лечения мы использовали венозную фазу КТ-исследования, а не панкреатическую (позднюю артериальную). На наш взгляд в одном и в другом случае достигается значимая разница в контрастировании между образованием и неизменной паренхимой поджелудочной железы. К тому же следует учитывать тот факт, что при первичном обращении пациента не всегда заранее известно о наличии новообразования поджелудочной железы, а, следовательно, применяется стандартный протокол сканирования с использованием нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазы КТ-исследования, а не специальный «панкреатический» протокол. Для сегментации мы, как и предыдущие авторы, использовали 2D-ROI, что облегчает процесс выделения области интереса.

В нашем исследовании в отличие от других авторов мы не использовали клинические характеристики, такие как схемы химиотерапии, опухолевый маркер СА19-9 и генетические мутации для выявления статистической зависимости с исходом лечения [15]. В нашу модель вошли только показатели дельта-радиомики (Δ) пяти текстурных параметров, в отличие от А. А. Vorhani и соавт. (2020) [15], в окончательную модель которых вошел показатель схемы химиотерапии и текстурный параметр MPP-4 до лечения (средний положительный пиксель на средней фильтрации). На наш взгляд включение в модель схемы химиотерапии безусловно является фактором существенно повышающим дискриминативные показатели модели, так как непосредственной целью лечения и является благоприятный исход. Но в тоже самое время остается вопрос доли влияния схемы химиотерапии и непосредственно текстурного анализа на дискриминативные показатели модели. В исследовании тех же авторов при исследовании 39 пациентов, прошедших неoadьювантное лечение, было

выявлено, что текстурные параметры являлись предикторами патологического ответа независимо от схем лечения [15]. MPP опухоли до лечения при тонкой и средней фильтрации (MPP-2 и MPP-4), эксцесс до лечения на среднем уровне фильтрация, изменения между куртозисом опухоли до и после лечения на нефилтрованных изображениях и предобработка опухоли (SD-2) показали статистически значимые различия между двумя группами с благоприятным и неблагоприятным исходом лечения ($p < 0.05$). Их показатели обладали более низкими значениями площади под кривой в отличие от нашей модели (AUC 0,705; 0.766; 0.279; 0.74 в сравнении со значениями AUC нашей модели 0.93).

В нашем исследовании изменение показателя куртозиса до и после лечения (Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis) также было включено в модель, как и в исследовании А. А. Vorhani и соавт. (2020) [15]. Этот же показатель оказался единственным параметром, который показал статистическую значимость в определении исхода лечения ($p = 0.0046$) в исследовании V. Ciaravino и соавт. (2018) [37].

В отличие от всех опубликованных ранее исследований, в нашу модель были отобраны показатели дельта-радиомики. Изменения куртозиса (Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis), скошенности (Δ DISCRETIZED_HUSkewness), среднее распределение уровней серого (Δ DISCRETIZED_HUmean), а также изменение встречаемости длин серых зон (Δ GLZLM_ZLNU) опухоли между исследованиями до и после лечения коррелировали с патологическим ответом и, вероятно, отражают изменения гистологии опухоли, связанные с лечением. В тоже самое время данные параметры отображают изменение гетерогенности опухоли на фоне лечения. Два недавних исследования пациентов с ПАПЖ показали, что более низкое накопление контрастного вещества опухолью было связано с худшим прогнозом и более ранним рецидивом, возможно, из-за плохой доставки химиотерапевтических агентов к опухолевым клеткам вследствие низкого ангиогенеза [26, 89]. Примечательно, что среднее накопление контрастного вещества опухолью в нашем исследовании не отличалось между группами наблюдения по показателям контрастирования (CE и RTE).

В мировой литературе в нескольких исследованиях описано использование текстурного анализа КТ-изображений для оценки врастания ПАПЖ в стенку брыжеечных сосудов [32, 36, 98]. Мы не нашли исследований, посвященных оценке данных изменений на фоне неoadьювантного лечения. Данные литературы показывают, что прогнозирование наличия инвазии опухоли в стенку брыжеечных сосудов при помощи данных текстурного анализа может быть перспективным для оценки резектабельности пациентов, не проходивших никакого предоперационного лечения.

Наше исследование показало, что предоперационная оценка врастания ПАПЖ в стенку брыжеечных сосудов может быть выполнена с высокой диагностической точностью с использованием текстурного анализа КТ-изображений после лечения. Используя логистический регрессионный анализ, мы разработали диагностическую модель, основанную на текстурных параметрах КТ-исследования, для предоперационного прогнозирования врастания опухоли в стенку брыжеечных сосудов.

Для сегментации образований, как и предыдущие авторы, мы использовали венозную фазу исследования [32, 36, 98]. Но в отличие от них для упрощения процесса выделения области интереса мы использовали 2D сегментацию, а не 3D-ROI.

В нашу модель было включено четыре текстурных параметра, извлечённых из КТ-исследований после лечения: CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness. Наша модель обладает более высоким показателем AUC в сравнении с исследованием Y. Bian и соавт. (2020), в модель которых вошло 11 текстурных параметров: 0.88 против 0.75 [98]. Мы получили сопоставимые показатели площади под кривой в сравнении с исследованием F. Chen и соавт. (2021): AUC 0.88 против 0.88 [36]. В сравнении с данными F. Rigioli и соавт. (2021), в модель которых вошло 5 текстурных параметра, наша модель обладает более высоким показателем AUC: 0.88 и 0.71 соответственно [32].

В нашем исследовании было несколько ограничений. Основным ограничением является неизбежный риск переобучения моделей из-за малого размера выборки и многочисленных текстурных параметров. Перекрестная валидация, разделение данных на обучающие и тестовые наборы не предпринимались, учитывая небольшой размер выборки и предварительный характер исследования. Данная работа призвана служить доказательством концепции для будущих крупных когортных валидационных исследований.

Вторым ограничением является то, что для анализа текстуры использовали наиболее репрезентативный участок опухоли (2D сегментация), а не весь ее объем. Хотя 3D сегментация опухоли может предоставить больше информации, некоторые исследования показали, что аналогичные результаты могут быть получены при использовании наибольшей площади поперечного сечения [35]. Кроме того, учитывая присущую опухоли инфильтративную природу роста, уверенная сегментация всего объема поражения во многих случаях была бы крайне затруднительна в особенности в оценке врастания в сосуд. Мы считаем, что текстура опухоли на самом большом поперечном сечении является реалистичной оценкой всей текстуры опухоли для реализации задач этого исследования, в отличие от определения степени дифференцировки ПАПЖ, где выделение всего объема оправдано, поскольку грубая гетерогенность редко, но встречается при аденокарциноме поджелудочной железы.

Наконец третьим ограничением является то, что извлеченные текстурные параметры больше зависят от условий сканирования, чем от сегментации [108]. Исследования пациентов, включенных в нашу работу, были выполнены не только в нашем учреждении, но также были включены КТ-исследования, выполненные в других медицинских организациях.

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что текстурные параметры, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования пациентов с местнораспространенной ПАПЖ, прошедших неoadьювантное лечение, могут быть использованы в качестве визуализирующих биомаркеров для прогнозирования патологического ответа и оценке резектабельности у данной

группы пациентов. Наши результаты открывают новые пути в оценке ответа опухоли на химиотерапию.

ГЛАВА 4

**ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
РАЗРАБОТАННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА**

Для применения разработанных нами моделей необходимо использовать программное обеспечение для извлечения из КТ-изображений данных текстурного анализа. В своей работе мы использовали бесплатное программное обеспечение LifEx (version 5.10, 6.39, 7.1.0, 7.1.2; www.lifexsoft.org) [77]. Для работы с нашими моделями мы рекомендуем использовать данное бесплатное программное обеспечение.

Для извлечения текстурных данных и использования разработанных моделей мы рекомендуем следовать алгоритму рабочего процесса, представленного на рисунке 34.

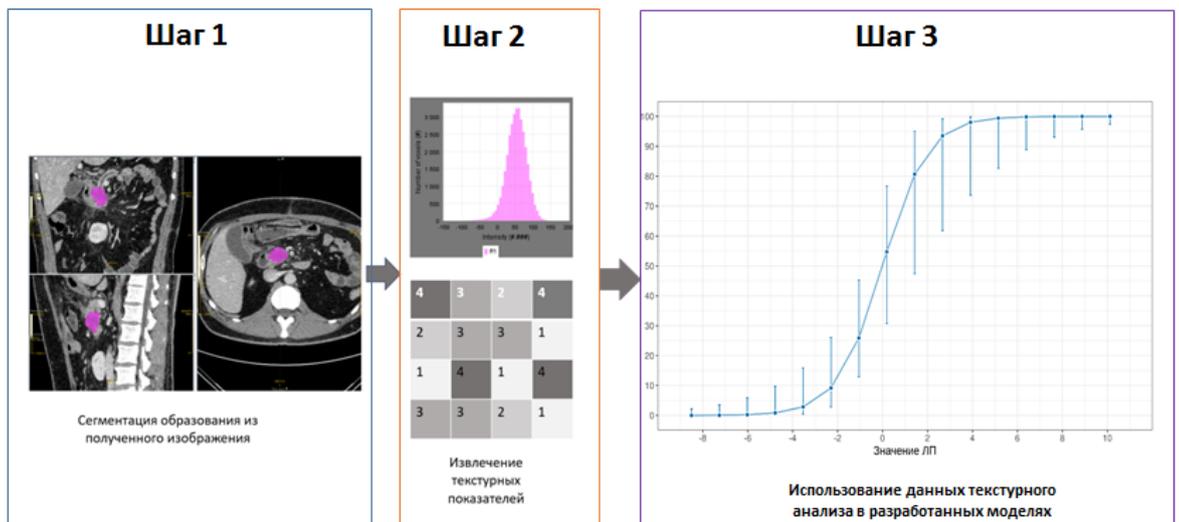


Рисунок 34 – Алгоритм рабочего процесса использования разработанных диагностических моделей

Шаг 1

1. Для загрузки КТ-данных пациента в программное обеспечение для извлечения текстурных показателей (далее LifEx) необходимо иметь КТ-исследование в DICOM-формате, загруженном на персональный компьютер или внешний накопитель. Необходимые требования к системным настройкам можно найти на официальном сайте приложения в сети Интернет: <https://www.lifexsoft.org/index.php/downloads>

2. После запуска LifEx на персональном компьютере, выбираем на стартовой странице приложения раздел «Patient». Далее вкладку «Disk, DICOMDIR», после чего в открывшемся диалоговом окне выбираем для загрузки исследование пациента из директории, где он был сохранен (рисунок 35).

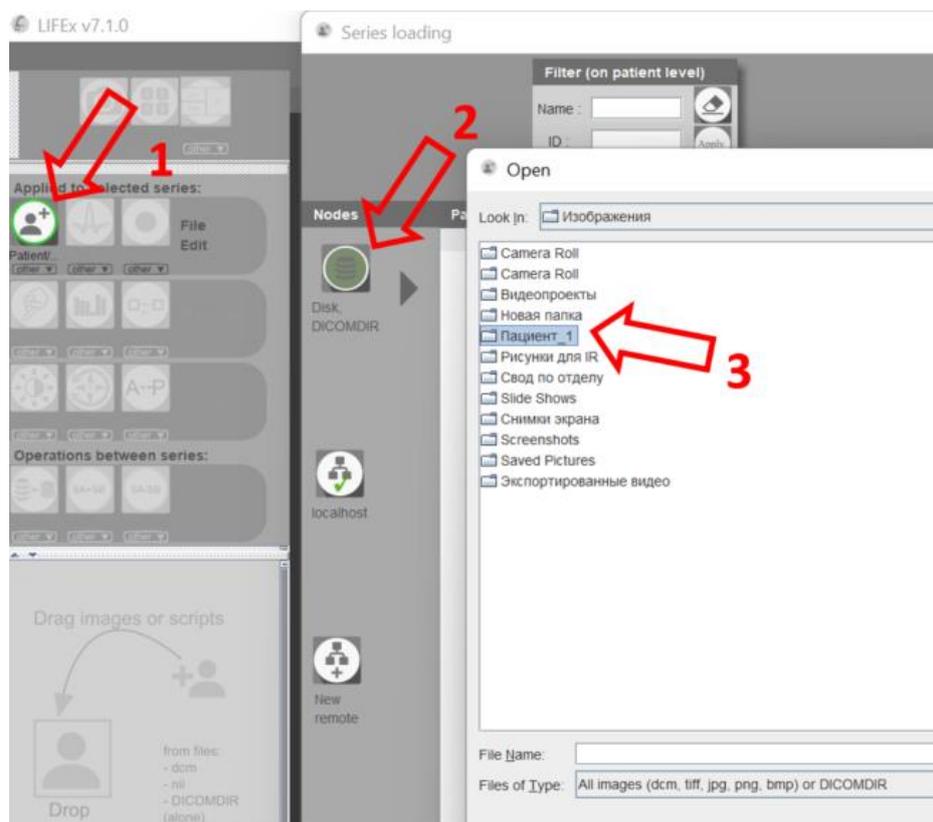


Рисунок 35 – Алгоритм рабочего процесса использования разработанных диагностических моделей: поиск выбранного КТ-исследования

3. Далее выбираем необходимого пациента, открываем папку с DICOM-файлами. Из всего списка файлов кликаем на первый и нажимаем на кнопку «Open». Из списка загрузившихся серий исследования выбираем необходимую и нажимаем кнопку «load CT» (рисунок 36).

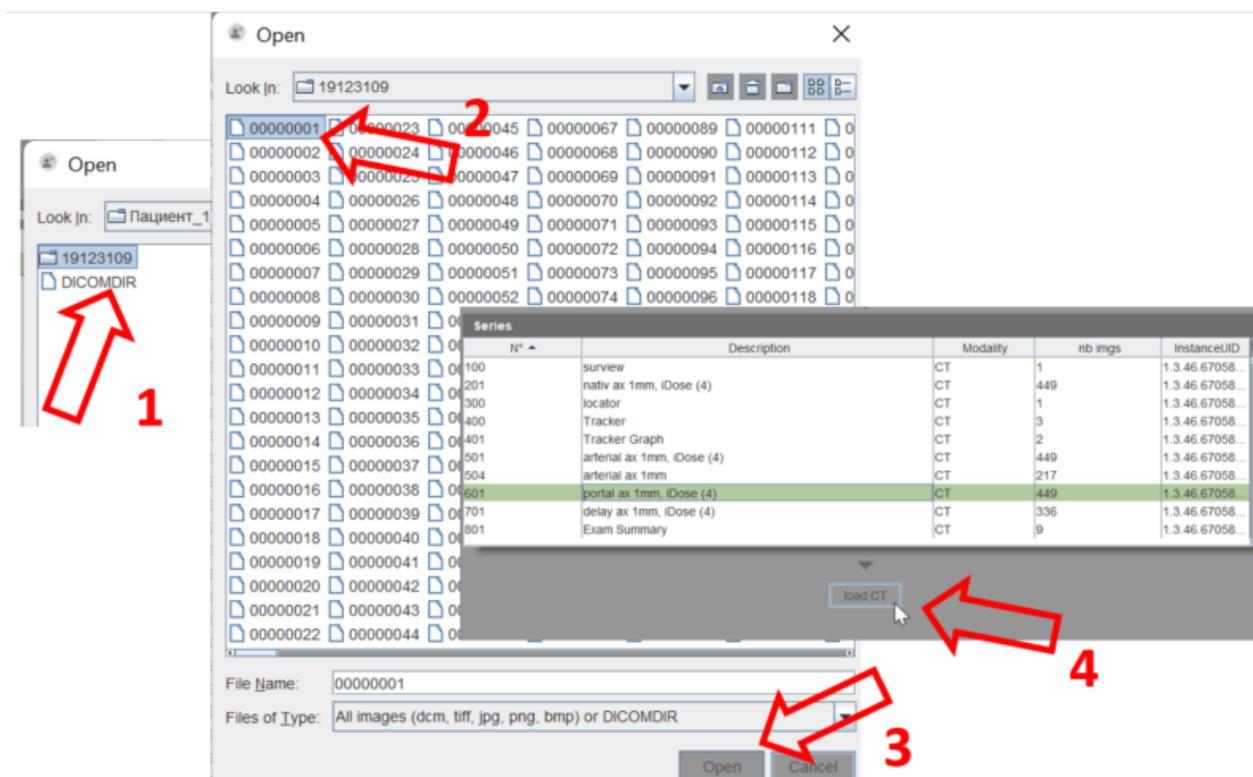


Рисунок 36 - Алгоритм рабочего процесса использования разработанных диагностических моделей: загрузка выбранного КТ-исследования

Шаг 2

В нашем исследовании мы применяли сегментацию образований по собственной методике, разработанной в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского.

1. Объем опухоли выделяется на аксиальных срезах в венозную фазу исследования с помощью 3D ROI срез за срезом или с помощью 2D ROI в репрезентативном участке (рисунок 37). Панель инструментов расположена с правой стороны. Для сегментации мы выбираем инструмент «Circle3D» или «Circle2D». Зажимая «SHIFT+левая клавиша мыши» наводим инструмент

сегментации на зону опухоли и выделяем ее полностью, при помощи колесика на компьютерной мышке переходим срез за срезом, где аналогичным образом выделяем зону интереса.

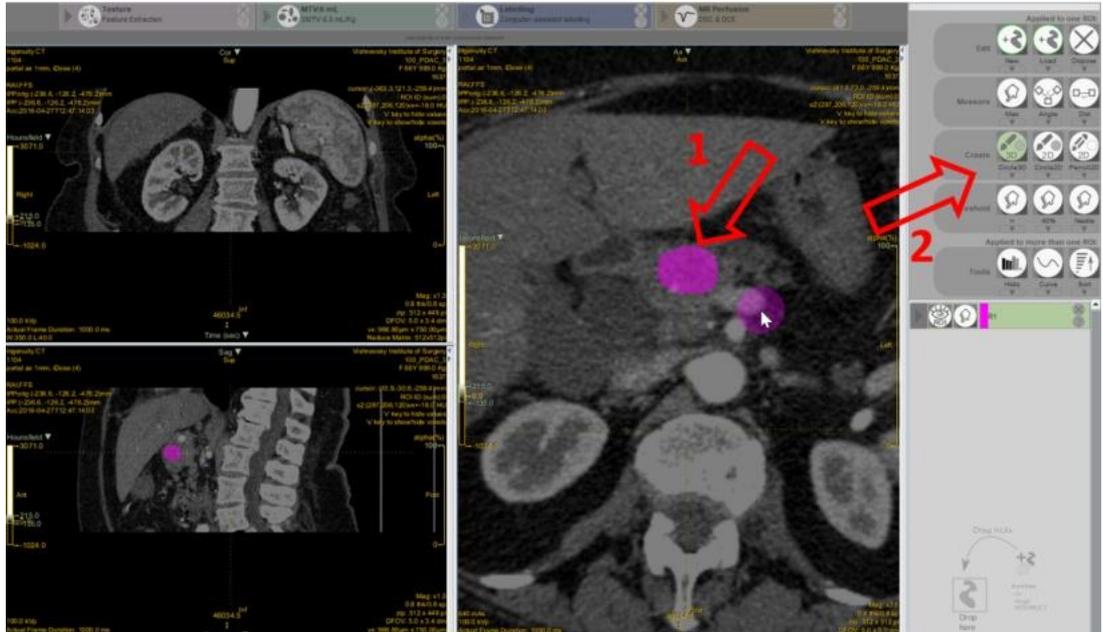


Рисунок 37 - Алгоритм рабочего процесса использования разработанных диагностических моделей: сегментация образования

Также для удобства сегментации мы рекомендуем использовать комбинации клавиш: «SHIFT+правая клавиша мыши» – удаление сегментированного участка. «SHIFT+колесико мыши» – увеличение или уменьшение площади ROI. «Ctrl+колесико мыши» – приближение или удаление КТ-исследования.

Для добавления новой зоны интереса используем инструмент «Edit New».

2. Для сегментирования образования в другие фазы КТ исследования, мы повторяем пункты первого шага. Для выполнения ручной синхронизации по срезам для получения идентичной ROI, которая охватывает опухоль без выхода за пределы края поражения во все фазы КТ-сканирования, мы используем следующий алгоритм действий: нажимаем на значок «глазок», расположенный

рядом с названием фазы КТ-сканирования, таким образом у нас должна остаться активной фаза КТ-сканирования необходимая для сегментации «открытый глазок». Далее при помощи инструмента «Move» и комбинации клавиш «Ctrl+левая клавиша мыши» мы корректируем положение зоны сегментации на новой фазе КТ-сканирования (рисунок 38).

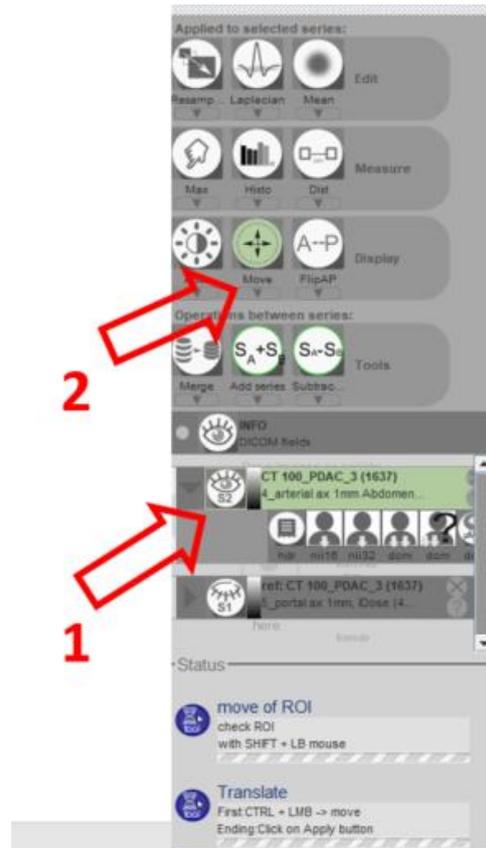


Рисунок 38 - Алгоритм рабочего процесса использования разработанных диагностических моделей: ручная синхронизация по срезам для получения идентичной ROI

3. Для извлечения текстурных параметров из сегментированной зоны мы используем инструмент в верхней половине рабочей панели «Texture» и выбираем значок «Run». Полученные данные сохраняются на персональном компьютере в формате таблиц Excel (рисунок 39).

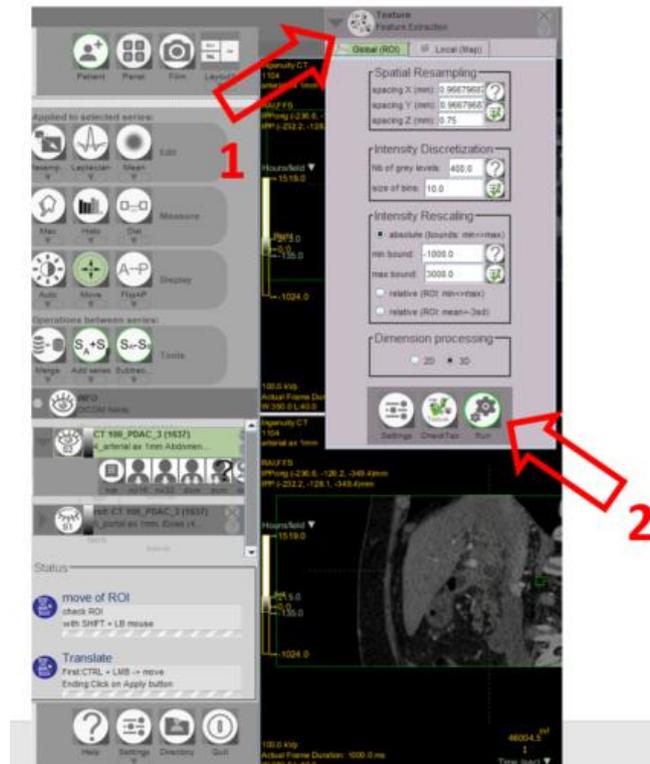


Рисунок 39 - Алгоритм рабочего процесса использования разработанных диагностических моделей: извлечение текстурных параметров

4. Для более удобной работы с таблицей мы рекомендуем отформатировать текст по столбцам: выбираем вкладку «Данные», далее «Текст по столбцам», затем выбираем формат «с разделителями», нажимаем кнопку далее и выбираем символы-разделители «знак табуляции» и «запятая», далее выбираем формат данных столбца «общий» (рисунок 40).

Шаг 3

1. Далее из полученных данных мы выбираем необходимые текстурные параметры.

2. Подставляем данные текстурных параметров в разработанные номограммы. По сумме баллов предикторов получаем значение линейного предиктора (ЛП).

3. В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграмм, разработанных для каждой модели, определяем вероятность того или иного результата.

4. Для более быстрой работы с разработанными моделями мы создали онлайн-калькуляторы, доступные в открытом доступе по ссылкам:

- для предоперационного определения степени дифференцировки ПАПЖ https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_rus/ и https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_eng/

- для предоперационной дифференциальной диагностики ПАПЖ с ПХП <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

- для предоперационной оценки результатов неоадьювантного лечения (определение регресса опухоли и вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов): <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр заболеваний поджелудочной железы достаточно широк и во многом этиология и патогенез их развития, а также клиническая картина имеют много общего. Несмотря на то, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы является самым распространённым первичным новообразованием данного органа, она остается одной из самых жизнеугрожающих заболеваний для своевременной диагностики и лечения.

Дифференциальная диагностика ПАПЖ является одной из основных проблем как для клиницистов, так и для специалистов медицинской визуализации. Различные типы хронического панкреатита, особенно алкогольный, наследственный, аутоиммунный, парадуоденальный и псевдотуморозный панкреатит, могут имитировать ПАПЖ. Наиболее сложной в постановке диагноза формой панкреатита является псевдотуморозный хронический панкреатит, который крайне сложно без биопсии отличить от ПАПЖ. Помимо того, что данные заболевания сопровождаются схожей клинической картиной, они и с рентгенологической точки зрения имеют общие признаки, такие как гиповаскулярный участок поджелудочной железы, с размытыми контурами, расширение главного панкреатического протока и иногда кальцинаты в своей структуре. Эти неразрешенные вопросы диагностики приводят к ненужному хирургическому вмешательству у пациентов, которое в свою очередь влечет за собой высокие риски послеоперационных осложнений и снижение качества жизни.

Основным вариантом улучшения долгосрочной выживаемости у пациентов с ПАПЖ является панкреатодуоденальная резекция. Недостаточность индивидуального подхода при предоперационном обследовании пациентов приводит к различным результатам после хирургического вмешательства. Исследователи отмечают тот факт, что образования, требующие

реконструктивного вмешательства на вены, были более агрессивными опухолями с гистологическими факторами плохого прогноза, такими как низкая дифференцировка образований. Таким образом, индивидуальный подход к лечению пациентов, и, в частности, предоперационное определение степени дифференцировки ПАПЖ наряду с оценкой других факторов, является важной составляющей прогнозирования ожидаемой выживаемости у данной группы больных.

Определение степени дифференцировки ПАПЖ поджелудочной железы на дооперационном этапе с помощью различных методов медицинской визуализации крайне ограничено. Даже с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ не всегда удается достигнуть поставленной задачи.

Для достижения 5-летней выживаемости больных раком поджелудочной железы немаловажное значение имеет оценка резектабельности опухоли. КТ с внутривенным контрастированием в настоящее время является методом выбора в диагностике ПАПЖ, но несмотря на это правильная оценка распространённости патологического процесса, оценка сосудистой инвазии вызывает дополнительные сложности у рентгенологов с разным опытом абдоминальной визуализации. Точность КТ для оценки врастания опухоли в стенку сосудов недостаточно высока, с чувствительностью 63% и специфичностью 92%. Выявление микрометастазов, оценка врастания опухоли в стенку сосудов и изменение структуры опухоли на фоне неoadьювантного лечения вызывает дополнительные трудности у рентгенологов. Это связано с различными факторами. Во-первых, из-за недостаточного контрастного разрешения на границе опухоль–сосуд, оценка остаточной жизнеспособной опухоли и изменений, вызванных после лечения (без жизнеспособной опухоли) крайне затруднительна. Во-вторых, замещение раковых клеток фиброзной и некротической тканью на фоне лечения невозможно отличить от остаточного рака. Более того, местный воспалительный панкреатит у пациентов с ПАПЖ также нельзя отличить от опухолевой инфильтрации, в свою очередь область опухолевой инфильтрации замещается фиброзной тканью на

фоне лечения, что не приводит к явным изменениям размера опухоли. Все эти факторы приводят к недооценке резектабельности образований.

Ключом к КТ- диагностике ПАПЖ является достижение максимально возможной разницы в контрастировании между нормальной паренхимой поджелудочной железы и опухолью, что возможно достигнуть при помощи низкодозовых протоколов сканирования. Исследователи отмечают, что низкодозовый протокол сканирования (80 кВ) улучшает визуализацию рака поджелудочной железы по сравнению со стандартным протоколом (120 кВ).

За последние годы опубликовано много работ, целью которых является изучение патогенеза, диагностики и лечения этого жизнеугрожающего заболевания. Но несмотря на достижения современной медицины, пятилетняя выживаемость данной группы пациентов сохраняет крайне низкие показатели, а в условиях прогнозируемого увеличения заболеваемости перед врачами встает вопрос о поиске новых методов обследования и лечения этих пациентов. На данный момент в арсенале врача клинициста есть различные методы визуализации, такие как УЗИ, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, а также гибридные методы – ПЭТ-КТ, ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-МРТ. Несмотря на то, что эти методы являются обязательными в диагностике различных онкологических заболеваний, все они хорошо отображают лишь анатомию и функциональные изменения образований. Активно развивающиеся новые технологии в медицине позволяют заглянуть за пределы оценки фенотипа опухоли и изучить ее микроструктурное и молекулярное строение, тем самым раскрывая нам огромное количество генетической и прогностической информации в лечении больных. Одним из таких направлений является радиогеномика - технология, устанавливающая связи между фенотипом визуализации и генотипом пациента. Данное направление напрямую связано с текстурным анализом, который осуществляет оценку фенотипа опухоли путем извлечения большого количества признаков из медицинских изображений. Результаты небольшого количества опубликованных исследований в диагностике

ПАПЖ, несмотря на высокую разнородность полученных данных, являются крайне перспективными, что послужило основанием к выполнению настоящей работы.

Цель данного исследования: оценка возможностей метода текстурного анализа компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Для реализации поставленной цели нами был сформулирован и решен ряд задач: провести текстурный анализ и оценку текстурных характеристик КТ-изображений протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита во все фазы КТ-исследования; на основании текстурных показателей разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики степени злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Оценить диагностическую и прогностическую ценность текстурного анализа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в различных условиях сканирования; на основании характеристик контрастирования и текстурных показателей разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита; на основании текстурных показателей разработать диагностические модели для оценки результатов неоадьювантной химиотерапии протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: определение участков врастания опухоли в стенку магистральных сосудов, оценка степени регрессии опухоли.

Для решения поставленных задач нами ретроспективно были отобраны и проанализированы результаты обследования и хирургического лечения пациентов, наблюдающихся в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в период с 2013 по 2022 г. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение в виде удаления патологического образования (протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита).

Критерием исключения из исследования было наличие IgG4 ассоциированного панкреатита, выраженной кальцинации в зоне патологического

процесса, кистозная дегенерация, а также информация об оперативном вмешательстве и\или системном лечении в анамнезе (за исключением пациентов ($n=35$), вошедших в группу для изучения результатов неoadьювантного лечения), влияющих на качество МСКТ-исследования, что не позволяло провести объективную оценку результатов, отсутствие какой либо фазы контрастирования в проведенном КТ-исследовании.

Таким образом, в исследование вошло 126 пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы из которых 35 больных прошло курсы неoadьювантного лечения (были оценены КТ-исследования до и после лечения) и 13 пациентов с псевдотуморозным хроническим панкреатитом. В ходе нашей работы в общей сложности было проанализировано 174 КТ исследования органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Статистически доказанных различий по полу и возрасту, а также локализации образований в поджелудочной железе между группами пациентов выявлено не было ($p > 0.05$).

Согласно поставленным задачам, в исследование ретроспективно было отобрано 46 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием низкодозового протокола сканирования (напряжение на трубке 100 кВ) и 45 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием стандартного протокола сканирования (напряжение на трубке 120 кВ).

Было проведено патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани опухоли у 91 пациента. Во всех случаях был подтвержден диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Мы использовали критерии классификации ВОЗ 2019 года для определения степени злокачественности [124]. Согласно классификации, выделяют 3 степени злокачественности ПАПЖ: высокой степени (grade 1), умеренной степени (grade 2) и низкой степени злокачественности (grade 3). По степени злокачественности опухоли пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (grade 1 степени злокачественности) – 12 пациентов; 2-я группа (grade 2 степени

злокачественности) – 51 пациент и 3-я группа (grade 3 степень злокачественности) -28 пациентов.

Нами впервые в мире для извлечения текстурных показателей было проанализированы все фазы КТ-исследования. Также были рассчитаны показатели контрастирования: 1) показатель накопления контрастного вещества образованием в каждую фазу сканирования относительно интактной паренхимы поджелудочной железы (СЕ); 2) относительный коэффициент контрастного усиления опухоли для каждой контрастной фазы сканирования (RTE).

При разведывательном статистическом анализе полученных данных (визуальный анализ распределения наблюдений в пространствах трех первых компонент и оценка дискриминативных характеристик групп предикторов). Нами было выявлено, что среди текстурных показателей наиболее значимыми дискриминативными способностями обладали параметры венозной фазы исследования. При добавлении к этим данным информации о показателях контрастирования существенным образом не увеличивало дискриминативную способность в моделях пропорциональных шансов.

В результате однофакторного отбора предикторов среди показателей контрастирования не было выявлено статистически значимых параметров ($p > 0.1$) ассоциации с грейдом ПАПЖ. Таким образом мы делаем вывод, что определение степени дифференцировки ПАПЖ на основании данных характеристик контрастирования (СЕ и RTE) не представляется возможным.

С помощью одномерных логистических моделей среди 376 параметров нами были выбраны 4, 16, 8 лучших текстурных параметров для артериальной, портальной и отсроченной фаз КТ исследования соответственно. Выбранные текстурные параметры были включены в LASSO-регрессию, по результатам которой наиболее точными предикторами среди текстурных признаков были DISCRETIZED HU Standard, DISCRETIZED HUQ3, GLCM Correlation, GLZLM LZLGE для венозной фазы КТ-исследования, CONVENTIONAL_HUQ3 для отсроченной фазы КТ-исследования. Таким образом, наша гипотеза о возможном использовании других фаз КТ-исследования подтвердилась. Увеличение

количества фиброзной стромы в опухоли приводит к снижению ее дифференцировки и, в свою очередь, опухолевой фиброз медленно накапливает контрастное вещество с максимальным усилением в отсроченной фазе КТ-сканирования. Таким образом, чем ниже дифференцировка опухоли, чем больше она содержит фиброзной стромы, тем активнее эта опухоль накапливает контрастное вещество в отсроченной фазе. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, так как в нашу модель был включен параметр отсроченной фазы КТ-сканирования - CONVENTIONAL_HUQ3.

Полученная нами модель характеризовалась достаточными объяснительными характеристиками (R^2 Найджелкерке = 0,19, С-индекс составил 0,68 (скорректированный С-индекс = 0,63)) и дискриминативными характеристиками (AUC для Grade ≥ 2 – 0,75 [95% ДИ: 0,6; 0,89], AUC для Grade 3 – 0,66 [95% ДИ: 0,53; 0,79]).

В нашем исследовании мы не получили существенных различий в особенностях разработанной модели с учетом данных о разном напряжении на трубке в протоколах сканирования пациентов (скорректированный С-индекс составил 0,65).

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для оценки вероятности степени дифференцировки ПАПЖ (рисунки 10, 11, 12, 13). Для удобства расчетов мы разработали онлайн-калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылкам: https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_rus/ и https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_eng/

Определение степени дифференцировки ПАПЖ позволит более точно определить прогноз пациента. Мы обнаружили, что степень дифференцировки опухоли можно оценить с достаточной диагностической точностью с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм. Мы разработали первую в мире диагностическую модель для предоперационной диагностики грейда ПАПЖ по данным текстурного анализа компьютерных томограмм, объединяющую параметры венозной и отсроченной фаз КТ-сканирования.

Для оценки возможностей текстурного анализа в дифференциальной диагностике с другими гиповаскулярными образованиями мы отобрали 13 пациентов с морфологически подтверждённым диагнозом хронического панкреатита. Для соблюдения однородности выборки пациентов, включенных в исследование, мы сравнили КТ-данные пациентов с ПХП с КТ-исследованиями 45 пациентов с ПАПЖ, снятых по стандартному протоколу сканирования (120 кВ).

Нами впервые в мире для извлечения текстурных показателей были проанализированы все фазы КТ-исследования. При помощи текстурного анализа было получено 14384 текстурных параметров. Также были рассчитаны показатели контрастирования (СЕ и RTE) для всех контрастных фаз КТ-сканирования.

При разведочном анализе полученных данных (визуальный анализ распределения наблюдений в пространствах трех первых компонент и оценка дискриминативных характеристик групп предикторов). Нами было выявлено, что среди текстурных показателей наиболее значимыми дискриминативными способностями обладали параметры нативной фазы исследования, но эти показатели выражено коррелируют друг с другом, в связи с чем включение в предиктивную модель исключительно этих данных не может быть оправдано (фактора инфляции дисперсии >18.39 (variance inflation factor, VIF), коэффициент ρ Спирмена $>0,8$).

При дальнейшей оценке нами было выявлено, что наибольшая дискриминативная способность была выявлена при комбинации текстурных показателей с параметрами контрастирования.

С помощью ROC-анализа и однофакторных логистических моделей были отобраны наилучшие текстурные параметры: 14 текстурных показателя для артериальной фазы КТ-исследования; 17 текстурных показателя для венозной фазы КТ-исследования; 4 текстурных показателя для отсроченной фазы КТ-исследования.

Отобранные показатели включались в «лассо»-регрессию. Наиболее точными предикторами среди текстурных показателей оказались: для нативной фазы КТ-исследования - CONVENTIONAL HUQ2, DISCRETIZED HUQ1; для

артериальной фазы - DISCRETIZED HUQ1 и GLRLM RLNU: для венозной фазы - DISCRETIZED Skewness. Среди параметров контрастирования наиболее точным показателем оказалось RTE для отсроченной фазы КТ-исследования.

Полученная диагностическая модель характеризовалась значительными объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0.52) и дискриминативными (AUC = 0.90 [95% ДИ: 0.81; 0.99] [95% ДИ: 79.8-96.3], точностью (81%), чувствительностью (92.3%) и специфичностью (77.8%)) характеристиками. При построении диагностической модели только на основании характеристик контрастирования была получена модель с меньшими показателями площади под кривой (AUC=0.85). Таким образом комбинации текстурных характеристик и параметров контрастирования увеличивают дифференцирующую способность модели.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров. В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 23, можно рассчитать вероятность ПХП. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

Мы разработали диагностическую модель для предоперационной диагностики ПАПЖ и ПХП по данным текстурного анализа компьютерных томограмм, объединяющую параметры нативной и контрастных фаз КТ-сканирования, а также характеристики контрастирования. На основании данных, полученных в нашем Центре, использование предложенной модели может быть многообещающим неинвазивным методом предоперационной диагностики, что может кардинальным образом повлиять на тактику лечения и прогноз пациентов с ПХП.

Для оценки возможностей текстурного анализа в предоперационном прогнозировании результатов неoadьювантного лечения в исследование ретроспективно было отобрано 35 пациентов, прошедших неoadьювантную химиотерапию. Всем пациентам было выполнено КТ исследование органов

брюшной полости с внутривенным контрастированием до начала химиотерапии и КТ-исследование после окончания лечения, но не более чем за 1 месяц до оперативного вмешательства. Таким образом было проанализировано 70 КТ-исследований у 35 пациентов с ПАПЖ на фоне системного лечения. Был выполнен текстурный анализ венозной фазы КТ-сканирования. При помощи текстурного анализа было получено 7280 текстурных параметров до и после НХТ, а также рассчитаны показатели контрастирования до и после НХТ для всех контрастных фаз КТ-сканирования (СЕ и RTE). Дополнительно было рассчитано изменение (Δ радиомика) показателей контрастирования и текстурных параметров во времени (до и после неoadьювантного лечения). Нами также было проведена субъективная оценка результатов неoadьювантного лечения двумя независимыми рентгенологами (10 и 3 года опыта визуализации органов брюшной полости), которые были ослеплены результатами операции и данными гистологического заключения. Оценивались степень регрессии опухоли (прогрессия или отсутствие прогрессии), а также наличие врастания опухоли в стенку магистральных сосудов (наличие или отсутствие). В дальнейшем нами проводилось сравнение результатов субъективной оценки рентгенологов с различным опытом визуализации органов брюшной полости с данными патоморфологического заключения.

По результатам патоморфологического исследования пациенты были разделены на группы сравнений. В зависимости от степени регрессии опухоли, которая оценивалась по шкале Ryan [39], пациенты были разделены на две группы: 1 группа (8 пациентов) - выраженный ответ (0 + 1 по шкале Ryan) и 2-я группа (27 пациентов) - частичный ответ (2 + 3 по шкале Ryan). Также пациенты были разделены на две группы сравнения в зависимости от наличия врастания в стенку брыжеечных сосудов по данным патоморфологического исследования: 1-ая группа с врастанием в стенку магистральных сосудов – 19 пациентов и 2-ая группа без врастания в стенку магистральных сосудов - 16 пациентов.

Субъективная оценка степени регрессии ПАПЖ (TRS – tumor regression score) на фоне НХТ между двумя рентгенологами с различным стажем в

абдоминальной визуализации характеризовалась существенной согласованностью – к-статистика Коэна составила 0,62 ($p = 0,00007$), а вот оценка врастания в стенку брыжеечных сосудов на фоне НХТ низкой согласованностью – к-статистика Коэна составила 0,18 ($p = 0,269$). Это говорит о том, что два рентгенолога сходятся во мнении в оценке степени регрессии опухоли, но их мнение в оценке врастания ПАПЖ в стенку сосудов выражено отличается. При сравнении результатов субъективной оценки двумя рентгенологами с данными патоморфологического исследования было выявлена низкая прогностическая точность (57.1% и 54.3%), чувствительность (20% и 6.7%) и специфичность (85% и 90%) субъективной оценки рентгенологами в поставленных задачах.

По итогам отбора текстурных параметров на основе однофакторных логистических моделей, были отобраны только 12 показателей разницы текстурных параметров (Δ радиомика) ($p < 0,1$).

По итогам отбора разницы показателей контрастирования на основе однофакторных логистических моделей ($p < 0,1$) не было отобрано никаких параметров. Таким образом, оценка регрессии опухоли на фоне НХТ на основании показателей контрастирования не дает статистически значимых результатов. Это подтверждает результаты других исследований, что на данный момент нет убедительных критериев оценки проводимого неoadьювантного лечения на основании стандартных КТ-характеристик (размер, плотность и т.д.).

Отобранные 12 текстурных показателя включались в «лассо»-регрессию. Наиболее точными предикторами среди текстурных параметров оказались показатели разницы значений до и после лечения: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU.

Полученная нами диагностическая модель характеризовалась значительными объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0,55) и дискриминативными ($AUC = 0,93 [0,84; 1]$) характеристиками.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного

предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 27). В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 28, можно рассчитать вероятность регрессии опухоли на фоне НХТ. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

Полученная нами предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами обладает высокой точностью (80% в сравнении с 57.1% и 54.3%), чувствительностью (74.1% в сравнении с 20% и 6.7%) и специфичностью (100% в сравнении с 85% и 90%) в предоперационном прогнозировании степени регрессии опухоли на фоне НХТ.

По итогам отбора текстурных параметров на основе однофакторных логистических моделей, были отобраны 10 текстурных показателей после неoadьювантного лечения ($p < 0,1$) для предоперационного прогнозирования вставания опухоли в стенку брыжеечных сосудов, а средю параметров контрастирования был отобран показатель разницы RTE и CE в венозную фазу КТ-исследования до и после лечения.

Отобранные параметры включались в «лассо»-регрессию. Наиболее точными предикторами среди текстурных параметров оказались показатели после лечения: CONVENTIONAL_HUQ1, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness. Среди параметров контрастирования наиболее точным оказался показатель Δ RTE для венозной фазы исследования. Полученная нами диагностическая модель характеризовалась значительными объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0,55) и дискриминативными (AUC = 0,88 [95% ДИ: 0,76; 0,99]) характеристиками.

При исключении параметра контрастирования мы получили модель, включающую в себя только текстурные параметры: CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness.

Эта модель также характеризовалась высокими объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0,46) и дискриминативными (AUC = 0,88 [95% ДИ: 0,76; 1.00]) характеристиками.

В ходе работы было принято решение исключить показатель контрастирования (ΔRTE в венозную фазу КТ-исследования), так как данный показатель не дает значимого прироста объяснительных и дискриминативных показателей, а также в результате теста ДеЛонга ($p = 0.9615$), не было выявлено статистически значимых отличий между моделями в отношении их дискриминативных способностей. Также, включение дополнительного показателя в модель, который рассчитывается с использованием двух КТ-исследований не автоматическим путем в отличие от текстурных параметров, может приводить к дополнительным ошибкам и техническим сложностям, что на наш взгляд усложняет работу с моделью.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 32). В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 33, можно рассчитать вероятность вставания ПАПЖ в стенку брыжеечных сосудов. Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

Полученная нами предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами (таблица 9) обладает высокой точностью (82.9% в сравнении с 42.9% и 51.4%), чувствительностью (84.2% в сравнении с 52.6% и 73.7%) и специфичностью (81.2% в сравнении с 31.2% и 25%) в предоперационном прогнозировании вероятности вставания ПАПЖ в стенку магистральных сосудов.

ВЫВОДЫ

1. Выполнен текстурный анализ 126 КТ-изображений протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и 13 КТ-исследований с псевдотуморозным хроническим панкреатитом. Предложенная методика выполнения текстурного анализа позволяет выполнить сегментацию гиповаскулярных образований поджелудочной железы и извлечь текстурные параметры из компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием с различным протоколом сканирования.

2. Разработанная диагностическая модель для дифференциальной диагностики степени злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы включает текстурные показатели DISCRETIZED_Hustd, DISCRETIZED_HUQ3, GLCM_Correlation, GLZLM_LZLGE (венозная фаза КТ-исследования), CONVENTIONAL_HUQ3 (отсроченная фаза КТ-исследования) и обладает следующими дискриминативными характеристиками в отношении степени дифференцировки ПАПЖ: AUC для Grade ≥ 2 – 0,75 [95% ДИ: 0,6; 0,89], AUC для Grade 3 – 0,66 [95% ДИ: 0,53; 0,79]. Применение низкодозовых протоколов сканирования не влияет на показатели текстурного анализа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в оценке вероятностного предоперационного стадирования.

3. Разработанная диагностическая модель для дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита включает относительный коэффициент накопления в отсроченную фазу исследования (RTE), текстурные показатели CONVENTIONAL_HUQ2 и DISCRETIZED_HUQ1 (нативная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED_HUQ1 и GLRLM_RLNU (артериальная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED_Skewness (венозная фаза КТ-исследования) и

обладает точностью 81%, чувствительностью 92.3%, специфичностью 77.8% в выявлении псевдотуморозного хронического панкреатита.

4. Разработанные диагностические модели для оценки результатов неoadьювантной химиотерапии протоковой аденокарциномы поджелудочной железы включают в себя текстурные показатели, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования после лечения CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness для оценки участков врастания опухоли в стенку магистральных сосудов, а также показатели разницы значений до и после лечения, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU для оценки степени регресса опухоли на фоне лечения. Разработанные модели обладают точностью 82.9%, чувствительностью 84.2% и специфичностью 81.2% в выявлении участков врастания опухоли и точностью 80%, чувствительностью 74.1%, специфичностью 100% в выявлении неблагоприятного ответа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выполнения текстурного анализа гиповаскулярных образований поджелудочной железы необходимо выделять объем опухоли на аксиальных срезах в венозную фазу исследования с помощью 3D сегментации (допустимо использовать 2D сегментацию для определенных задач), затем синхронизировать остальные фазы вручную по срезам для получения идентичной области интереса, которая охватывает опухоль без выхода за пределы края поражения в необходимые фазы КТ-сканирования, и скопировать область интереса на другие необходимые фазы исследования с коррекцией возможного смещения.

2. При вероятностном прогнозировании степени дифференцировки протоковой аденокарциномы поджелудочной железы следует использовать предложенную нами модель. Прогнозирование грейда выполняется с помощью текстурных показателей венозной (DISCRETIZED_Hustd, DISCRETIZED_HUQ3, GLCM_Correlation, GLZLM_LZLGE) и отсроченной (CONVENTIONAL_HUQ3) фазы КТ-исследования с использованием представленного алгоритма или при помощи разработанного калькулятора:

https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_rus/ и

https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_eng/

3. При дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы и псевдотуморозного хронического панкреатита с помощью предложенной нами модели следует оценивать вероятность псевдотуморозного хронического панкреатита. Оценка проводится на основании относительного коэффициента накопления RTE в отсроченную фазу КТ-исследования и текстурных показателей венозной (DISCRETIZED_Hustd, DISCRETIZED_HUQ3, GLCM_Correlation, GLZLM_LZLGE) и отсроченной (CONVENTIONAL_HUQ3) фазы КТ-исследования с использованием представленного алгоритма или при помощи разработанного калькулятора: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

4. Для оценки результатов неoadьювантного лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы с помощью предложенных моделей следует оценить вероятность врастания опухоли в стенку магистральных сосудов с помощью текстурных показателей венозной фазы КТ-исследования после лечения (CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness), а также оценить степень регрессии опухоли при помощи показателей разницы значений до и после лечения, извлеченных из венозной фазы КТ-исследования: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU с использованием представленного алгоритма или с использованием разработанного калькулятора: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИП- Аутоиммунный панкреатит

КОП - Кистозное образование поджелудочной железы

КТ – Компьютерная томография

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

МРТ - Магнитно-резонансная томография

НХТ – Неоадьювантная химиотерапия

НЭО - Нейроэндокринные образования

ОФЭКТ-КТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПАПЖ – Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы

ПХП - Псевдотуморозный хронический панкреатит

ПЭТ-КТ - Позитронно–эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ-МРТ - Позитронно–эмиссионная магнитно-резонансная томография

РНК -Рибонуклеиновая кислота

РПЖ - Рак поджелудочной железы

СППО -Солидные псевдопапиллярные опухоли

УЗИ – Ультразвуковое исследование

AUC – Area under the curve (площадь под кривой)

CAP - College of American Pathologists (Колледж американских патологов)

GLRLM - Grey-Level Run Length Matrix

GLZLM -Grey-Level Zone Length Matrix,

GLCM -Grey Level Co-occurrence Matrix

IPMN - Intraductal papillary mucinous neoplasm (внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия)

LASSO - least absolute shrinkage and selection operator

NCCN - Национальный комплексной онкологической сети

NGLDM - Neighborhood Grey-Level Difference Matrix

PCA - Principal component analysis (анализ главных компонент)

ROI – Region of interest (область интереса)

WHO - World Health Organization

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, К. И. Миниинвазивные хирургические технологии с применением саморасширяющихся металлических стентов при механической желтухе опухолевого генеза: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Алексеев Константин Иванович. - Москва, 2016. - 25 с.

2. Влияние периоперационной внутриартериальной селективной химиотерапии на срок рецидивирования протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / А. В. Павловский, В. Е. Моисеенко, С. А. Попов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 3. - С. 14-22.

3. Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы: новые подходы в лабораторной и лучевой диагностике / Л. В. Винокурова, К. А. Лесько, Д. С. Бордин [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. – 2020. - № 1. – С. 36-42.

4. Кармазановский, Г. Г. Опухоли поджелудочной железы солидной структуры: протоколы лучевых исследований, дифференциальная диагностика (лекция, часть 1) / Г. Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2016. – № 4. – С. 54-63.

5. Кригер, А. Г. Лучевая диагностика и тактика хирургического лечения хронического панкреатита / А. Г. Кригер, Г. Г. Кармазановский, А. В. Смирнов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. - № 5. – С. 4-13.

6. Морфологическое обоснование применения интраоперационной лучевой терапии для профилактики локорегионального рецидива у больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы / Г. Р. Сетдикова, А. А. Карпов, О. В. Паклина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 52-60.

7. Парадуоденальный панкреатит (Groove Pancreatitis) / А. Б. Лукьянченко, К. А. Романова, Б. М. Медведева, Е. С. Колобанова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 1. – С. 52–58.
8. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И. А. Покатаев, О. А. Гладков, В. Е. Загайнов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3. – Спецвып. 2. – С. 468-482.
9. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы / Н. Н. Ветшева, В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Медицинская визуализация. – 2015. - № 6. – С. 85-92.
10. Хирургия протокового рака поджелудочной железы / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, Е. В. Ястребова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 18–30.
11. A combined nomogram model to preoperatively predict histologic grade in pancreatic neuroendocrine tumors / W. Liang, P. Yang, R. Huang [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2019. - Vol. 25, N. 2. - P. 584–594.
12. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer / H. Nasief, C. Zheng, D. Schott [et al.] // NPJ Precis. Oncol. – 2019. – Vol. 3. – P. 25.
13. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment / C. Cassinotto, J. Cortade, G. Belleannée [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2013. – Vol. 82, N. 4. – P. 589-593.
14. An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R / G. James, D. Witten, T. Hastie, R. Tibshirani. - New York: Springer, 2013. – P. 219-227.
15. Assessment of response to neoadjuvant therapy using CT texture analysis in patients with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma / A. A. Borhani, R. Dewan, A. Furlan [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2020. – Vol. 214, N. 2. – P. 362-369.
16. Assessment of treatment response during chemoradiation therapy for pancreatic cancer based on quantitative radiomic analysis of daily CTs: An exploratory

study / X. Chen, K. Oshima, D. Schott [et al.] // PLoS One. - 2017. – Vol. 12, N. 6. - P. e0178961.

17. Assessment of treatment response during chemoradiation therapy for pancreatic cancer based on quantitative radiomic analysis of daily CTs: An exploratory study / X. Chen, K. Oshima, D. Schott [et al.] // PloS One. – 2017. – Vol. 12, N. 6. – P. e0178961.

18. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger / M. Ducreux, A. S. Cuhna, C. Caramella [et al.] // Ann. Oncol. - 2015. – Vol. 26, Suppl. 5. – P. v56–68.

19. Chronic pancreatitis or pancreatic tumor? A Problem-solving approach / K. M. Wolske, J. Ponnatapura, O. Kolokythas [et al.] // Radiographics. - 2019. – Vol. 39, N. 7. - P. 1965-1982.

20. Classification of pancreatic cysts in computed tomography images using a random forest and convolutional neural network ensemble / K. Dmitriev, A. E. Kaufman, A. A. Javed [et al.] // Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. – 2017. – Vol. 10435. – P. 150-158.

21. Clinical and morphological features of paraduodenal pancreatitis: an Italian experience with 120 patients / N. de Pretis, F. Capuano, A. Amodio [et al.] // Pancreas. - 2017. – Vol. 46, N. 4. - P. 489-495.

22. Combining radiomic features with a miRNA classifier may improve prediction of malignant pathology for pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms / J. B. Permuth, J. Choi, Y. Balarunathan [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, N. 52. – P. 85785-85797.

23. Complementary role of computed tomography texture analysis for differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic neuroendocrine tumors in the portal-venous enhancement phase / C. P. Reinert, K. Baumgartner, T. Hepp [et al.] // Abdom.Radiol. (NY). - 2020. - Vol. 45, N. 3. - P. 750–758.

24. Computed tomography based radiomic signature as predictive of survival and local control after stereotactic body radiation therapy in pancreatic carcinoma / L.

Cozzi, T. Comito, A. Fogliata [et al.] // PloS One. – 2019. – Vol. 14, N. 1. – P. e0210758.

25. Computer-aided diagnosis of pancreas serous cystic neoplasms: a radiomics method on preoperative MDCT images / R. Wei, K. Lin, W. Yan [et al.] // Technol. Cancer Res. Treat. – 2019. – Vol. 18. – P. 1533033818824339.

26. Contrast-enhanced CT and diffusion-weighted MR imaging: performance as a prognostic factor in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Fukukura, K. Takumi, M. Higashi [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2014. - Vol. 83, N. 4. - P. 612-619.

27. Contrast-enhanced CT and texture analysis of mass-forming pancreatitis and cancer in the pancreatic head / J. J. Zhang, Q. Z. Li, J. H. Wang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2019. – Vol. 99, N. 33. – P. 2575-2580.

28. Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades / E. Belousova, G. Karmazanovsky, N. Karelskaya [et al.] // Clin. Radiol. - 2017. – Vol. 72, N. 2. - P. 150–158.

29. CT contrast enhancement correlates with pathological grade and microvessel density of pancreatic cancer tissues / S. H. Wang, Y. F. Sun, Y. Liu, Y. Zhou // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. - Vol. 8, N. 5. - P. 5443–5449.

30. CT enhancement and 3D texture analysis of pancreatic neuroendocrine Neoplasms / M. D’Onofrio, V. Ciaravino, N. Cardobi [et al.] // Sci. Rep. - 2019. – Vol. 9, N. 1. – P. 2176.

31. CT prediction of resectability and prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant treatment using image findings and texture analysis / B. R. Kim, J. H. Kim, S. J. Ahn [et al.] // Eur. Radiol. - 2019. – Vol. 29, N. 1. - P. 362-372.

32. CT radiomic features of superior mesenteric artery involvement in pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study / F. Rigioli, J. Hoye, R. Lerebours [et al.] // Radiology. – 2021. – Vol. 301, N. 3. - P. 610-622.

33. CT radiomics to predict high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / J. Chakraborty, A. Midya, L. Gazit [et al.] // *Med. Phys.* – 2018. – Vol. 45, N. 11. – P. 5019-5029.
34. CT radiomics–based preoperative survival prediction in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Park, J. G. Sham, S. Kawamoto [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2021. – Vol. 217, N. 5. – P. 1104-1112.
35. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes / M. G. Lubner, N. Stabo, S. J. Lubner [et al.] // *Abdom. Imaging.* - 2015. - Vol. 40, N. 7. - P. 2331-2337.
36. CT texture analysis for the presurgical prediction of superior mesenteric–portal vein invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma: comparison with CT imaging features / F. Chen, Y. Zhou, X. Qi [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2021. – Vol. 76, N. 5. – P. 358-366.
37. CT texture analysis of ductal adenocarcinoma downstaged after chemotherapy / V. Ciaravino, N. Cardobi, R. de Robertis [et al.] // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38, N. 8. – P. 4889-4895.
38. CT texture analysis of pancreatic cancer / K. Sandrasegaran, Y. Lin, M. Asare-Sawiri [et al.] // *Eur. Radiol.* - 2019. – Vol. 29, N. 3. - P. 1067-1073.
39. CT texture features are associated with overall survival in pancreatic ductal adenocarcinoma—a quantitative analysis / A. Eilaghi, S. Baig, Y. Zhang [et al.] // *BMC Med. Imag.* - 2017. – Vol. 17, N. 1. - P. 38.
40. CT-based radiomics score for distinguishing between grade 1 and grade 2 nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors / Y. Bian, H. Jiang, C. Ma [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2020. - Vol. 215, N. 4. - P. 852–863.
41. CT-derived radiomic features to discriminate histologic characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors / G. Benedetti, M. Mori, M. M. Panzeri [et al.] // *Radiologia Medica.* - 2021. - Vol. 126, N. 6. - P. 745-760.
42. CT-determined resectability of borderline resectable and unresectable pancreatic adenocarcinoma following FOLFIRINOX therapy / J. K. Jang, J. H. Byun, J. H. Kang [et al.] // *Eur. Radiol.* - 2021. – Vol. 31, N. 2. - P. 813–823.

43. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales / M. R. Siddiqui, J. Bhoday, N. J. Battersby [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N. 37. – P. 8414–8434.
44. Delta-radiomics of daily CTs acquired during chemo-radiation therapy of pancreatic cancer / H. Nasief, W. Hall, S. Klawikowski [et al.] // *Med. Physics.* – 2018. – Vol. 45, N. 6. – P. E140.
45. Detecting tumour response and predicting resectability after neoadjuvant therapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer / S. G. Barreto, B. Loveday, J. A. Windsor, S. Pandanaboyana // *ANZ J. Surg.* - 2019. – Vol. 89, N. 5. - P. 481–487.
46. Development and multicenter validation of a CT-based radiomics signature for discriminating histological grades of pancreatic ductal adenocarcinoma / N. Chang, L. Cui, Y. Luo [et al.] // *Quantit. Imaging Med. Surg.* – 2020. – Vol. 10, N. 3. – P. 692.
47. Development and validation of a nomogram to predict survival in pancreatic head ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy / F. Peng, T. Qin, M. Wang [et al.] // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 734673.
48. Development and validation of a novel nomogram for predicting the prognosis of patients with resected pancreatic adenocarcinoma / H. Ren, C. R. Wu, S. Aimaiti, C. F. Wang // *Oncol. lett.* – 2020. – Vol. 19, N. 6. – P. 4093-4105.
49. Diagnosis and management of pancreatic adenocarcinoma in the background of chronic pancreatitis: core issues / R. A. Narkhede, G. S. Desai, P. P. Prasad, P. K. Wagle // *Dig. Dis.* - 2019. – Vol. 37, N. 4. - P. 315-324.
50. Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review / R. Yang, M. Lu, X. Qian [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2014. – Vol. 140, N. 12. - P. 2077–2086.
51. Diagnostic accuracy of unenhanced CT texture analysis to differentiate mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Ren, R. Zhao, J. Zhang [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2020. – Vol. 45, N. 5. – P. 1524-1533.
52. Differential diagnosis of nonhypervascular pancreatic neuroendocrine neoplasms from pancreatic ductal adenocarcinomas, based on computed tomography

radiological features and texture analysis / H. Yu, Z. Huang, M. Li [et al.] // Acad. Radiol. - 2020. - Vol. 27, N. 3. - P. 332–341.

53. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma using dual-phase computed tomography / A. Zaheer, V. K. Singh, V. S. Akshintala [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. - 2014. - Vol. 38, N. 1. - P. 146–152.

54. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma with CT radiomics features / S. Park, L. C. Chu, R. H. Hruban [et al.] // Diagn. Interv. Imaging. – 2020. – Vol. 101, N. 9. – P. 555-564.

55. Differentiating hypovascular pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinoma based on CT texture analysis / Z. Wang, X. Chen, J. Wang [et al.] // Acta Radiol. – 2020. – Vol. 61, N. 5. – P. 595-604.

56. Differentiation of atypical non-functional pancreatic neuroendocrine tumor and pancreatic ductal adenocarcinoma using CT based radiomics / M. He, Z. Liu, Y. Lin [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2019. – Vol. 117. – P. 102-111.

57. Differentiation of atypical pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinomas: Using whole-tumor CT texture analysis as quantitative biomarkers / J. Li, J. Lu, P. Liang [et al.] // Cancer Med. – 2018. – Vol. 7, N. 10. – P. 4924-4931.

58. Differentiation of chronic mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma using contrast-enhanced computed tomography / S. Ren, X. Chen, W. Cui [et al.] // Cancer Manag. Res. – 2019. - Vol. 11. - P. 7857–7866.

59. Differentiation of intrapancreatic accessory spleen from small hypervascular neuroendocrine tumor of the pancreas: textural analysis on contrast-enhanced computed tomography / X. Lin, L. Xu, A. Wu [et al.] // Acta Radiologica. - 2019. - Vol. 60, N. 5. - P. 553–560.

60. Differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from pancreas renal cell carcinoma metastases on CT using qualitative and quantitative features / C. B. van der Pol, S. Lee, S. Tsai [et al.] // Abdom. Radiol. (NY). - 2019. - Vol. 44, N. 3. - P. 992–999.

61. Discrimination of pancreatic serous cystadenomas from mucinous cystadenomas with CT textural features: based on machine learning / J. Yang, X. Guo, X. Ou [et al.] // *Frontiers Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 494.
62. Elbanna, K. Y. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review / K. Y. Elbanna, H. J. Jang, T. K. Kim // *Insights Imaging.* - 2020. – Vol. 11, N. 1. - P. 58.
63. Evaluation of texture analysis for the differential diagnosis of mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma on contrast-enhanced CT images / S. Ren, J. Zhang, J. Chen [et al.] // *Front. Oncol.* – 2019. - Vol. 9, N. - P. 1171.
64. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: Correlation with enhancement patterns on CT / H. Hata, H. Mori, S. Matsumoto [et al.] // *Abdom. Imaging.* - 2010. - Vol. 35, N. 2. - P. 172–180.
65. Follicular pancreatitis: a rare pancreatic inflammatory pseudotumor / W. J. Tom, X. Xu, N. Vahdat [et al.] // *Clin. Imaging.* - 2020. – Vol. 59, N. 1. - P. 39-44.
66. Goyen, M. Radiogenomic imaging-linking diagnostic imaging and molecular diagnostics / M. Goyen // *World J. Radiol.* - 2014. – Vol. 6, N. 8. - P. 519-522.
67. Harrell, F. E. Describing, resampling, validating, and simplifying the model / F. E. Harrell // *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* - 2nd ed. - New York: Springer Cham Heidelberg, 2015. – P. 110-111.
68. Harrell, F. E. Introduction / F. E. Harrell // *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* - 2nd ed. - New York: Springer Cham Heidelberg, 2015. – P. 8-10.
69. Harrell, F. E. Overview of maximum likelihood estimation / F. E. Harrell // *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* - 2nd ed. - New York: Springer Cham Heidelberg, 2015. – P. 209-212.

70. Hypovascular pancreas head adenocarcinoma: CT texture analysis for assessment of resection margin status and high-risk features / A. Kulkarni, Carrion- I. Martinez, N. N. Jiang [et al.] // *Eur. Radiol.* - 2020. – Vol. 30, N. 5. - P. 2853-2860.
71. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis / J. R. Treadwell, H. M. Zafar, M. D. Mitchell [et al.] // *Pancreas.* - 2016. – Vol. 45, N. 6. - P. 789-795.
72. Improving treatment response prediction for chemoradiation therapy of pancreatic cancer using a combination of delta-radiomics and the clinical biomarker CA19-9 / H. Nasief, W. Hall, C. Zheng [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1464.
73. Interobserver agreement and accuracy of preoperative endoscopic ultrasound-guided biopsy for histological grading of pancreatic cancer / A. Larghi, L. Correale, R. Ricci [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. - Vol. 47, N. 4. - P. 308-314.
74. Introduction to radiomics / M. E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs [et al.] // *J. Nuclear Med.* – 2020. - Vol. 61, N. 4. – P. 488–495.
75. Johnson, P. T. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: Dynamic MR imaging / P. T. Johnson, E. K. Outwater // *Radiology.* – 1999. - Vol. 212, N. 1. - P. 213–218.
76. Khandelwal, A. Autoimmune pancreatitis: an update / A. Khandelwal, D. Inoue, N. Takahashi // *Abdomin. Radiol.* - 2020. – Vol. 45, N. 5. - P. 1359-1370.
77. LIFEx: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity / C. Nioche, F. Orlhac, S. Boughdad [et al.] // *Cancer Res.* – 2018. - Vol. 78, N. 16. - P. 4786–4789.
78. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy / C. Cassinotto, A. Mouries, J. P. Lafourcade [et al.] // *Radiology.* – 2014. – Vol. 273, N. 1. – P. 108-116.
79. Machicado, J. D. Radiomics for the diagnosis and differentiation of pancreatic cystic lesions / J. D. Machicado, E. J. Koay, S. G. Krishna // *Diagnostics (Basel).* - 2020. – Vol. 10, N. 7. - P. 505.

80. Majumder, S. Autoimmune pancreatitis / S. Majumder, N. Takahashi, S. T. Chari // *Dig. Dis. Sci.* - 2017. – Vol. 62, N. 7. - P. 1762-1769.
81. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer / E. Versteijne, J. A. Vogel, M. G. Besselink [et al.]; Dutch Pancreatic Cancer Group // *Br. J. Surg.* – 2018. - Vol.105, N. 8. - P. 946–958.
82. Morphological imaging and CT histogram analysis to differentiate pancreatic neuroendocrine tumor grade 3 from neuroendocrine carcinoma / A. Azoulay, J. Cros, M. P. Vullierme [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* - 2020. – Vol. 101, N. 12. - P. 821–830.
83. MRI texture analysis for differentiating nonfunctional pancreatic neuroendocrine neoplasms from solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas / X. Li, H. Zhu, X. Qian [et al.] // *Acad. Radiol.* - 2020. – Vol. 27, N. 6. - P. 815–823.
84. MRI-based radiomics approach for differentiation of hypovascular non-functional pancreatic neuroendocrine tumors and solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas / T. Song, Q. W. Zhang, S. F. Duan [et al.] // *BMC Med. Imaging.* - 2021. – Vol. 21, N. 1. – P. 36.
85. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma / A. J. Grossberg, L. C. Chu, C. R. Deig [et al.] // *CA: Cancer J. Clin.* - 2020. – Vol. 70, N. 5. - P. 375-403.
86. Noncontrast radiomics approach for predicting grades of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors / Y. Bian, Z. Zhao, H. Jiang [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* - 2020. – Vol. 52, N. 4. - P. 1124–1136.
87. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie / J. R. Delpero, J. M. Boher, A. Sauvanet [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* - 2015. – Vol. 22, N. 6. - P. 1874–1883.
88. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2019 / M. A. Tempero, M. P. Malafa, E. G. Chiorean [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* - 2019. – Vol. 17, N. 1. - P. 202-210.

89. Pancreatic adenocarcinoma: a simple CT score for predicting margin-positive resection in patients with resectable disease / C. Cassinotto, A. Dohan, G. Zogopoulos [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2017. - Vol. 95. - P. 33-38.
90. Pancreatic adenocarcinoma: cross-sectional imaging techniques / N. M. Kulkarni, D. M. Hough, P. P. Tolat [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY)*. – 2018. - Vol. 43, N. 2. - P. 253-263.
91. Pancreatic duct abnormalities in focal autoimmune pancreatitis: MR/MRCP imaging findings / R. Negrelli, R. Manfredi, B. Pedrinolla [et al.] // *Eur. Radiol.* - 2015. – Vol. 25, N. 2. - P. 359-367.
92. Pancreatic ductal adenocarcinoma at CT: a combined nomogram model to preoperatively predict cancer stage and survival outcome / C. Cen, L. Liu, X. Li [et al.] // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 1980.
93. Pancreatic ductal adenocarcinoma showing iso-attenuation in early-phase contrast-enhanced CT: comparison with histopathological findings / S. Itoh, H. Satake, T. Ohta [et al.] // *Radiat. Med.* – 2002. - Vol. 20, N. 2. - P. 59–67.
94. Pancreatic ductal adenocarcinoma: machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis for prediction of histopathological grade / W. Qiu, N. Duan, X. Chen [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 9253-9264.
95. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis / T. W. Choi, J. H. Kim, M. H. Yu [et al.] // *Acta Radiologica*. - 2018. – Vol. 59, N. 4. - P. 383–392.
96. Parekh, V. Radiomics: a new application from established techniques / V. Parekh, M. A. Jacobs // *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* - 2016. – Vol. 1, N. 2. - P. 207–226.
97. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis / H. Nawaz, C. Y. Fan, J. Kloke [et al.] // *JOP*. – 2013. – Vol. 14, N. 5. – P. 484–497.
98. Performance of CT-based radiomics in diagnosis of superior mesenteric vein resection margin in patients with pancreatic head cancer / Y. Bian, H. Jiang, C. Ma [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY)*. - 2020. – Vol. 45, N. 3. - P. 759-773.

99. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grade based on CT features and texture analysis / R. Canellas, K. S. Burk, A. Parakh, D. V. Sahani // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2018. – Vol. 210, N. 2. - P. 341–346.
100. Preliminary study of tumor heterogeneity in imaging predicts two-year survival I pancreatic cancer patients / J. Chakraborty, L. Langdon-Embry, K. M. Cunanan [et al.] // *PLoS One.* - 2017. – Vol. 12, N. 12. - P. e0188022.
101. Preoperative CT texture features predict prognosis after curative resection in pancreatic cancer / H. S. Kim, Y. J. Kim, K. G. Kim, J. S. Park // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, N. 1. – P. 17389.
102. Prognosis based definition of resectability in pancreatic cancer: a road map to new guidelines / A. Oba, C. Croce, P. Hosokawa [et al.] // *Ann. Surg.* - 2020. – Vol. 275, N. 1. – P. 175-181.
103. Prognostic value of CT radiomic features in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma / F. Khalvati, Y. Zhang, S. Baig [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, N. 1. – P. 5449.
104. Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness / D. V. Sahani, N. I. Sainani, M. A. Blake [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197. – P. W53–61.
105. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Pancreas With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. - Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gihepatobiliary-pancreas-exocrine-17protocol-4001.pdf>
106. Quantitative imaging to evaluate malignant potential of IPMNs / A. N. Hanania, L. E. Bantis, Z. Feng [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, N. 52. – P. 85776-85784.
107. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer / C. R. Ferrone, G. Marchegiani, T. S. Hong [et al.] // *Ann. Surg.* - 2015. – Vol. 261, N. 1. - P. 12–17.

108. Radiomic feature reproducibility in contrast-enhanced CT of the pancreas is affected by variabilities in scan parameters and manual segmentation / R. Yamashita, T. Perrin, J. Chakraborty [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30, N. 1. – P. 195-205.

109. Radiomics analysis based on diffusion kurtosis imaging and T2 weighted imaging for differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from solid pseudopapillary tumors / Y. J. Shi, H. T. Zhu, Y. L. Liu [et al.] // *Front. Oncol.* - 2020. – Vol. 10. - P. 1624.

110. Radiomics-based outcome prediction for pancreatic cancer following stereotactic body radiotherapy / E. Parr, Q. Du, C. Zhang [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12, N. 4. – P. 1051.

111. Reproducibility of CT texture features of pancreatic neuroendocrine neoplasms / I. S. Gruzdev, K. A. Zamyatina, V. S. Tikhonova [et al.] // *Eur. J. Radiol.* - 2020. - Vol. 133. - P. 109371.

112. Resectable pancreatic adenocarcinoma: role of CT quantitative imaging biomarkers for predicting pathology and patient outcomes / C. Cassinotto, J. Chong, G. Zogopoulos [et al.] // *Eur. J. Radiol.* - 2017. – Vol. 90. - P. 152–158.

113. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators / M. H. Katz, J. B. Fleming, P. Bhosale [et al.] // *Cancer.* - 2012. - Vol. 118, N. 23. - P. 5749-5756.

114. Robustness of CT radiomic features against image discretization and interpolation in characterizing pancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Loi, M. Mori, G. Benedetti [et al.] // *Phys. Med.* - 2020. - Vol. 76. - P. 125–133.

115. Role of the preoperative usefulness of the pathological diagnosis of pancreatic diseases / K. Matsumoto, Y. Takeda, T. Onoyama [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2016. – Vol. 8, N. 9. – C. 656-662.

116. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: clinical-pathological features and management, a single-center experience / C. P. Hansen, T. S. Kristensen, J. H. Storkholm, B. H. Federspiel // *Rare Tumors.* – 2019. – Vol. 11. – P. 2036361319878513.

117. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: radiological and surgical review / D. Gandhi, P. Sharma, K. Parashar [et al.] // Clin. Imaging. - 2020. – Vol. 67. – P. 101-107.
118. Steyerberg, E. W. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating / E. W. Steyerberg. - 2nd ed. - New York: Springer, 2019. – P. 220-221; 251-254.
119. Survival of patients with borderline resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy and surgery / C. A. Barnes, M. I. Chavez, S. Tsai [et al.] // Surgery. - 2019. – Vol. 166, N. 3. - P. 277–285.
120. Survival prediction after upfront surgery in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: Radiomic, clinic-pathologic and body composition analysis / H. Shi, Y. Wei, S. Cheng [et al.] // Pancreatology. – 2021. – Vol. 21, N. 4. – P. 731-737.
121. Survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma by quantitative computed tomography image analysis / M. A. Attiyeh, J. Chakraborty, A. Doussot [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2018. – Vol. 25, N. 4. - P. 1034–1042.
122. Tempero, M. A. NCCN guidelines updates: pancreatic cancer / M. A. Tempero // J. Natl. Compr. Canc. Netw. - 2019. – Vol. 17, N. 5.5. - P. 603-605.
123. Textural analysis on contrast-enhanced CT in pancreatic neuroendocrine neoplasms: association with WHO grade / C. Guo, X. Zhuge, Z. Wang [et al.] // Abdom. Radiol. (NY). - 2019. - Vol. 44, N. 2. - P. 576–585.
124. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et al.]; WHO Classification of Tumours Editorial Board // Histopathology. – 2020. - Vol. 76, N. 2. - P. 182–188.
125. The clinical utility of CA 19–9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates / K. E. Poruk, D. Z. Gay, K. Brown [et al.] // Curr. Mol. Med. - 2013. - Vol. 13, N. 3. - P. 340–351.
126. The differentiation of pancreatic neuroendocrine carcinoma from pancreatic ductal adenocarcinoma: the values of CT imaging features and texture analysis / C. Guo, X. Zhuge, Q. Wang [et al.] // Cancer Imaging. – 2018. – Vol. 18, N. 1. – P. 37.

127. Tumor heterogeneity of pancreas head cancer assessed by CT texture analysis: association with survival outcomes after curative resection / G. Yun, Y. H. Kim, Y. J. Lee [et al.] // *Sci. Rep.* - 2018. – Vol. 8, N. 1. - P. 7226.

128. Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Role of CT quantitative imaging biomarkers for predicting outcomes of patients treated with chemotherapy / S. H. Cheng, Y. J. Cheng, Z. Y. Jin, H. D. Xue // *Eur. J. Radiol.* - 2019. – Vol. 113. - P. 188-197.

129. Usefulness of texture analysis for grading pancreatic neuroendocrine tumors on contrast-enhanced computed tomography and apparent diffusion coefficient maps / K. Ohki, T. Igarashi, H. Ashida [et al.] // *Japan. J. Radiol.* - 2021. - Vol. 39, N. 1. - P. 66–75.

130. Utility of CT radiomics features in differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from normal pancreatic tissue / L. C. Chu, S. Park, S. Kawamoto [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213, N. 2. - P. 349-357.

131. Validation of prognostic radiomic features from resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in patients with advanced disease undergoing chemotherapy / E. Salinas-Miranda, F. Khalvati, K. Namdar [et al.] // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2021. - Vol. 72, N. 4. - P. 605-613.

132. What should guide the performance of venous resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma with venous contact? / J. Navez, C. Bouchart, D. Lorenzo [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28, N. 11. – P. 6211-6222.

133. Windsor, J. A. The concept of 'borderline resectable' pancreatic cancer: limited foundations and limited future? / J. A. Windsor, S. G. Barreto // *J. Gastrointest. Oncol.* - 2017. – Vol. 8, N. 1. - P. 189–193.

134. Yield of surgery in solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A case series and literature review / F. Silano, R. B. de Melo Amaral, R. C. Santana [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* - 2021. – Vol. 13, N. 6. - P. 589-599.

135. Zhang, L. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer / L. Zhang, S. Sanagapalli, A. Stoita // *World J. Gastroenterol.* - 2018. – Vol. 24, N. 19. - P. 2047–2060.

136. Zins, M. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy / M. Zins, C. Matos, C. Cassinotto // *Radiology.* - 2018. – Vol. 287, N. 2. - P. 374–390.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 - Результаты однофакторного отбора предикторов для определения степени дифференцировки протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Фаза КТ	Предиктор	ОШ [95% ДИ]	ОШ _{std} [95% ДИ]	P	P _{adj}
Артериальная	DISCRETIZED_HUE _{ExcessKurtosis}	1,28 [0,99; 1,78]	1,50 [0,99; 2,58]	0,0795	0,7006
	DISCRETIZED_HU _{Kurtosis}	1,28 [0,99; 1,78]	1,50 [0,99; 2,58]	0,0795	0,7006
	CONVENTIONAL_HU _{Kurtosis}	1,27 [0,99; 1,75]	1,50 [0,99; 2,56]	0,0806	0,7006
	CONVENTIONAL_HU _{ExcessKurtosis}	1,27 [0,99; 1,75]	1,50 [0,99; 2,56]	0,0806	0,7006
Венозная	DISCRETIZED_HU _{Q3}	0,71 [0,56; 0,89]	0,53 [0,34; 0,81]	0,0039	0,5254
	CONVENTIONAL_HU _{Q3}	0,97 [0,94; 0,99]	0,54 [0,34; 0,82]	0,0049	0,5254
	CONVENTIONAL_HU _{Q2}	0,97 [0,95; 0,99]	0,58 [0,37; 0,88]	0,0122	0,5254
	DISCRETIZED_HU _{Q2}	0,76 [0,60; 0,94]	0,59 [0,38; 0,90]	0,0155	0,5254
	DISCRETIZED_HU _{mean}	0,75 [0,59; 0,95]	0,60 [0,39; 0,91]	0,0174	0,5254
	CONVENTIONAL_HU _{mean}	0,97 [0,95; 0,99]	0,60 [0,39; 0,91]	0,0176	0,5254
	GLRLM_HGRE	1,00 [1,00; 1,00]	0,60 [0,39; 0,91]	0,0177	0,5254

Продолжение таблицы 1					
	GLRLM_SRHGE	1,00 [1,00; 1,00]	0,60 [0,39; 0,91]	0,0186	0,5254
	GLZLM_HGZE	1,00 [1,00; 1,00]	0,64 [0,42; 0,97]	0,0367	0,7006
	CONVENTIONAL_H UQ1	0,98 [0,96; 1,00]	0,66 [0,43; 0,99]	0,0496	0,7006
	DISCRETIZED_HUQ1	0,80 [0,64; 1,00]	0,66 [0,43; 0,99]	0,0498	0,7006
	GLCM_Correlation	0,06 [0,00; 1,08]	0,67 [0,43; 1,01]	0,0590	0,7006
	GLZLM_LZLGE	1,37 [1,02; 2,10]	1,64 [1,02; 3,23]	0,0839	0,7006
	DISCRETIZED_HUstd	0,52 [0,25; 1,09]	0,69 [0,46; 1,05]	0,0848	0,7006
	CONVENTIONAL_H Ustd	0,94 [0,87; 1,01]	0,69 [0,46; 1,05]	0,0849	0,7006
	GLZLM_LZE	1,00 [1,00; 1,00]	1,60 [1,00; 3,10]	0,0941	0,7006
Отсроченная	DISCRETIZED_HUQ1	0,73 [0,55; 0,97]	0,63 [0,41; 0,96]	0,0351	0,7006
	DISCRETIZED_HUQ2	0,72 [0,53; 0,98]	0,64 [0,42; 0,98]	0,0408	0,7006
	CONVENTIONAL_H UQ2	0,97 [0,94; 1,00]	0,66 [0,43; 1,00]	0,0544	0,7006
	CONVENTIONAL_H UQ1	0,97 [0,94; 1,00]	0,67 [0,43; 1,02]	0,0634	0,7006
	DISCRETIZED_HUmean	0,74 [0,52; 1,02]	0,68 [0,44; 1,03]	0,0715	0,7006
	CONVENTIONAL_H Umean	0,97 [0,94; 1,00]	0,68 [0,44; 1,03]	0,0728	0,7006
	GLRLM_HGRE	1,00 [1,00; 1,00]	0,68 [0,45; 1,03]	0,0733	0,7006
	CONVENTIONAL_H UQ3	0,97 [0,93; 1,00]	0,69 [0,45; 1,04]	0,0774	0,7006

ОШ – отношение шансов; ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный.

Таблица 2 - Результаты однофакторного отбора предикторов среди текстурных показателей для дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита

Фаза КТ	Предиктор	AUC [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	P	P _{adj}
Нативная	CONVENTIONAL_HUmean	85.5 [75.2-95.7]	1.33 [1.13-1.65]	<0.0001	0.0007
	CONVENTIONAL_HUQ1	85.0 [73.0-97.0]	1.23 [1.09-1.45]	<0.0001	0.0008
	CONVENTIONAL_HUQ2	87.2 [77.6-96.8]	1.35 [1.15-1.69]	<0.0001	0.0007
	CONVENTIONAL_HUQ3	82.5 [71.5-93.5]	1.16 [1.05-1.31]	0.0005	0.0101
	DISCRETIZED_HUmean	85.5 [75.3-95.6]	16.64 [3.40-148.3]	<0.0001	0.0007
	DISCRETIZED_HUQ1	81.9 [70.7-93.2]	5.33 [2.02-19.98]	<0.0001	0.0014
	DISCRETIZED_HUQ2	81.0 [69.8-92.2]	7.37 [2.33-30.41]	<0.0001	0.0015
	DISCRETIZED_HUQ3	78.9 [67.2-90.7]	3.76 [1.61-11.45]	0.0004	0.0099
	GLRLM_LGRE	84.4 [73.6-95.3]	0.00 [0.00-0.00]	<0.0001	0.0007
	GLRLM_HGRE	85.8 [75.7-95.8]	1.01 [1.01-1.02]	<0.0001	0.0007
	GLRLM_SRLGE	72.1 [56.4-87.8]	0.00 [0.00-0.00]	0.0139	0.1413
	NGLDM_Coarseness	70.7 [54.0-87.4]	0.00 [0.00-0.00]	0.0174	0.1640

	Продолжение таблицы 2				
	GLZLM_LGZE	76.5 [61.1-91.9]	0.00 [0.00-0.00]	0.0003	0.0084
	GLZLM_HGZE	76.9 [61.8-92.0]	1.01 [1.00-1.02]	0.0002	0.0067
Артериальная	CONVENTIONAL_HUmean	75.6 [63.1-88.1]	1.05 [1.01-1.10]	0.0078	0.1101
	CONVENTIONAL_HUQ1	80.3 [69.3-91.2]	1.06 [1.02-1.11]	0.0029	0.0531
	CONVENTIONAL_HUQ2	76.3 [64.1-88.4]	1.05 [1.01-1.10]	0.0078	0.1101
	CONVENTIONAL_HUQ3	69.8 [55.6-84.0]	1.04 [1.00-1.08]	0.0263	0.1858
	DISCRETIZED_HUmean	75.6 [63.1-88.1]	1.69 [1.14-2.68]	0.0077	0.1101
	DISCRETIZED_HUQ1	79.9 [69.2-90.7]	1.86 [1.25-3.00]	0.0017	0.0324
	DISCRETIZED_HUQ2	72.8 [59.8-85.9]	1.52 [1.05-2.30]	0.0240	0.1782
	DISCRETIZED_HUQ3	72.1 [58.9-85.2]	1.52 [1.05-2.30]	0.0244	0.1782
	SHAPE_Volume(vx)	71.4 [54.2-88.6]	1.00 [1.00-1.00]	0.0136	0.1413
	GLRLM_LGRE	76.1 [63.7-88.5]	0.00 [0.00-0.00]	0.0061	0.1028
	GLRLM_HGRE	75.3 [62.6-87.9]	1.00 [1.00-1.00]	0.0090	0.1173

Продолжение таблицы 2					
	GLRLM_SRLGE	74.0 [61.1-86.9]	0.00 [0.00-0.00]	0.0122	0.1347
	GLRLM_GLNU	70.4 [53.2-87.6]	1.00 [1.00-1.00]	0.0246	0.1782
	GLRLM_RLNU	71.7 [54.1-89.4]	1.00 [1.00-1.00]	0.0095	0.1173
	NGLDM_Coarseness	73.2 [55.0-91.3]	0.00 [0.00-0.00]	0.0212	0.1782
	GLZLM_LGZE	73.6 [59.5-87.6]	0.00 [0.00-0.00]	0.0170	0.1640
	GLZLM_HGZE	72.2 [57.7-86.8]	1.00 [1.00-1.00]	0.0226	0.1782
	Венозная	CONVENTIONAL_HU Skewness	75.3 [60.7-89.8]	0.14 [0.02-0.76]	0.0227
DISCRETIZED_HUSkewness		75.1 [60.4-89.8]	0.13 [0.01-0.75]	0.0221	0.1782
SHAPE_Volume(vx)		70.2 [52.2-88.3]	1.00 [1.00-1.00]	0.0195	0.1767
GLRLM_RLNU		70.2 [51.8-88.7]	1.00 [1.00-1.00]	0.0121	0.1347

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный.

Таблица 3 - Результаты оценки ассоциации разницы текстурных параметров до и после неoadьювантного лечения с TRS с помощью однофакторных логистических моделей

Текстурный показатель	AUC	ОШ [95% ДИ]	P	P_{adj}
CONVENTIONAL_HUmean	70.8 [45.3-96.3]	0.03 [0.00-0.97]	0.0476	0.2751
CONVENTIONAL_HUstd	57.4 [31.3-83.6]	1.09 [0.18-4.39]	0.9106	0.9882
CONVENTIONAL_HUQ1	69.9 [46.4-93.4]	0.25 [0.03-1.61]	0.1503	0.5209
CONVENTIONAL_HUQ2	70.8 [45.4-96.3]	0.04 [0.00-1.16]	0.0615	0.3198
CONVENTIONAL_HUQ3	75.5 [53.7-97.3]	0.01 [0.00-0.37]	0.0205	0.1775
CONVENTIONAL_HUSkewness	61.6 [36.9-86.2]	1.02 [0.92-1.11]	0.6792	0.9882
CONVENTIONAL_HUKurtosis	71.8 [45.8-97.7]	79.84 [1.94-7754]	0.0199	0.1775
CONVENTIONAL_HUExcess Kurtosis	51.9 [26.6-77.1]	1.02 [0.89-1.16]	0.7195	0.9882
DISCRETIZED_HUmean	73.1 [46.0-100.0]	0.00 [0.00-0.01]	0.0331	0.2323
DISCRETIZED_HUstd	55.6 [29.8-81.3]	1.16 [0.21-4.75]	0.8407	0.9882
DISCRETIZED_HUQ1	77.1 [53.4-100.0]	0.00 [0.00-0.00]	0.0074	0.1775
DISCRETIZED_HUQ2	72.0 [44.5-99.4]	0.00 [0.00-0.02]	0.0357	0.2323

Продолжение таблицы 3

DISCRETIZED_HUQ3	69.2 [49.0-89.4]	0.03 [0.00- 111555733593]	0.7615	0.9882
DISCRETIZED_HUSkewness	55.6 [29.6-81.5]	0.94 [0.81-1.02]	0.0486	0.5209
DISCRETIZED_HUKurtosis	62.5 [34.2-90.8]	12.88 [0.25-982]	0.2050	0.5695
DISCRETIZED_HUExcessKurtosis	51.4 [26.5-76.3]	1.00 [0.91-1.09]	0.9338	0.9882
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10	56.5 [29.8-83.1]	1.10 [0.03-28.84]	0.9530	0.9882
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2	56.5 [29.8-83.1]	1.10 [0.03-28.84]	0.9530	0.9882
DISCRETIZED_HISTO_Energy[=Uniformity]	57.4 [30.9-84.0]	0.89 [0.31-1.24]	0.6048	0.9882
DISCRETIZED_AUC_CSH	75.0 [48.7- 100.0]	0.00 [0.00-0.04]	0.0191	0.1775
GLCM_Homogeneity[=Inverse Difference]	53.7 [27.9-79.5]	0.48 [0.01-1.57]	0.3975	0.8326
GLCM_Energy[=AngularSecondMoment]	52.8 [26.2-79.3]	0.97 [0.69-1.07]	0.6043	0.9882
GLCM_Contrast[=Variance]	52.3 [26.3-78.3]	1.06 [0.53-1.75]	0.8301	0.9882
GLCM_Correlation	62.0 [38.5-85.5]	1.1	0.5237	0.9882
GLCM_Entropy_log10	55.6 [29.3-81.8]	0.97 [0.02-30.50]	0.9882	0.9882

Продолжение таблицы 3

GLCM_Entropy_log2[=JointEntropy]	55.6 [29.3-81.8]	0.97 [0.02-30.50]	0.9882	0.9882
GLCM_Dissimilarity	53.2 [27.3-79.2]	1.32 [0.27-5.51]	0.7011	0.9882
GLRLM_SRE	54.2 [28.3-80.0]	1.34 [0.00-4858.81]	0.9419	0.9882
GLRLM_LRE	51.9 [25.6-78.1]	1.30 [0.22-6.46]	0.7528	0.9882
GLRLM_LGRE	75.0 [48.7-100.0]	—	0.0163	0.1775
GLRLM_HGRE	71.3 [44.5-98.0]	0.00 [0.00-2756.97]	0.2230	0.5799
GLRLM_SRLGE	62.5 [36.3-88.7]	13.37 [0.10-28409.65]	0.3699	0.8326
GLRLM_SRHGE	46.3 [21.5-71.1]	0.17 [0.00-336.55]	0.6418	0.9882
GLRLM_LRLGE	56.5 [31.5-81.5]	2.07 [0.37-12.13]	0.4003	0.8326
GLRLM_LRHGE	50.5 [23.5-77.4]	1.31 [0.21-6.81]	0.7508	0.9882
GLRLM_GLNU	64.4 [42.1-86.6]	0.24 [0.01-1.34]	0.1738	0.5315
GLRLM_RLNU	61.1 [36.9-85.3]	1.13 [0.24-3.79]	0.8468	0.9882
GLRLM_RP	51.4 [24.5-78.2]	0.75 [0.00-350]	0.9253	0.9882
NGLDM_Coarseness	64.4 [40.5-88.2]	1.34 [0.79-2.28]	0.2702	0.6690

Продолжение таблицы 3

NGLDM_Contrast	49.5 [24.1-75.0]	1.29 [0.29-5.62]	0.7301	0.9882
NGLDM_Busyness	62.0 [40.4-83.7]	0.31 [0.03-1.44]	0.1636	0.5315
GLZLM_SIZE	60.6 [37.5-83.8]	20.21 [0.20-4552]	0.2081	0.5695
GLZLM_LZE	58.8 [35.3-82.3]	1.00 [1.00-1.00]	0.8556	0.9882
GLZLM_LGZE	73.1 [47.5-98.8]	–	0.0163	0.1775
GLZLM_HGZE	69.9 [44.0-95.8]	0.00 [0.00-347]	0.1372	0.5209
GLZLM_SZLGE	63.9 [40.6-87.2]	38.32 [0.53-9831]	0.1034	0.4479
GLZLM_SZHGE	39.4 [16.3-62.4]	7.94 [0.10-1238]	0.3630	0.8326
GLZLM_LZLGE	50.5 [23.8-77.2]	0.96 [0.73-1.11]	0.6406	0.9882
GLZLM_LZHGE	50.0 [23.5-76.5]	0.95 [0.75-1.05]	0.4319	0.8638
GLZLM_GLNU	52.3 [28.6-76.0]	1.00 [1.00-1.00]	0.6339	0.9882
GLZLM_ZLNU	58.8 [32.7-84.9]	1.00 [1.00-1.00]	0.0848	0.4009
GLZLM_ZP	55.6 [30.0-81.1]	1.38 [0.22-7.38]	0.7035	0.9882

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный.

Таблица 4 - Результаты оценки ассоциации текстурных параметров после неoadьювантного лечения с наличием врастания опухоли в стенку магистральных сосудов с помощью однофакторных логистических моделей

Текстурный показатель	AUC	ОШ [95% ДИ]	P	P _{adj}
CONVENTIONAL_HUmean	63,5 [44,1-82,9]	1,03 [0,99-1,07]	0,2069	0,2545
CONVENTIONAL_HUstd	65,8 [46,5-85,0]	1,12 [1,00-1,30]	0,0468	0,1299
CONVENTIONAL_HUQ1	64,0 [44,6-83,3]	1,03 [0,99-1,08]	0,0844	0,2545
CONVENTIONAL_HUQ3	66,1 [47,1-85,1]	1,03 [0,99-1,08]	0,1341	0,2545
DISCRETIZED_HUmean	63,2 [43,8-82,6]	1,30 [0,87-2,06]	0,2087	0,2545
DISCRETIZED_HUstd	65,8 [46,6-85,0]	3,27 [1,02-14,21]	0,0464	0,1299
DISCRETIZED_HUQ1	60,5 [41,5-79,5]	1,23 [0,82-1,93]	0,3169	0,3169
DISCRETIZED_HUQ2	64,0 [45,1-82,9]	1,30 [0,87-2,07]	0,0105	0,2545
DISCRETIZED_HUQ3	63,8 [44,8-82,8]	1,29 [0,89-1,94]	0,1777	0,2545
DISCRETIZED_HISTO_ Entropy_log10	65,8 [46,5-85,1]	353,16 [1,42-305879,86]	0,0364	0,1299
DISCRETIZED_HISTO_ Entropy_log2	65,8 [46,5-85,1]	5,85 [1,11-44,80]	0,0364	0,1299
DISCRETIZED_HISTO_ Energy [=Uniformity]	65,8 [46,8-84,7]	0,00 [0,00-14,02]	0,1176	0,2545
DISCRETIZED_AUC_CSH	63,2 [43,8-82,6]	1,03 [0,99-1,07]	0,2087	0,2545

Продолжение таблицы 4

GLCM_Homogeneity [=InverseDifference]	66,4 [47,2-85,7]	0,00 [0,00-0,70]	0,0412	0,1299
GLCM_Contrast [=Variance]	68,8 [50,0-87,5]	1,43 [1,08-2,10]	0,0095	0,1299
GLCM_Dissimilarity	68,1 [49,8-86,4]	40,71 [1,70-2178,17]	0,0203	0,1299
GLCM_Entropy_log2 [=JointEntropy]	68,1 [49,8-86,4]	3,05 [1,17-10,11]	0,0203	0,1299
NGLDM_Coarseness	66,8 [47,2-86,4]	45226,35 [0,29- 36947714925]	0,0801	0,2002
GLRLM_LGRE	63,0 [43,6-82,4]	–	0,2138	0,2545
GLRLM_HGRE	63,5 [44,2-82,8]	1,00 [1,00-1,00]	0,2034	0,2545
GLRLM_SRLGE	63,2 [44,0-82,3]	–	0,2462	0,2798
GLRLM_SRHGE	68,4 [49,8-87,0]	1,00 [1,00-1,00]	0,0457	0,1299
GLRLM_RP	65,1 [44,7-85,5]	921,50 [0,07-34365506]	0,1621	0,2545
GLZLM_LGZE	61,0 [41,6-80,4]	–	0,2997	0,3122
GLZLM_HGZE	61,2 [41,7-80,6]	1,00 [1,00-1,00]	0,2670	0,2903

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; P_{adj} (adjusted) – скорректированный.