

*На правах рукописи*

**Груздев Иван Сергеевич**

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ  
ДИАГНОЗЕ И ПРОГНОЗЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.25. Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

**Москва - 2022**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Академик РАН, профессор Кармазановский Григорий Григорьевич

**Официальные оппоненты:**

- доктор медицинских наук **Ветшева Наталья Николаевна**, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики, профессор кафедры

- доктор медицинских наук, профессор, **Араблинский Андрей Владимирович**, ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита состоится** «24» апреля 2023 г. в 14:30 на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации ([www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**З.С. Цаллагова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

За последнее 10 лет опубликовано большое количество работ, посвященных достаточной редкой проблеме – лучевой диагностике гипервазкулярных опухолей поджелудочной железы. Тем не менее, вопрос дифференциальной их диагностики остается актуальным, о чем свидетельствует постоянно появление новых научных публикаций и доклады коллективов из различных медицинских центров как на отечественных, так и на международных конгрессах.

Наиболее частыми гипервазкулярными панкреатическими образованиями морфологически являются нейроэндокринные опухоли (НЭО). Согласно как отечественным, так и международным клиническим рекомендациям единственным радикальным методом лечения НЭО остается хирургическое лечение [Shah et al. 2021]. Самым важным в определении тактики лечения и прогноза является степень дифференцировки НЭО, определяемая на основании гистологического исследования и иммуногистохимического анализа по классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [Inzani et al.]. От степени дифференцировки НЭО, или грейда, зависит тактика лечения пациентов, в том числе хирургическая. Опухоли низкого грейда могут подвергаться более щадящим хирургическим методам лечения, таким как энуклеация и локальная резекция. В сложных клинических случаях, при отсутствии симптомов, НЭО могут наблюдаться с помощью различных методов лучевой диагностики.

КТ и МРТ с внутривенным контрастированием являются обязательными методами как установки диагноза, так и предоперационной оценки распространенности процесса. КТ с внутривенным контрастированием было первым и остается основным методом выявления НЭО поджелудочной железы благодаря широкой доступности, относительной простоте выполнения методики и высокому пространственному разрешению. В случае изоваскулярных панкреатических НЭО, которые по накоплению контрастного препарата не схожи с паренхимой поджелудочной железы, на помощь может прийти МРТ за счет использования диффузионно взвешенных изображений. Наличие участка истинного ограничения диффузии в структуре поджелудочной железы позволяет сделать предположение о возможной локализации опухоли и подтвердить диагноз другими уточняющими методами.

Определению степени дифференцировки панкреатических НЭО с помощью как КТ, так и МРТ посвящено большое количество научных публикаций. Тем не менее, общим критериями более агрессивных гипервазкулярных НЭО G2/3 являются размеры более двух см, менее выраженное накопление контрастного препарата в артериальную фазу исследования и более выраженное в отсроченную фазу исследования [Belousova et al., 2017; Karmazanovsky et al., 2019]. Однако точность КТ с внутривенным контрастированием в прогнозировании грейда остается умеренной, а предложенные алгоритмы несовершенными.

Текстурный анализ – новая методика анализа медицинских изображений при помощи специализированного программного обеспечения (ПО), позволяющая анализировать связи между пикселями и вокселями в медицинских изображениях одного или разных уровней серого. Текстурный анализ позволяет вычислять данные из медицинских изображений, не доступные человеческому глазу, например, средняя плотность вокселя, количество зон одного уровня серого в отсегментированном объеме и скорость изменения уровня серого в пространстве в количественных значениях.

Количество публикаций, посвященных текстурному анализу НЭО невелико, однако во многих из них удалось добиться значительных результатов, достигнув значений чувствительности и специфичности до 90% в прогнозировании грейда опухоли [Gu et al., 2019]. В то же время ни в одной из работ не было проведено предварительной селекции по паттернам контрастирования, гиповаскулярные и гипervasкулярные опухоли анализировались одновременно. Из качественных КТ-характеристик авторы анализировали только контуры опухоли несмотря на то, что характеристики контрастирования доказали свою полезность в прогнозировании грейда.

Оставался неизученным вопрос зависимости воспроизводимости текстурных показателей от сегментации и различных условий сканирования. Yamashita et al. выявили слабую воспроизводимость текстурных показателей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, однако данная опухоль является гиповаскулярной и в основном имеет нечеткие контуры, что затрудняет её правильную сегментацию [Yamashita et al., 2020]. Воспроизводимость текстурных показателей гипervasкулярных НЭО поджелудочной железы не была изучена.

Очень мало научных публикаций посвящено использованию текстурного анализа в дифференциальном диагнозе НЭО и других гипervasкулярных образований поджелудочной железы, прежде всего с метастазами почечно-клеточного рака (ПКР) и интрапанкреатической долькой селезенки, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований.

Все вышеперечисленные проблемы и стали причиной проведения нашей научной работы. Её целью было изучить возможности текстурного анализа компьютерных томограмм при динамическом контрастном усилении для дифференциальной диагностики гипervasкулярных образований поджелудочной железы.

### **Цель исследования**

Изучить возможности текстурного анализа компьютерных томограмм при динамическом контрастном усилении для дифференциальной диагностики гипervasкулярных образований поджелудочной железы.

### **Задачи исследования**

1. Провести текстурный анализ и оценку текстурных характеристик КТ-изображений НЭО и метастазов ПКР в поджелудочную железу. Оценить воспроизводимость текстурного анализа НЭО на КТ-изображениях, выполненных в различных условиях и выявить воспроизводимые текстурные показатели
2. На основании характеристик контрастирования и воспроизводимых текстурных показателей разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики НЭО G1 и НЭО G2/3
3. На основании характеристик контрастирования и воспроизводимых текстурных показателей разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики НЭН G1/2 и гипervasкулярных метастазов ПКР
4. Предложить и научно обосновать алгоритм использования текстурного анализа образований в ткани поджелудочной железы

### **Научная новизна исследования**

В полуавтоматическом режиме проведена сегментация гипervasкулярных опухолей поджелудочной железы и рассчитаны текстурные показатели для каждого образования.

Предложен оптимальный алгоритм использования текстурных показателей НЭО поджелудочной железы для дифференциальной диагностики.

Впервые в мире проведено сравнение зависимости текстурных показателей НЭО поджелудочной железы от сегментации и условий сканирования, выявлены текстурные показатели, воспроизводимые вне зависимости от сегментации и условий сканирования.

Проведено сравнение текстурных показателей НЭО разных грейдов и метастазов рака почки. На основании различающихся текстурных показателей и характеристик контрастирования впервые в мире разработаны диагностические модели для предоперационного прогнозирования грейда гиперваскулярных НЭО и дифференциального диагноза с панкреатическими метастазами рака почки.

### **Практическая значимость работы**

Согласно результатам проведенной работы 67% текстурных показателей НЭО поджелудочной железы воспроизводимы вне зависимости от условий КТ-исследования, их можно использовать для оценки строения НЭО.

Предложен и научно обоснован оптимальный алгоритм для вычисления текстурных показателей НЭО поджелудочной железы на основании доступного программного обеспечения.

На основании текстурных показателей и характеристик контрастирования разработана диагностическая модель, позволяющая прогнозировать степень дифференцировки НЭО поджелудочной железы на предоперационном этапе с точностью 84% в определении НЭО G2/3.

Впервые разработана диагностическая модель на основании текстурных показателей и характеристик контрастирования, для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований поджелудочной железы: метастазов ПКР и НЭО G1/2.

### **Положения, выносимые на защиту**

1) 67% текстурных показателей НЭО поджелудочной железы воспроизводимы, что делает возможным их применение в предоперационной дифференциальной диагностике с помощью компьютерной томографии.

2) Использование текстурных показателей позволяет прогнозировать степень дифференцировки НЭО поджелудочной железы на дооперационном этапе. Наиболее точными текстурными показателями для предоперационного прогнозирования НЭО грейд 2/3 являются: GLZLM\_ZLNU (Grey-Level Zone Length Matrix Zone Length Non-Uniformity – протяженность негомогенных зон уровня серого цвета) в артериальную фазу и Shape\_Compacity (компактность опухолевого объема) в венозную фазу исследования.

3) Использование текстурных показателей позволяет дифференцировать НЭО поджелудочной железы и панкреатические метастазы рака почки на дооперационном этапе. Наиболее точными текстурными показателями для предоперационного прогнозирования метастазов рака почки являются: CONVENTIONAL\_HUmin (характеризует минимальное значение вокселя (HU) в области интереса); GLCM\_Correlation (Grey Level Co-occurrence Matrix Correlation - Корреляция в матрице совпадения уровней серого, линейная зависимость уровней серого в GLCM); NGLDM\_Coarseness (Neighborhood Grey-Level Difference Matrix 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 клиническую практику**

Предложенный алгоритм получения текстурных показателей гипervasкулярных образований поджелудочной железы и разработанные диагностические модели для предоперационного прогнозирования степени дифференцировки НЭО поджелудочной железы, для дифференциальной диагностики НЭО G1/2 и МТС ПКР по данным текстурного анализа КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием внедрены в диагностический процесс в отделе лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России, отделении лучевой диагностики ООО «Клинический Госпиталь на Яузе».

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных конгрессах: на всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2020, 2021, 2022 гг. Москва; на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2020, 2021 гг. Москва; на всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 2020, 2021, 2022 гг., Москва; на Научно-практической конференции с международным участием online «ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА: СМОЛЕНСК - ЗИМА 2021»; на Международном конгрессе «Невский радиологический форум» 2021, 2022, Санкт-Петербург; на Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), г. Вена, Австрия в 2020, 2022 г., на Конгрессе Европейского общества абдоминальной радиологии (ESGAR – The European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology), Лиссабон, Португалия, в 2022 г..

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 (Протокол заседания государственной экзаменационной комиссии по предоставлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) № 25 ГИА / 2022).

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ в центральной печати. Из них 3 статьи - в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК, 5 статей в журналах, входящих в перечень Scopus.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 20 отечественных и 89 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 16 рисунками и 7 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач мы отобрали 81 пациента с морфологически верифицированными панкреатическими НЭО и 16 пациентов с метастазами рака почки в поджелудочную железу и выполненным предоперационным КТ с внутривенным контрастированием, прошедших лечение или получивших консультацию в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского с 2011 по 2021 год. Критериями включения были выполненная предоперационная КТ с внутривенным контрастированием с наличием нативной, артериальной и венозной фаз исследования. В случае, если была выполнена отсроченная фаза, текстурный анализ так же выполнялся.

Клиническая часть исследования проходила в несколько этапов (рис. 1).



Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

**На первом этапе** исследования DICOM-данные КТ-исследований были выгружены на внешний SSD-накопитель для последующей обработки с помощью специализированного бесплатного программного обеспечения (ПО).

**На втором этапе** исследования был выполнен текстурный анализ всех выявленных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы во все доступные фазы исследования (нативную, артериальную, венозную, и, при наличии, отсроченную) и гиперваскулярных метастазов рака почки в поджелудочную железу в артериальную фазу исследования. В случае, если у пациентов с НЭО были DICOM-данные КТ-исследований одновременно из нашего центра и другого медицинского учреждения, то проводился анализ двух исследований. Текстурный анализ выполнялся с помощью бесплатного ПО LIFE<sub>x</sub> (version v5.10) [Nioche et al., 2018], доступного в открытом доступе в сети интернет. Для НЭО и метастазов рака почки была проведена оценка характеристик контрастирования. Для НЭО G1/2 и метастазов рака почки оценивались КТ-характеристики: кисты, кальцинаты, гомогенность контрастирования, расширение панкреатического протока, атрофия паренхимы поджелудочной железы. Полученные данные заносились в таблицы вместе с данными гистологического исследования.

**На третьем этапе** для решения первой задачи проводилась оценка воспроизводимости сегментации и результатов текстурного анализа между двумя КТ-исследованиями и двумя врачами-рентгенологами у пациентов с двумя выполненными предоперационными КТ-исследованиями.

**На четвертом этапе** исследования проводилась статистическая обработка полученного материала. Для решения второй задачи сравнивались текстурные показатели и характеристики контрастирования между НЭО G1 и G2/3 для разработки диагностической модели прогнозирования более агрессивных опухолей (НЭО G2/3). Для решения третьей задачи сравнивались текстурные показатели, характеристики контрастирования, КТ-характеристики между НЭО G1/2 и метастазами рака почки для разработки диагностической модели прогнозирования метастазов. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### **Оценка воспроизводимости текстурных показателей НЭО поджелудочной железы.**

Для решения первой задачи, то есть оценки воспроизводимости текстурных показателей гиперваскулярных НЭО, мы отобрали 12 пациентов, у которых было выполнено 2 предоперационных КТ-исследования с внутривенным контрастированием до проведения лечения. Всего у данных пациентов при исследовании удаленного хирургического материала и проведении иммуногистохимического анализа было выявлено 13 панкреатических НЭО, из них к G1 относились 9 НЭО, к G2 – 4 НЭО. Опухоли G3 не были включены в исследования. Два врача-рентгенолога независимо друг от друга проводили сегментацию и вычисляли текстурные показатели по единой методике в трех сценариях (рис. 2):

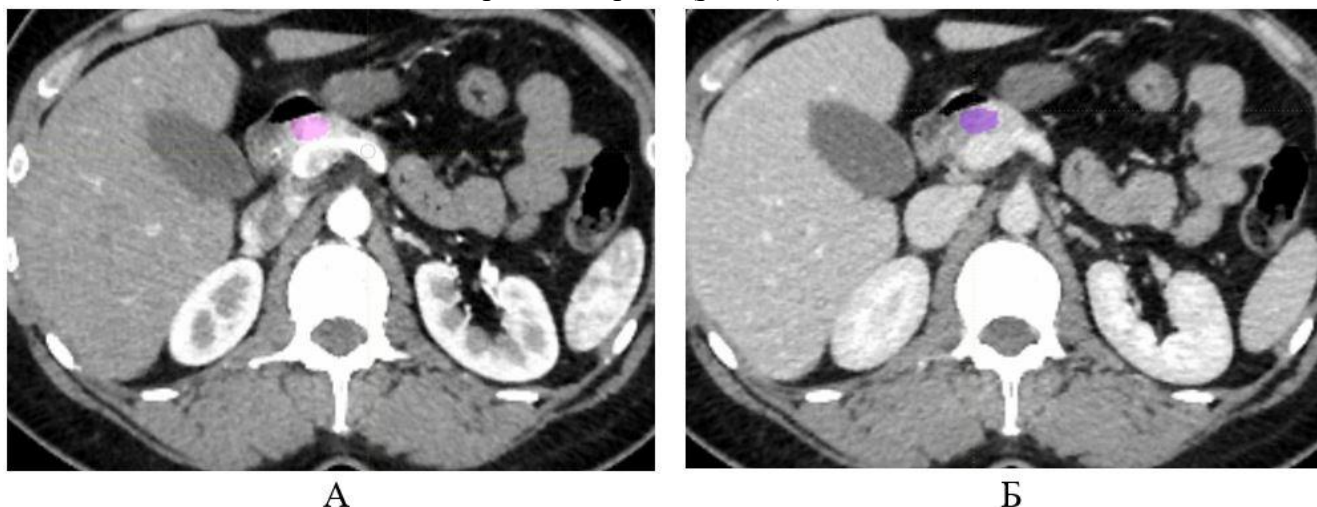


Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием пациента с НЭО G2 в головке поджелудочной железы, артериальная (А) и венозная (Б) фазы КТ-исследования. В артериальную фазу вручную полностью выделен весь визуализируемый объем опухоли и скопирован на венозную фазу с корректировкой возможного смещения по анатомическим ориентирам.

1) разные рентгенологи – одинаковые исследования: P1/P2 – И1 и P1/P2 – И2 – исследовалась, на сколько сегментация разными врачами влияет на результаты текстурного анализа

2) один рентгенолог – разные исследования: P1 - И1/И2 и P2 – И1/И2 – исследовалось, на сколько различия в условиях сканирования влияют на результаты текстурного анализа



3) разные рентгенологи – разные исследования: P1/И1 – P2/И2 и P1/И2 – P2/И1, исследовалась гипотетическая ситуация, что пациент выполнил КТ-исследования и получил результаты текстурного анализа в двух различных медицинских учреждениях

Учитывая данные международных публикаций, для сегментации мы выбрали трехмерную область интереса (3D-ROI), так как она обеспечивает большую согласованность сегментации и предоставляет больше текстурных показателей в сравнении с 2D-ROI. Каждый из врачей рентгенологов полностью сегментировал весь визуализируемый объем опухолевой ткани в артериальную фазу исследования и копировал ее в остальные фазы с коррекцией возможного смещения (рис 2.). В качестве критерия согласованности сегментации опухоли был выбран показатель объема опухоли. Согласованность оценивалась по методу Блэнда-Альтмана. Для оценки воспроизводимости текстурных показателей мы рассчитали коэффициент конкордации Кендалла. Количество воспроизводимых текстурных показателей рассчитывалось при порогах 0,7 (высокая корреляция) и 0,9 (очень высокая корреляция).

### **Оценка возможностей текстурного анализа компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием в прогнозировании степени дифференцировки НЭО**

Для решения второй задачи исследования мы отобрали 81 пациента с 82 морфологически верифицированными НЭО. Гистологически и иммуногистохимически у данной группы пациентов было выявлено 45 НЭО G1, 34 НЭО G2 и 3 НЭО G3.

Среди КТ-характеристик, ориентируясь на данные научных работ, выполненных в том числе и в нашем центре, мы отобрали только характеристики контрастирования LPC (отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы) и RTE (показатель, характеризующий насколько интенсивнее накапливает контрастный препарат опухоль в сравнении с паренхимой поджелудочной железы), которые рассчитывались по следующим формулам:

$$LPC_{ph} = T_{ph} / P_{ph}$$

$RTE_{ph} = (T_{ph} - T_n) / (P_{ph} - P_n)$ , где P.  $T_{ph}$  – плотность НЭО в контрастную фазу исследования,  $P_{ph}$  – плотность сохранной ткани поджелудочной железы в контрастную фазу исследования,  $T_n$  – плотность НЭО в нативную фазу исследования,  $P_n$  – плотность сохранной ткани в нативную фазу исследования,  $ph$  – phase, фаза исследования. Объем опухолевой ткани оценивался вместе с другими текстурными показателями.

Для получения значений текстурных показателей применялось открытое бесплатное программное обеспечение the LIFEx application. Выделение (сегментация) НЭО и паренхимы производилась согласно собственной методике. Мы сегментировали весь предполагаемый объем ткани НЭО с помощью трехмерной области интереса (3D ROI), вручную полностью выделяя визуализируемую ткань НЭО в артериальную фазу КТ-исследования (рис. 2). Далее выделенная трехмерная область интереса копировалась на другие фазы КТ-исследования и, при наличии смещения из-за дыхания, корректировалась вручную. После сегментации программным обеспечением автоматически рассчитывалось 52 текстурных показателя в каждую фазу КТ-исследования. Из них отбирались текстурные показатели, которые являлись воспроизводимыми.

Селекция возможных предикторов грейда НЭО среди текстурных показателей и характеристик контрастирования в бинарную логистическую модель осуществлялся в 3 последовательных этапа:

1) отбор предполагаемых предикторов с помощью однофакторных логистических моделей и С-индекса (AUC – area under curve, площадь под кривой) предиктора. Критериями для выбора служили  $\text{radj} < 0.05$  и значение нижней границы доверительного интервала для  $\text{AUC} > 0.5$ .

2) пошаговый отбор с исключением на основе информационного критерия Акаике (AIC), позволяющий выбрать наилучшую регрессионную модель;

3) отбор предикторов при использовании регрессионного анализа методом «лассо»-регрессии (LASSO, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) после стандартизации переменных.

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

### **Оценка возможностей текстурного анализа компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике панкреатических НЭО и метастазов светлоклеточного рака почки.**

Для решения третьей задачи исследования мы отобрали 78 пациентов с 79 гиперваскулярными панкреатическими НЭО и 16 пациентов с метастазами рака почки в поджелудочную железу. В случае множественного поражения метастазами рака почки в исследование включались хорошо отграниченные образования, чей максимальный аксиальный размер был не меньше двойной толщины среза выполненного КТ-исследования (2-10 мм в зависимости от выполненного КТ-исследования). Всего в работу было включено 24 метастаза. Такой выбор пациентов объясняется наибольшей схожестью панкреатических НЭО G1/2 и метастазов рака почки при КТ-визуализации. Панкреатические НЭО G3 как правило представляют собой крупные местнораспространенные опухоли с инвазией сосудов и прилежащих структур и значительно отличаются от метастатического поражения поджелудочной железы при почечно-клеточном раке.

Так как метастазы рака почки гистологически представляют собой другой вид опухолей в ходе исследования помимо характеристик контрастирования мы решили оценить другие КТ-характеристики, такие как наличие и отсутствие кист, кальцинатов, гомогенность контрастирования, расширение панкреатического протока, атрофия паренхимы поджелудочной железы и сравнить их воспроизводимость между двумя врачами рентгенологами.

Сегментация панкреатических НЭО и метастазов рака почки выполнялась согласно описанной выше методике только в артериальную фазу исследования, так как в случае множественного поражения метастазами рака почки правильно отсегментировать выбранные образования было затруднительно.

Для анализа согласованности оценок качественных КТ-характеристик двух рентгенологов использовались коэффициент внутриклассовой корреляции I типа (ICC) для количественных переменных и каппа-статистика Коэна ( $\kappa$ ) для бинарных переменных. Отбор предикторов наличия метастаза рака почки в логистическую модель осуществлялся в 2 последовательных этапа: 1) отбор предикторов на основе однофакторных логистических моделей, критерием отбора служило  $p < 0.2$ ; 2) отбор предикторов с помощью L2-регуляризации (LASSO-регрессия после стандартизации независимых переменных, гиперпараметр  $\lambda$  определялся с использованием 10-

блочной кросс-валидации при минимизации девианса модели). Отобранные предикторы включались в логистическую регрессионную модель без взаимодействий, коэффициенты которой оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8 (Penalised maximum likelihood estimator). Оценка характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа ( $B = 100$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Воспроизводимость текстурных показателей при КТ-исследовании нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**

Все результаты сегментации (то есть значения выделенного опухолевого объема) при анализе методом Бленда-Альтмана находились в пределах двух стандартных отклонений, что свидетельствует о высокой согласованности и отсутствии систематических расхождений (рис. 3). При анализе коэффициентов конкордации Кендалла, мы выявили, что сегментация врачами рентгенологами практически не влияет на результаты текстурного анализа при выполнении нашей методики. Для всех текстурных показателей был превышен порог 0,7 (сценарий 1, табл. 1). Мы подтвердили влияние условий сканирования на результаты текстурного анализа. При втором сценарии коэффициенты конкордации превысили порог 0,7 38, 28, 42, 45 показателей для нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазы исследования. Часть из текстурных показателей не была воспроизводима при изменении условий сканирования. В то же время при третьем сценарии, когда сравнивалась воспроизводимость между разными рентгенологами, сегментировавшими исследования из разных центров, мы установили, что 67% текстурных показателей остаются воспроизводимыми. Это может объясняться сравнительно небольшим объемом гиперваскулярных панкреатических НЭО, их четкой контрастностью в сравнении с паренхимой поджелудочной железы. Воспроизводимые показатели мы использовали в дальнейшей своей работе для разработки диагностических моделей дифференциального диагноза панкреатических НЭО.

### **Результаты оценки возможностей прогнозирования степени дифференцировки панкреатических НЭО при помощи характеристик контрастирования и текстурных показателей**

Показатели контрастирования в артериальную фазу исследования (LPCA и RTEA) превосходили показатели венозной фазы исследования в дифференциальном диагнозе НЭО G1 и НЭО G2/3. Была выявлена очень высокая корреляция между показателями артериальной фазы, в связи с этим совместное их включение в диагностическую модель было нецелесообразно. Мы выбрали показатель RTEA, так как по-нашему мнению он меньше зависит от различий в условиях сканирования.

Для отбора наилучших текстурных показателей для дифференциального диагноза НЭО G1 и НЭО G2/3 были использованы однофакторные логистические модели и ROC-анализ. Всего были отобраны 11, 24, 13, 11 в нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы КТ-исследования, соответственно. Из них были исключены показатели с коэффициентом конкордации Кендалла менее 0,7. Отобранные текстурные показатели включались в регрессионный анализ методом LASSO-регрессии.

В итоговую предиктивную модель были отобраны показатель контрастирования RTEA и 2 текстурных показателя:

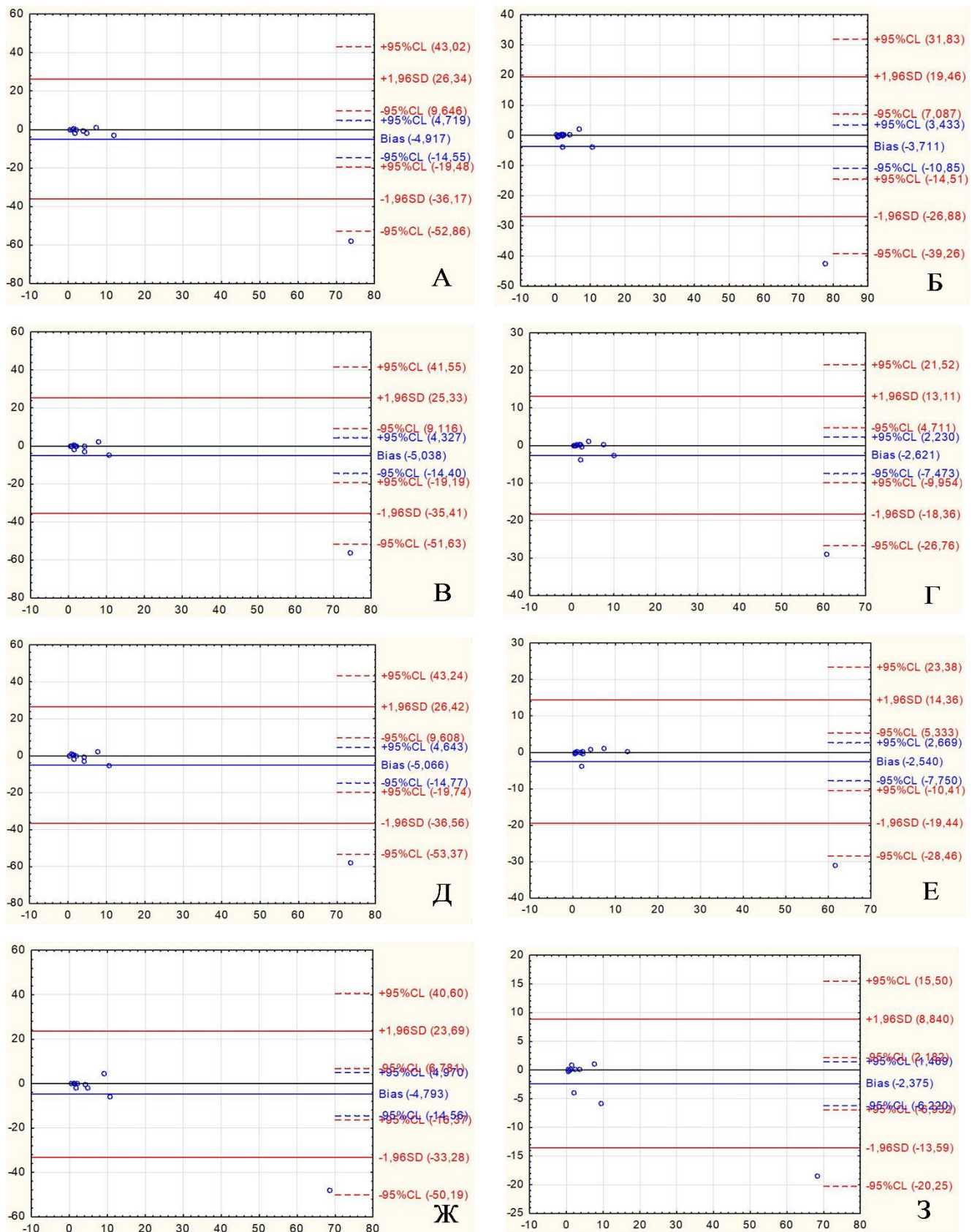


Рис. 3. Определение согласованности сегментации НЭО поджелудочной железы по методу Блэнда-Альтмана, слева – И1, справа – И2. А, Б – нативная фаза; В, Г – артериальная фаза; Д, Е – венозная фаза; Ж, З – отсроченная фаза исследования.

Таблица 1. Воспроизводимость текстурных показателей. Количество показателей, у которых коэффициент конкордации Кенделла превысил установленный порог.

Фазы исследования	Порог	Сценарий		
		1	2	3
Нативная	0,7	52/52	38/52	36/52
	0,9	14/52	4/52	2/52
Артериальная	0,7	52/52	28/52	25/52
	0,9	42/52	4/52	3/52
Венозная	0,7	52/52	42/52	36/52
	0,9	31/52	5/52	2/52
Отсроченная	0,7	52/52	45/52	44/52
	0,9	39/52	18/52	14/52

- GLZLM ZLNU (Артериальная фаза) - Grey-Level Zone Length Matrix, Zone Length Non-Uniformity. GLZLM характеризует размеры однородных зон для каждого уровня серого цвета в трех взаимно перпендикулярных измерениях, а ZLNU длину вычисленных однородных зон.

- SHAPE Comracity (Венозная фаза) – компактность опухолевого объема. Это отношение площади поверхности к отсегментированному объему.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции [линейного предиктора (ЛП), рис. 4] в зависимости от значений включенных в модель характеристик контрастирования и текстурных показателей, представлена диаграмма для оценки вероятности наличия НЭО G 2/3 в зависимости от значения линейного предиктора (рис. 5). Для упрощения расчетов в клинической практике мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе в сети интернет: [https://radiomicpnet.shinyapps.io/IXV\\_PNET\\_texture\\_model/](https://radiomicpnet.shinyapps.io/IXV_PNET_texture_model/).

Разработанная нами модель обладала хорошими дискриминативными характеристиками в прогнозировании НЭО G2/3 (более агрессивных): чувствительность – 67,6 %; специфичность – 97,7%, точность – 84%; и превышала диагностическую модель, основанную только на показателях контрастирования (AUC = 0,88 против AUC = 0,677). 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.

### **Текстурные показатели и характеристики контрастирования в дифференциальном диагнозе гиперваскулярных панкреатических НЭО и метастазов рака почки**

Среди качественных КТ-признаков все критерии обладали полной согласованностью между двумя врачами рентгенологами, кроме наличия кальцинатов, так как в структуре метастазов рака почки не было выявлено кальцинатов, и гомогенности контрастирования. По

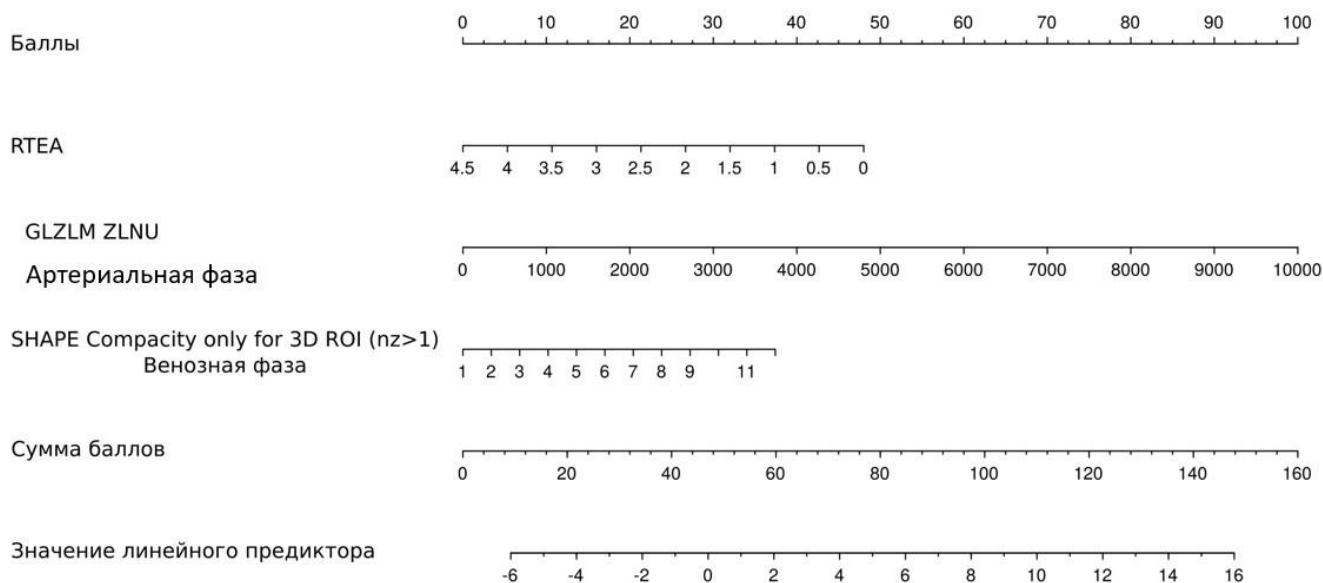


Рис. 4. Номограмма для оценки вероятности НЭО G 2/3. Для оценки значения логистической функции (линейной комбинации предикторов) и вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу.

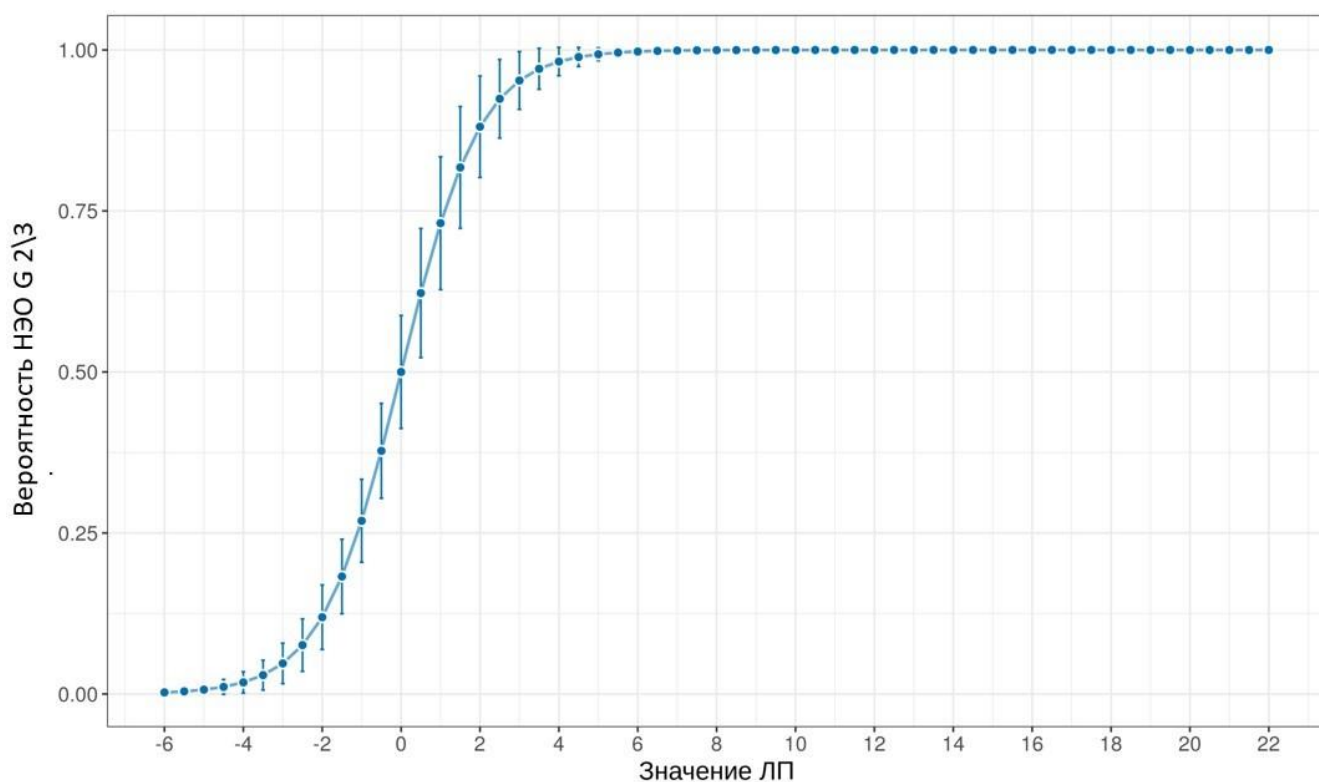


Рис. 5. Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели. Точки соответствуют оценкам вероятности НЭО G 2/3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. Например, итоговому баллу = 2 (из рис. 4) соответствует вероятность наличия НЭО G 2/3 87,5%. ЛП – линейный предиктор.

нашему мнению, оценка гомогенности контрастирования является слишком субъективной, так как может меняться при изменении контрастности изображения, что может повлиять на результаты дифференциального диагноза. Тем не менее, по результатам регрессионного анализа КТ-характеристики не были включены в итоговую диагностическую модель.

Было установлено, что согласованность среди характеристик контрастирования (LPCA и RTEA) была удовлетворительной. Между показателями LCR и RTE наблюдалась сильная корреляция ( $\rho = 0.93$  [95% ДИ: 0.9-0.95]), при этом в однофакторных моделях не наблюдалось существенных различий в размере ассоциации с диагнозом ( $AUC = 0,76$  и  $AUC=0,77$  для LCR и RTE, соответственно), в связи с чем, было принято решение о включении в последующий отбор показателя LCR в связи с несколько более высокой согласованностью оценок, что может объясняться более простой формулой для его расчета и меньшим количеством измерений.

При использовании L2-регуляризации, в итоговую модель было отобрано 4 предиктора, 1 показатель контрастирования (LCR) и 3 текстурных показателя:

- CONVENTIONAL\_HUmin – характеризует минимальное значение вокселя (HU) в области интереса
- GLCM\_Correlation (Grey Level Co-occurrence Matrix Correlation) - Корреляция в матрице совпадения уровней серого, линейная зависимость уровней серого в GLCM
- NGLDM\_Coarseness (Neighborhood Grey-Level Difference Matrix Coarseness), матрица различий уровней серого соседства. NGLDM характеризует различия в уровне серого между вокселем и его 26 соседними вокселями в трех пространственных измерениях. NGLDM\_Coarseness — это уровень пространственной скорости изменения интенсивности уровня серого.

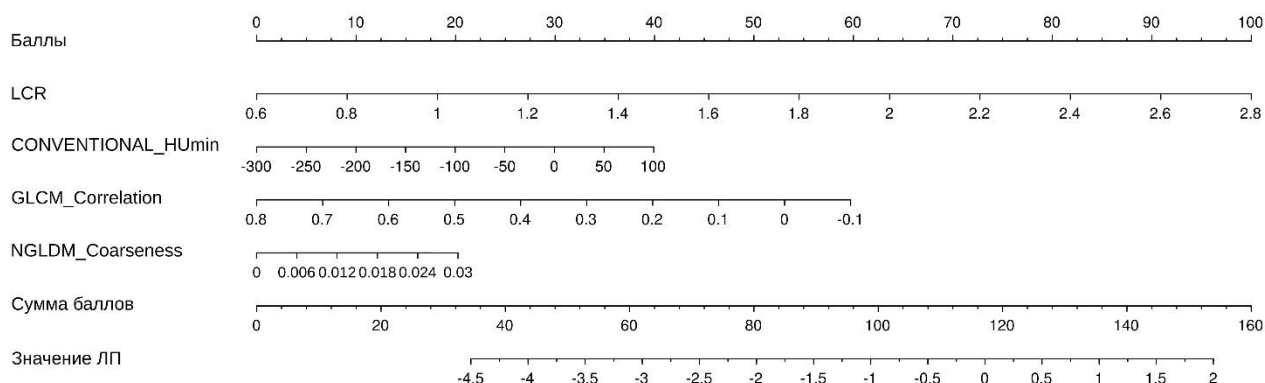


Рис. 6. Номограмма для оценки вероятности наличия панкреатического метастаза рака почки. Для оценки значения логистической функции (линейной комбинации предикторов) и вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу.

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора (ЛП) в зависимости от значений включенных в модель характеристик контрастирования и текстурных показателей (рис. 6), представлена диаграмма для оценки вероятности наличия метастаза рака почки в зависимости от значения линейного предиктора (рис. 7).

Разработанная диагностическая модель обладала чувствительностью и специфичностью 95,8%; 62%, соответственно, в дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей и

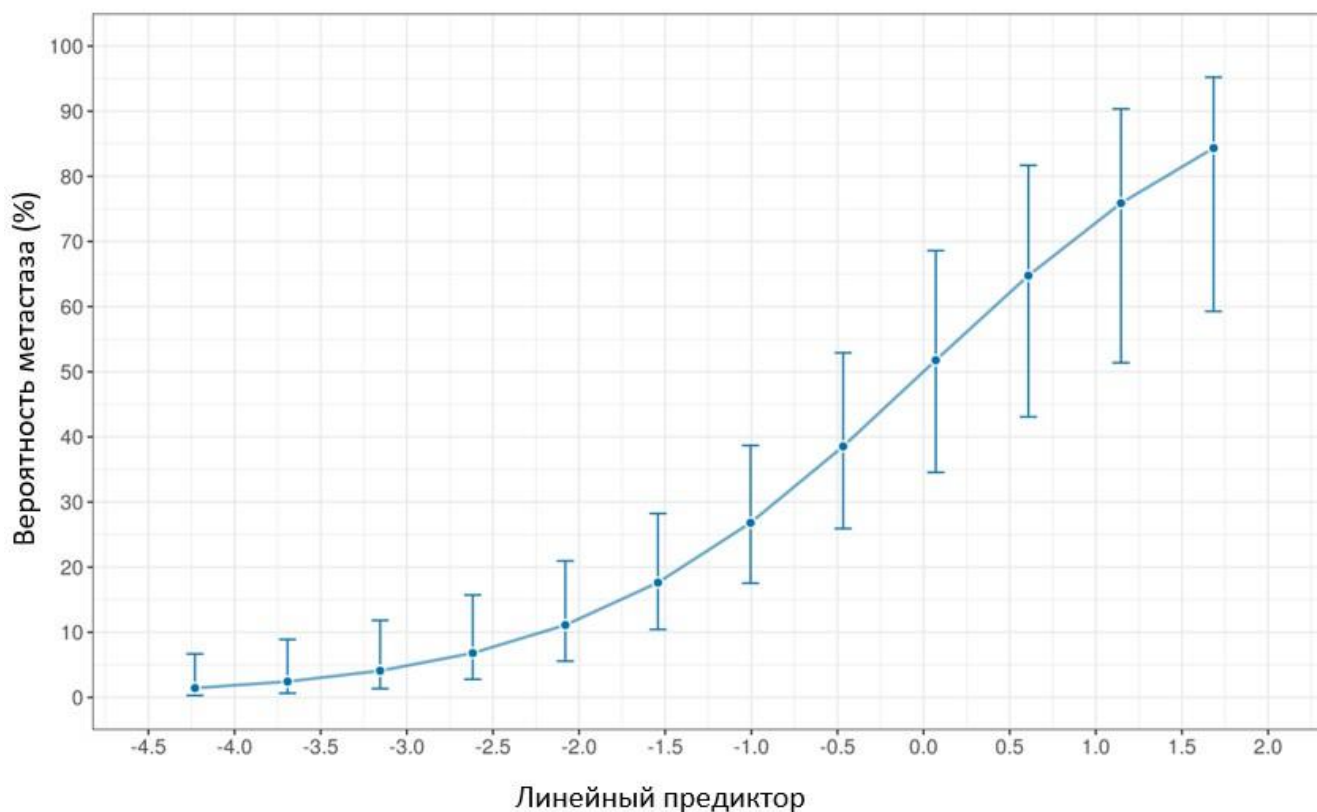


Рис. 7. Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели. Точки соответствуют оценкам вероятности НОЭ G 2/3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. Например, итоговому баллу = 1,7 (из рис. 6) соответствует вероятность наличия метастаза 85%. ЛП – линейный предиктор/

метастазов рака почки в поджелудочной железе, что позволяет её использовать для предоперационного дифференциального диагноза на основании компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием.

## ВЫВОДЫ

1. Выполнен текстурный анализ 83 НЭО поджелудочной железы и 24 метастазов почечноклеточного рака. Установлено, что на воспроизводимость результатов текстурного анализа НЭО поджелудочной железы больше влияют условия сканирования, чем сегментация (то есть выделение образования) рентгенологами. 67% полученных показателей остаются воспроизводимыми при любых условиях.

2. Разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики НЭО G1 и G2/3, включающая относительный коэффициент накопления в артериальную фазу исследования (RTEA), текстурные показатели GLZLM\_ZLNU (а. ф.), SHAPE\_Compacity (в. ф.) и обладающая чувствительностью 67,6%, специфичностью 97,7% в выявлении НЭО G2/3.

3. Разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики НЭО G1/2 и гиперваскулярных метастазов почечноклеточного рака, включающая отношение плотности образования к нормальной паренхиме поджелудочной железы в артериальную фазу исследования (LCRA), текстурные показатели CONVENTIONAL\_HUmin, GLCM\_Correlation,



NGLDM\_Coarseness в артериальную фазу исследования, обладающая чувствительностью 95,8%, специфичностью 62% в выявлении метастазов почечноклеточного рака.

4. Предложен алгоритм выполнения текстурного анализа гиперваскулярных образований поджелудочной железы

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Текстуры показатели нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при КТ с внутривенным контрастированием высоко воспроизводимы. При дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований поджелудочной железы следует применять показатели артериальной и венозной фазы КТ-исследования.

2. При дифференциальной диагностике НЭО разных грейдов с помощью предложенными нами алгоритму и модели можно оценить вероятность наличия опухоли более высокого грейда (G2/3) на основании относительного коэффициента накопления RTE в артериальную фазу исследования и текстурных показателей GLZLM\_ZLNU (а. ф.), SHAPE\_Comracity (в. ф.) с использованием представленного алгоритма.

3. При дифференциальной диагностике НЭО G1/2 и метастазов почечноклеточного рака с помощью предложенными нами алгоритму и модели можно оценить вероятность наличия метастаза на основании отношения плотности образования к паренхиме поджелудочной железы в артериальную фазу исследования и текстурных показателей артериальной фазы CONVENTIONAL\_HUmin, GLCM\_Correlation, NGLDM\_Coarseness с использованием представленного алгоритма.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Reproducibility of CT texture features of pancreatic neuroendocrine neoplasms / I. S. Gruzdev,, K. A. Zamyatina, V. S. Tikhonova [et al.] // European Journal of Radiology. – 2020. – № 133. – С. 1-5.
2. Computed tomography-based radiomics approach in pancreatic tumors characterization / G. G. Karmanovskiy, I. S. Gruzdev, V. S. Tikhonova [et al.] // La radiologia medica. – 2021. – Т. 11, № 126. – С. 1388-1395.
3. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования / И. С. Груздев, В. С. Тихонова, К. А. Замятина [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики REJR. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 105-114.
4. Текстуры и КТ-признаки в дифференциальном диагнозе гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и метастазов почечно-клеточного рака: диагностическая модель / И. С. Груздев, Г. Г. Кармазановский, М. Г. Лаптева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 102-109.
5. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии / Г. Г. Кармазановский, Е. В. Кондратьев, И. С. Груздев [и др.] // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 245-253.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

КТ – Компьютерная томография

ЛП – линейный предиктор

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ПО – программное обеспечение

УЗИ – исследование

AUC – Area under the curve (площадь под кривой)

CONVENTIONAL\_HUmin – минимальное значение вокселя (HU) в области интереса

GLCM\_Correlation (Grey Level Co-occurrence Matrix Correlation) - Корреляция в матрице совпадения уровней серого, линейная зависимость уровней серого в GLCM

GLZLM\_ZLNU (Grey-Level Zone Length Matrix Zone Length Non-Uniformity – протяженность неомогенных зон уровня серого цвета)

ICC - intraclass correlation coefficient (коэффициент внутриклассовой корреляции)

LASSO - least absolute shrinkage and selection operator

LPC – lesion to parenchyma contrast (отношение плотности образования к плотности сохранной ткани поджелудочной железы)

LPCA – lesion to parenchyma contrast (отношение плотности образования к плотности сохранной ткани поджелудочной железы) в артериальную фазу исследования

NGLDM\_Coarseness (Neighborhood Grey-Level Difference Matrix Coarseness), матрица различий уровней серого соседства.

ROI – Region of interest (область интереса)

RTE - relative tumor enhancement (относительный коэффициент контрастного усиления образования)

RTEA - relative tumor enhancement (относительный коэффициент контрастного усиления образования) в артериальную фазу исследования

SE - standard error (стандартная ошибка)

SHAPE Compactness – компактность опухолевого объема