

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»**

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

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, профессор,

доктор медицинских наук

Кармазановский Григорий Григорьевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 6 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 8 |
| ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕКСТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ | 18 |
| 1.1 Гиперваскулярные опухоли поджелудочной железы | 18 |
| 1.2 Лучевая диагностика гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы | 21 |
| 1.3. Текстуальный анализ..... | 22 |
| 1.4 Радиомика в дифференциальной диагностике панкреатических нейроэндокринных опухолей..... | 22 |
| 1.5 Текстуальный анализ в диагностике других образований поджелудочной железы. | 29 |
| 1.5.1 Текстуальный анализ в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы | 29 |
| 1.5.2 Текстуальный анализ внутрипротоковой аденокарциномы поджелудочной железы | 32 |
| 1.5.3 Радиомика и солидные псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы | 34 |
| 1.6 Заключение | 35 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ..... | 36 |
| 2.1 Общая характеристика пациентов..... | 36 |
| 2.2. Методика выполнения КТ-исследования. | 36 |
| 2.3. Дизайн исследования | 37 |

| | |
|---|----|
| 2.4. Оценка воспроизводимости текстурных показателей | 38 |
| 2.4.1. Качественный анализ..... | 38 |
| 2.4.2. Текстуальный анализ..... | 39 |
| 2.4.3. Статистический анализ оценки воспроизводимости | 39 |
| 2.4. Оценка возможностей текстурного анализа компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием в прогнозировании степени дифференцировки НЭО | 41 |
| 2.4.1. Качественный анализ КТ-томограмм пациентов с НЭО G1, G2, G3 | 41 |
| 2.4.2. Текстуальный анализ..... | 42 |
| 2.4.3. Статистический анализ..... | 42 |
| 2.5. Оценка возможностей текстурного анализа компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике панкреатических НЭО и метастазов светлоклеточного рака почки..... | 43 |
| 2.5.1 Качественный анализ компьютерных томограмм НЭО G1/2 и гиперваскулярных метастазов рака почки. | 43 |
| 2.5.2. Проведение текстурного анализа НЭО G1/2 и гиперваскулярных метастазов рака почки. | 44 |
| 2.5.3. Статистический анализ..... | 45 |
| 2.6. Гистологическое исследование и иммуногистохимический анализ | 45 |
| ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕКСТУНОГО АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНЫХ ТОМОГРАММ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ И ПРОГНОЗЕ ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | |
| 3.1. Общая характеристика пациентов и КТ-исследований. | 47 |
| 3.2. Воспроизводимость текстурных показателей при КТ-исследовании нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы..... | 47 |

| | |
|---|----|
| 3.2.1. Вариабельность сегментации при текстурном анализе между двумя рентгенологами | 47 |
| 3.2.2. Воспроизводимость текстурных показателей..... | 48 |
| 3.2.3. Обсуждение воспроизводимости результатов текстурного анализа текстурных показателей гиперваскулярных НЭО поджелудочной железы..... | 48 |
| 3.3. Прогнозирование степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при помощи характеристик контрастирования и текстурных показателей компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием. | 52 |
| 3.3.1. Результаты оценки возможностей прогнозирования степени дифференцировки панкреатических НЭО при помощи характеристик контрастирования и текстурных показателей..... | 52 |
| 3.3.2. Обсуждение результатов прогнозирования грейда НЭО. | 57 |
| 3.4. Текстурные показатели и характеристики контрастирования в дифференциальном диагнозе гиперваскулярных панкреатических НЭО и метастазов рака почки. | 60 |
| 3.4.1. Результаты оценки возможностей текстурного анализа в дифференциальной диагностике гиперваскулярных панкреатических НЭО и метастазов рака почки. | 61 |
| 3.4.2. Обсуждение результатов дифференциальной диагностики НЭО поджелудочной железы и панкреатических метастазов рака почки | 64 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 67 |
| ВЫВОДЫ | 79 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 80 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 81 |
| Алгоритм работы с текстурными показателями и характеристиками контрастирования при использовании диагностических моделей | |

| | |
|---|----|
| дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований поджелудочной железы | 88 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 94 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

И1 – Институт 1, исследование выполнено в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского

И2 - Институт 2, исследование выполнено в другом медицинском учреждении

КТ – компьютерная томография

ЛКМ – левая кнопка мыши

ЛП – линейный предиктор.

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ОШ – отношение шансов

ПКМ – правая кнопка мыши

ПО – программное обеспечение

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ

Р1 – рентгенолог 1

Р2 – рентгенолог 2

СО – стандартная ошибка

AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve)

GLZLM ZLNU - Grey-Level Zone Length Matrix, Zone Length Non-Uniformity

HU – Hounsfield units (единицы Хаунсфилда)

ICC – внутриклассовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient)

LPC - Lesion to Parenchyma Contrast (отношения плотности образования к плотности сохранной ткани)

LRCA - отношения плотности образования к плотности сохранной ткани в артериальную фазу исследования

LRCD - отношения плотности образования к плотности сохранной ткани в отсроченную фазу исследования

LRCV - отношения плотности образования к плотности сохранной ткани в венозную фазу исследования

P – значение P (p-value)

ROI – region of interest (область интереса)

RTE – relative tumor enhancement (относительный коэффициент накопления)

RTEA - относительный коэффициент накопления в артериальную фазу исследования

RTED - отношения плотности образования к плотности сохранной ткани в отсроченную фазу исследования

RTEV - отношения плотности образования к плотности сохранной ткани в венозную фазу исследования

VIF - фактор инфляции дисперсии (variance inflation factor)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Панкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) достаточно редки и составляют около 2 % от всех неоплазий поджелудочной железы, однако являются потенциально злокачественными. Несмотря на улучшение качества диагностики и развитие методов лечения, прогноз у пациентов зависит от степени дифференцировки опухоли [60, 75].

НЭО поджелудочной железы подразделяются морфологически в зависимости от органной принадлежности и клинически в зависимости от наличия симптомов - секретирующие биологические активные вещества (функционирующие НЭО) и не секретирующие (не функционирующие НЭО). Однако наиболее важным для определения прогноза и тактики лечения является степень дифференцировки опухоли. Согласно классификации ВОЗ от 2019 НЭО поджелудочной железы подразделяются на 3 степени, или грейда, на основании количества митозов в поле зрения и индекса Ki-67 [15, 100].

- высокая степень дифференцировки, или low grade - G1 (наименее агрессивная с пятилетней выживаемостью, достигающей 85%)
- умеренная степень дифференцировки, или intermediate grade - G2
- низкая степень дифференцировки, или high grade – G3 (наиболее агрессивная с пятилетней выживаемостью менее 9%) [60] и низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома

Из-за разного прогноза лечебная тактика варьирует в зависимости от агрессивности опухоли. Единственным радикальным методом лечения является хирургический, который строго рекомендуется для опухолей низкой степени дифференцировки (G3) [88]. Опухоли высокой степени дифференцировки могут быть подвергнуты энуклеации или локальной резекции ввиду низкого риска метастатического поражения лимфатических узлов, когда резекция низко- и умеренно дифференцированных опухолей должна сопровождаться

регионарной лимфодиссекцией. В то же время клинический мониторинг может рассматриваться при высокодифференцированных опухолях ввиду травматичности и высокого риска осложнений после оперативных вмешательств на поджелудочной железе, таких как панкреатодуоденальная резекция (ПДР) и панкреатэктомия [92].

Большинство новообразований поджелудочной железы являются первичными и до 90% имеют протоковое происхождение. Метастатическое поражение поджелудочной железы встречается редко (от 2 до 5% всех опухолей поджелудочной железы), однако имеет важное клиническое значение, так как правильный диагноз определяет тактику лечения. Несмотря на то, что КТ с внутривенным болюсным контрастированием является наиболее распространенным методом контроля после лечения, дифференциальная диагностика гиперваскулярных метастазов (например, почечно-клеточного рака) от НЭО поджелудочной железы затруднена [57].

Согласно международным и российским рекомендациям КТ или МРТ с внутривенным болюсным контрастированием является обязательной процедурой при подозрении на НЭО поджелудочной железы и предоперационном обследовании. КТ позволяет определить локализацию опухоли и выполнить стадирование [75].

Определение степени дифференцировки НЭО поджелудочной железы на дооперационном этапе ограничено даже с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ [59]. Определение грейда гиперваскулярных НЭО и дифференциальный диагноз с гиперваскулярными метастазами с помощью лучевых методов остается затруднительным [26].

Текстурный анализ – новый перспективный метод анализа медицинских изображений, позволяющий извлекать зашифрованные характеристики из изображений (то есть текстурные характеристики), недоступные человеческому

глазу. Анализ медицинских КТ-изображений врачом-рентгенологом проходит с использованием серой шкалы и данных рентгенологической плотности, измеряемых в единицах Хаунсфилда (HU). Субъективно оцениваются такие характеристика образования, как форма, четкость контуров, однородность структуры и характеристика контрастного усиления. Объективными оценочными критериями являются только линейные размеры и плотность. В то же время текстурный анализ позволяет извлекать более сотни характеристик изображения, например, средняя плотность пиксела, распределения пикселей и так далее. В опубликованных научных работах отмечено, что ткани в зависимости от своей структуры имеют различные текстурные характеристики. Количество публикаций, посвященных применению радиомики при НЭО поджелудочной железы ограничено, однако результаты являются крайне перспективными. Опубликованы данные о возможности дифференциальной диагностики между НЭО G1 и G 2/3. Gu et al. на данный момент первые и пока единственные в мире проводили мультицентровое исследование, в котором номограмма, разработанная на основании текстурного анализа 104 пациентов из университета Фудана, подтвердила свою работоспособность на контрольной когорте из 34 пациентов из университета Циньдао в дифференциальной диагностике НЭО G1 и G 2/3 [49]. Перспективными являются результаты применения текстурного анализа в дифференциальной диагностике НЭО с другими гиперваскулярными опухолями поджелудочной железы, например, с метастазами почечноклеточного рака. Van der Pol и др. в своем исследовании выявили более высокое значение показателя энтропия у метастазов в сравнении с НЭО ($p = 0,004$), чувствительность и специфичность составила 71,4/79,1% соответственно [81].

Остается незакрытым вопрос воспроизводимости результатов текстурного анализа. Известно, что большое количество текстурных показателей зависят от методики проведения КТ, в том числе параметров реконструкции изображений [24]. Предшествующие исследования при раке легких и области головы и шеи показали, что воспроизводимость текстурных показателей уменьшается при

различиях как в параметрах сбора данных и реконструкции изображений, так и при различиях в сегментации врачами-рентгенологами [23, 78, 109]. В то же время, текстурные показатели различных опухолей печени более воспроизводимы, чем показатели сохранной паренхимы, однако, доля воспроизводимых показателей снижается при увеличении различий в контрастном усилении и пространственном разрешении [80]. Воспроизводимость текстурного анализа неоплазий поджелудочной железы изучена слабо. Yamashita et al. оценивали ее при внутрипротоковой аденокарциноме и выявили, что воспроизводимость больше подвержена различиям сканирования, чем сегментации [102]. Воспроизводимость текстурных показателей при КТ с внутривенным болюсным контрастированием НЭО поджелудочной железы не изучена.

Таким образом, не изучены возможности текстурного анализа в дифференциальной диагностике гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы и воспроизводимость полученных результатов. Разработка правильных методик (алгоритмов) использования текстурного анализа одной из актуальных клинических и научных задач и требует изучения зависимости текстурных показателей от морфологического строения опухоли и оценки воспроизводимости полученных результатов.

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

1. Провести текстурный анализ и оценку текстурных характеристик КТ-изображений НЭО и метастазов рака почки 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 гипервазулярных метастазов рака почки
4. Предложить и научно обосновать алгоритм использования текстурного анализа образований в ткани поджелудочной железы

Научная новизна исследования

В полуавтоматическом режиме проведена сегментация гипервазулярных 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 гипервазулярных НЭО и дифференциального диагноза с панкреатическими метастазами рака почки.

Практическая и теоретическая 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 гипервакулярных образований поджелудочной железы: МТС ПКР и НЭО G1/2.

Методология и методы исследования

Для формирования целей и задач, разработки дизайна исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной использованию текстурного анализа в дифференциальной диагностике НЭО поджелудочной железы. Изучено 109 отечественных и иностранных литературных источников.

На основании изученных литературных данных был сформирован протокол и подготовлена документация исследования. Был разработан план и выполнен клинико-диагностический раздел работы. Клинико-диагностический раздел работы проведен в соответствии с принципами доказательной медицины по плану, одобренному решением этического комитета (протокол №008-2019 от 27 сентября 2019 года). На основании критериев включения и исключения для участия в исследовании было отобрано 97 пациентов, с морфологически верифицированными гипервакулярными опухолями поджелудочной железы и выполненной КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Каждый участник исследования оформлял добровольное согласие на участие в

диссертационном исследовании, был ознакомлен со всеми этапами исследования и его целями.

С помощью специализированного программного обеспечения LIFEx (version v5.10, www.lifexsoft.org) вручную была выполнена сегментация гиперваскулярных образований поджелудочной железы, рассчитаны текстурные показатели и характеристики контрастирования для каждого образования. Была сформирована единая база данных, сочетающая в себе текстурные показатели, характеристики контрастирования, данные морфологической верификации. Была произведена статистическая обработка базы данных пациентов.

В завершение научной работы результаты исследования опубликованы в научных журналах, соответствующих критериям ВАК и Scopus.

Основные 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 воксела (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).

Внедрение результатов работы в практику

Предложенный алгоритм получения текстурных показателей гиперваскулярных 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 диссертационной работы

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).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в составлении базы данных пациентов, сегментации выявленных образований поджелудочной железы, составления базы данных текстурных показателей, характеристик контрастирования, данных морфологического исследования, аналитической и статистической обработке полученных данных. Автор проанализировал 109 источников отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно систематизировал полученный в ходе исследования набор данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика (Медицинские науки), а также области исследования, в диссертационной работе научно обоснованы возможности применения текстурного анализа компьютерных томограмм органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы.

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 диссертации

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.

ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕКСТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

1.1 Гиперваскулярные опухоли поджелудочной железы

Заболеваемость раком поджелудочной железы неуклонно растет, при этом наиболее высокие цифры смертности наблюдаются в восточной и западной Европе [69]. Рак поджелудочной железы обладает одним из самых низких уровней пятилетней выживаемости, составляя около 30% [91]. При этом среди пациентов с раком поджелудочной железы отмечается наименьший процент морфологической верификации – 65% [9].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием является обязательным методом диагностики панкреатических новообразований, благодаря высокой чувствительности и возможности выполнения стадирования процесса [4, 38, 87]. КТ позволяет обнаружить опухоль поджелудочной железы, сделать предположение о ее морфологии, оценить местную распространённость и инвазию сосудов и выявить отдаленные метастазы [1, 12, 42, 59, 99].

Среди панкреатических опухолей, выявляемых при КТ, по паттернам контрастирования выделяют гиперваскулярные и гиповаскулярные опухоли. К гиперваскулярным относятся опухоли, накапливающие контрастный препарат в артериальную или венозную фазы исследования интенсивнее, чем неизменённая паренхима поджелудочной железы [89]. Гиповаскулярные опухоли, наоборот, накапливают контрастный препарат слабее, чем нормальная ткань поджелудочной железы [2, 97]. К наиболее часто встречающимся гиповаскулярным панкреатическим опухолям относится протоковая аденокарцинома поджелудочной железы [2, 58]. К наиболее часто встречающимся гиперваскулярным образованиям поджелудочной железы можно отнести следующие:

- Панкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) [41, 89]
- Интрапанкреатическая добавочная долька селезенки [19, 85, 96, 101]

- Метастазы светлоклеточного рака почки в поджелудочную железу [3, 16, 46, 81]

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы достаточно редкая патология, составляющая не более 2-3% [6, 10, 82] от всех панкреатических неоплазий, однако являющаяся второй по частоте встречаемости после протоковых аденокарцином [72]. Панкреатические НЭО относятся к группе эпителиальных образований, происходящих из клеток с нейроэндокринным фенотипом, и составляют до 7% от всех НЭО [14, 17]. До 10% НЭО развиваются у пациентов с синдромами, предрасполагающими к развитию рака, такими как синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1), фон Гиппель-Линдау, туберозный склероз, нейрофиброматоз 1 типа и глюкагоно-клеточная дисплазия [59]. Несмотря на редкость панкреатических НЭО, интерес научного сообщества к ним продолжает расти из-за постоянного увеличения заболеваемости. Хотя сама заболеваемость по-прежнему невелика и составляет до 0,4/100 000 [7, 43, 68], за промежуток в 15 лет с 1997 до 2012 года заболеваемость опухолями поджелудочной железы увеличилась практически в 6 раз [77]. Повышается выявляемость локализованных форм панкреатических НЭО по сравнению с НЭО с наличием отдаленных метастазов [39, 62]. По данным различных авторов эти тенденции связаны как с истинным ростом заболеваемости, так и с улучшением качества оказания медицинской помощи, повышением доступности высокотехнологичных методов исследования, таких как КТ, МРТ и ПЭТ-КТ [11, 18, 75, 94]. Несмотря на улучшение качества диагностики и развитие методов лечения, прогноз у пациентов зависит от степени дифференцировки опухоли [75].

НЭО поджелудочной железы подразделяются морфологически в зависимости от органной принадлежности и клинически в зависимости от наличия симптомов - секретирующие биологические активные вещества (функционирующие НЭО) и не секретирующие (не функционирующие НЭО) [10, 17] [40,42]. Однако наиболее важным для определения прогноза и тактики лечения является степень дифференцировки опухоли. Согласно классификации ВОЗ от

2017 НЭО поджелудочной железы подразделяются на 3 степени, или грейда, на основании количества митозов в поле зрения и индекса Ki-67 [15, 100]:

- Grade 1 (G1) – Ki-67 < 3, митотический индекс < 2 (наименее агрессивные с пятилетней выживаемостью, достигающей 85%)
- Grade 2 (G2) - Ki-67 от 3 до 20, митотический индекс от 2 до 20
- Grade 3 (G3) – высокодифференцированная НЭО G3 и низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома, Ki-67 > 20, митотический индекс > 20 (наиболее агрессивная с пятилетней выживаемостью менее 9%) [60]

Из-за разного прогноза лечебная тактика варьирует в зависимости от агрессивности опухоли. Единственным радикальным методом лечения является хирургический, который строго рекомендуется для опухолей низкой степени дифференцировки (grade 3) [60, 87]. Опухоли высокой степени дифференцировки могут быть подвергнуты энуклеации или локальной резекции ввиду низкого риска метастатического поражения лимфатических узлов, когда резекция опухолей умеренной и низкой степени дифференцировки должна сопровождаться регионарной лимфодиссекцией [87]. В то же время клинический мониторинг может рассматриваться при высокодифференцированных опухолях ввиду травматичности и высокого риска осложнений после оперативных вмешательств на поджелудочной железе, таких как панкреатодуоденальная резекция (ПДР) и панкреатэктомия [65].

Большинство новообразований поджелудочной железы являются первичными и до 90% имеют протоковое происхождение [13]. Метастатическое поражение поджелудочной железы встречается редко (от 2 до 5% всех опухолей поджелудочной железы), однако имеет важное клиническое значение, так как правильный диагноз определяет тактику лечения [5, 20]. Несмотря на то, что КТ с внутривенным болюсным контрастированием является наиболее распространенным методом контроля после лечения, дифференциальная диагностика гиперваскулярных метастазов (например, почечно-клеточного рака) от НЭО поджелудочной железы затруднена [46, 55, 105]. Остается

открытым вопросом диагностики интрапанкреатической добавочной доли селенки, которая имеет схожую лучевую семиотику с гиперваскулярными НЭО поджелудочной железы, но является клинически не значимым вариантом развития и не требует лечения [19, 101].

1.2 Лучевая диагностика гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы

Как в международных, так и в российских клинических рекомендациях КТ или МРТ с внутривенным болюсным контрастированием является обязательной методом при подозрении на образование поджелудочной железы и предоперационном обследовании. КТ позволяет определить локализацию опухоли и выполнить стадирование [15, 87].

Дифференциальный диагноз опухолей поджелудочной железы имеет решающее значение для определения тактики лечения. В отношении гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы основными задачами являются:

- определение степени дифференцировки НЭО поджелудочной железы с помощью лучевых исследований
- дифференциальная диагностика НЭО и других гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы

Важность предоперационного прогнозирования степени дифференцировки НЭО объясняется травматичностью оперативных вмешательств на поджелудочной железе [8, 25] и широкому переходу к малоинвазивным вмешательствам.

Определение степени дифференцировки НЭО поджелудочной железы на дооперационном этапе ограничено даже с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ [44]. Грейдирование гиперваскулярных НЭО и дифференциальный диагноз с гиперваскулярными метастазами с помощью лучевых методов остается затруднительным [26].

1.3. Текстуальный анализ

Радиомика, или текстуальный анализ – новый перспективный метод анализа медицинских изображений, позволяющий извлекать количественные характеристики из изображений, недоступные человеческому глазу. Анализ медицинских КТ-изображений врачом-рентгенологом проходит с использованием серой шкалы и данных рентгенологической плотности, измеряемых в единицах Хаунсфилда (HU). Субъективно оцениваются такие характеристики образования, как форма, четкость контуров, однородность структуры и характеристика контрастного усиления. Объективными оценочными критериями являются только линейные размеры и плотность. В то же время 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. Характеристики формы (только для 3D-анализа): объем, максимальный 3D-диаметр, компактность, сферичность и т. д.
3. Текстуальные показатели второго порядка: Grey-Level Zone Length Matrix (GLZLM), Grey-Level Run Length Matrix (GLRLM), Neighborhood Grey-Level Difference Matrix (NGLDM), Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM) и т. д.

В опубликованных научных работах выявлено, что ткани в зависимости от своей структуры имеют различные текстуальные характеристики. Количество публикаций, посвященных применению радиомики при опухолях поджелудочной железы ограничено, однако результаты являются крайне перспективными.

1.4 Радиомика в дифференциальной диагностике панкреатических нейроэндокринных опухолей

Среди опубликованных работ можно выделить несколько основных направлений использования радиомики при КТ-исследовании панкреатических нейроэндокринных опухолей (ПНЭО):

1. Определение степени дифференцировки опухоли

2. Дифференциальная диагностика с другими панкреатическими новообразованиями:

- a. Протоковой аденокарциномой
- b. Интрапанкреатической добавочной долькой селезенки
- c. гипervasкулярными метастазами светлоклеточного рака почки

Согласно классификации ВОЗ при иммуногистохимическом исследовании в зависимости от индекса пролиферативности Ki-67 и количества митозов ПНЭО подразделяются на три грейда [54]. При этом в обновлении от 2017 года выделяют высокодифференцированную нейроэндокринную неоплазию G3 и низкодифференцированную нейроэндокринную карциному G3 [95].

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 краем опухоли.

Наилучшая визуализация панкреатических НЭО достигается в артериальную и венозную фазы исследования. В связи с этим, во всех научных работах текстурный анализ выполнялся либо в артериальную [50, 64], либо в венозную [28, 30, 36], либо в обе фазы исследования [22, 34, 49, 74]. Оценки диагностических возможностей текстурных показателей нативной и отсроченной фаз исследования КТ с внутривенным контрастированием не проводилось. Vian et al. изучали возможности текстурного анализа нативной МРТ поджелудочной железы, сегментируя НЭО на T1- и T2-взвешенных изображениях, однако AUC не превышал 0,851 в группе обучения и 0,729 в группе валидации, что ниже результатов, полученных при КТ с внутривенным контрастированием [29].

В качестве инструмента сегментации большинство авторов выбирали трехмерную область интереса (3D-ROI) или и 3D-ROI, и двухмерную область интереса (2D-ROI). Лучшие результаты в определении степени дифференцировки панкреатических НЭО были получены при использовании 3D-ROI, большинство авторов добились значения AUC в определении степени дифференцировки более 0,86 [28, 36, 64, 74] с максимумом 0,974 [49]. При использовании 2D-ROI AUC не превышал 0,802 [22, 30]. Это может объясняться тем, что большинство

панкреатических НЭО – компактные солидные опухоли, которые довольно просто отсементировать полностью в отличие от опухолей шеи и прямой кишки [78]. Использование 3D-ROI более предпочтительно, так как данный инструмент меньше зависит от различий сегментации и доказана высокая воспроизводимость полученных результатов [48, 66]. Воспроизводимость текстурного анализа при использовании 2D-ROI не изучена, однако, логично что она больше зависит от сегментации. Даже один и тот же врач-рентгенолог может выбрать разные срезы для выполнения текстурного анализа у одного и того же пациента, что может повлиять на его результаты.

Среди текстурных показателей, позволяющих прогнозировать степень дифференцировки, наиболее часто упоминаются показатели первого порядка куртозис и энтропия [22, 30, 34, 36]. В то же время другие работы считают лучшими показатели второго порядка [49, 64] или формы при использовании и 2D-ROI, и 3D-ROI, например, сферичность [34].

В работе Canellas et al. единственным предиктивным параметром для определения степени дифференцировки опухоли был показатель энтропия, однако с малой площадью под кривой, $AUC = 0,63$ [30]. Тем не менее, у НЭО с показателем энтропии более 4,65 выше риск прогрессии заболевания. D’Onofrio et al. выявили различия между НЭО разных грейдов не только в энтропии, но и в показателе куртозис [36]. Опухоли грейдов 2 и 3 были более гетерогенными и имели более высокие значениями энтропии и куртозиса. Оба показателя обладали достаточно высокой точностью в прогнозировании опухолей G3, $AUC = 0,732$ и $AUC = 0,924$ для показателей энтропия и куртозис соответственно. Azoulay et al. так же выявили, что низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) при текстурном анализе являются более гетерогенными и обладают более высоким значением энтропии в венозную фазу исследования (4,7 против 4,5, $p = 0,042$, $AUC = 0,719$) [22]. Более высокими значениями куртозиса и энтропии при 3D текстурном анализе обладали опухоли грейд 2/3 и в исследовании Ohki et al. [74]. При этом показатель куртозиса в портальную фазу исследования обладал наибольшей площадью под кривой в дифференцировке НЭО грейд 1 и грейд 2/3 (AUC до 0,86)

и превосходил все показатели, полученные при сегментировании ИКД-карт (AUC до 0,85).

В работе Choi et al. статистически значимые различия между опухолями грейд 1 и грейд 2/3 были выявлены как в показателях первого порядка, так и в показателях формы и показателях второго порядка (GLCM), но наилучшими предикторами опухолей грейд 2/3 были сферичность, куртозис и скошенность (skewness), полученные в артериальную и венозную фазы исследования [34]. Опухоли грейд 2/3 обладают более высоким значением скошенности в венозную фазу исследования, а также меньшей сферичностью при 2D и 3D анализе. Авторы отметили также более высокое значение куртозиса у опухолей грейд 2/3, но только при 2D-анализе в артериальную фазу исследования. Интересно, что важной характеристикой в определении грейда опухоли была площадь поверхности образования в венозную фазу исследования, но не в артериальную. Видно, это связано с тем, что при данном протоколе наилучшая визуализация опухоли достигалась в венозную фазу исследования. Сферичность позволяла отдифференцировать опухоли высоких грейдов и в исследовании Benedetti et al. [27]. Bian et al. у пациентов с нефункционирующими панкреатическими НЭО среди статистически значимых показателей с помощью LASSO-регрессии отобрали 4 показателя для разработки шкалы радиомики: скошенность, компактность, GLRLM_LRHGLE, GLSZM_SAHGLE. Полученная шкала достигала 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.

Иные результаты получены в работе Guo et al. [50] на основании текстурных показателей, полученных у 33 пациентов. По их данным, опухоли грейд 2/3 обладают большими значениями показателя куртозис, но меньшими значениями энтропии, что не совпадает с данными других авторов. Авторы также не выявили статистически значимых различий в скошенности между опухолями разных грейдов. Это может объясняться тем, что сегментировался не весь объем опухоли, а только 5 последовательных срезов, и использовалась только артериальная фаза

исследования. В то же время в исследование была включена большая доля опухолей грейд 3 (13 пациентов из 37, 35%).

Диагностическая точность текстурных показателей в прогнозировании степени дифференцировки НЭО выше, чем у КТ-характеристик, однако остается недостаточной [26, 29, 34]. Поэтому в большинстве работ представлены разработанные авторами диагностические модели на основании комбинации текстурных показателей и других КТ-признаков, например, контуров опухоли [34, 36, 49], показателей контрастирования [50], или клинической стадии опухоли [64]. У всех авторов были получены хорошие дискриминативные показатели предложенных моделей, площадь под кривой при ROC-анализе превышала 0,8. Использование комбинации размеров, контуров панкреатических НЭО и текстурных показателей позволило Gu et al. добиться AUC 0,958 в диагностике опухолей грейд 3 [50]. На данный момент, опубликовано две диагностические модели, прошедшие валидацию. Модель Gu et al., основанная на комбинации контуров опухоли, 15 текстурных показателей артериальной и 10 венозной фазы исследования, была разработана на данных 104 пациентов из больницы Фудана и провалидирована на 34 пациентах из больницы Циньдао [49]. Для представленной модели площадь под кривой составила 0,974 в группе обучения и 0,901 в группе валидации в определении грейда НЭО. Аналогичные результаты получили Liang et al., разработав номограмму на основании текстурных показателей второго порядка GLRLM, GLSZM, GLCM, GLRLM, GLSZM артериальной фазы исследования и клинической стадией [64]. AUC в группе обучения количеством 137 пациентов составил 0,907, в группе валидации из 51 пациента – 0,891. Комбинированная номограмма показала значимую корреляцию с индексом Ki-67 и количеством митозов. Была выявлена разница в выживаемости между спрогнозированными НЭО 1 и 2/3 грейдов.

Таким образом наивысшей диагностической эффективности текстурного анализа в определении грейда НЭО можно добиться, используя инструмент 3D-ROI в артериальную и венозную фазы исследования в комбинации с КТ-признаками, такими как контрастирование, объем и контуры опухоли. Авторы

выявили, что и показатели первого порядка (особенно куртозис, энтропия и скошенность) и показатели второго порядка, и показатели формы (сферичность и компактность) имеют важное значение. Все эти показатели необходимо оценивать при выполнении текстурного анализа. В то же время большой разброс отобранных показателей, а также разные значения, полученные у разных авторов, свидетельствуют о большой зависимости текстурного анализа от методики выполнения КТ с контрастным усилением. Таким образом, необходима большая стандартизация методики сканирования, что будет способствовать большей точности и лучшей воспроизводимости результатов.

Применение радиомики открывает новые возможности дифференциальной диагностики панкреатических НЭО от морфологически других опухолей. Lin et al. на небольшой группе из 34 пациентов изучали различия текстурных показателей маленьких НЭО грейд 1/2 и добавочной панкреатической дольки селезенки [65]. В их работе неоднородность является наилучшим показателем, обладая наибольшей чувствительностью и специфичностью (90%, 83,3%, AUC = 0,89) и превосходит возможности контрастирования (AUC = 0,73). Der Pol et al. применяли текстурный анализ в комплексной дифференциальной диагностике панкреатических НЭО и метастазов рака почки [81]. НЭО обладали большими размерами, ассоциировались с обызвествлением и расширением главного панкреатического протока и по мнению рентгенологов были более гетерогенными. В подтверждение их слов, метастазы рака почки обладали меньшим значением энтропии, что свидетельствует об их большей гомогенности. Энтропия была единственным различающимся показателем с оптимальной чувствительностью/специфичностью 71,4/79,1% (AUC = 0,77).

В дифференциальной диагностике между внутрипротоковой аденокарциномой (ПАК) и гиповаскулярными НЭО Li et al. установили, что ПАК обладают более низкими значениями пятого перцентиля и более высокими значениями скошенности в сравнении с НЭО. Совместное использование данных показателей для дифференциального диагноза позволило достигнуть хороших значений чувствительности и специфичности (90%/80%) с AUC = 0,887.

Интересно, что по данным других авторов, более агрессивные НЭО грейд 2/3 также обладают большими значениями скошенности. Это свидетельствует о преобладании в них вокселей с более низкой плотностью, соответственно, они слабее накапливают контрастный препарат в артериальную и венозную фазы исследования. Это сходится с данными авторов при анализе характеристик контрастного усиления [58, 84]. Reinert et al. не выявили разницы в скошенности между ПАК и НЭО, однако выявили статистически значимые различия в значениях 90ого перцентиля [83]. В качестве наилучшего показателя они отобрали “Gray-Level co-occurrence Matrix (GLCM) Informational Measure of Correlation (Imc2). Однако его чувствительность и специфичность была гораздо ниже, чем у предыдущих авторов и составила всего 79/71%. В работе Yu et al. наилучшими характеристиками для дифференциального диагноза оказались размеры опухоли [104]. НЭО обладали большими размерами и, соответственно, большими максимальным диаметром на аксиальном срезе (пороговое значение = 39 мм) и максимальный 3D-диаметр, полученный при 3D-текстурном анализе. Диагностическая модель, построенная только на текстурных показателях портальной фазы исследования, достигла чувствительности и специфичности 85,0/88,7 % (AUC = 0,888) и превосходила по этим параметрам модели, построенные на основании только КТ-характеристик, только показателей артериальной фазы исследования и комбинированную модель. Из портальной фазы исследования были отобраны показатели второго порядка ClusterShade_angle135_offset4, HighGrayLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD и максимальный 3D-диаметр.

Остаются открытыми вопросы воспроизводимости результатов текстурного анализа гиперваскулярных НЭО поджелудочной железы. Известно, что большое количество текстурных показателей зависят от методики проведения КТ, в том числе параметров реконструкции изображений [70]. Опубликованные данные исследований о возможностях радиомики при раке легких и области головы и шеи показали, что воспроизводимость текстурных показателей уменьшается при изменениях параметров сбора данных, реконструкции изображений и за счет

различий в сегментации области интереса врачами-рентгенологами [78, 109]. В то же время, текстурные показатели различных опухолей печени более воспроизводимы, чем показатели сохранной паренхимы, однако доля воспроизводимых показателей снижается при увеличении различий в контрастном усилении и пространственном разрешении [80]. Воспроизводимость текстурного анализа неоплазий поджелудочной железы изучена слабо. Yamashita et al. [102] оценивали ее при внутрипротоковой аденокарциноме и выявили, что воспроизводимость больше зависит от различий сканирования, чем от сегментации. Воспроизводимость текстурных показателей при КТ с внутривенным болюсным контрастированием НЭО поджелудочной железы не изучена.

1.5 Текстурный анализ в диагностике других образований поджелудочной железы.

1.5.1 Текстурный анализ в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы

Точность диагностики кистозных образований поджелудочной железы составляет всего 60-70% даже высококвалифицированными рентгенологами [86]. Текстурный анализ позволяет выявить признаки, которые при правильной обработке и интерпретации могут стать ключом к правильному определению типа и злокачественного потенциала панкреатических кистозных образований [37].

Несмотря на актуальность проблемы и клиническую значимость, научные исследования по оценке риска злокачественности кистозных образований, особенно внутрипротоковой папиллярной муцинозной неоплазии (intraductal papillary mucinous neoplasm – IPMN), очень ограничены. В одном из первых исследований Дмитриев и соавт. представили алгоритм дифференциации четырех наиболее распространенных типов кистозных неоплазий поджелудочной железы: IPMN, муцинозной цистаденомы, серозной цистаденомы и солидной псевдопапиллярной опухоли (СППО) [40]. Они разработали модель, сочетающую демографические данные пациентов и характеристики интенсивности уровня серого и формы, полученные при текстурном анализе образований. Сегментация кистозных поражений была выполнена с использованием полуавтоматической

методикой на основе графов. Для выбора значимых текстурных показателей использовались классификаторы рандом-форест (random forest clustering) и классификаторы сверточной нейронной сети. Это передовое исследование показало многообещающую точность дифференциальной диагностики различных типов панкреатических кистозных образований, достигающую 84%.

Wei et al. предложили диагностическую модель, основанную на предоперационном текстурном анализе КТ-изображений, для дифференцирования серозной цистаденомы от других кистозных образований с целью сокращения необоснованного лечения этих преимущественно доброкачественных и вялотекущих кистозных изменений [98]. Из 409 радиомических показателей, полученных от 260 пациентов с выявленными кистозными образованиями поджелудочной железы, 17 показателей интенсивности уровня серого и текстуры (в основном Т-диапазон интенсивности, Т-медиана вейвлет-интенсивности и вейвлет-NGTDM занятость) и 5 показателей, взятых из клинических рекомендаций (пол, локализация опухоли и размер) оказались наиболее статистически значимыми для установки диагноза серозной цистаденомы. Диагностическая модель была построена с использованием векторного классификатора машинного обучения и LASSO-регрессии. Итоговая модель обладала мощными дискриминативными характеристиками, достигала точности до 76% в перекрестной выборке и около 83% при валидации на независимой выборке из 60 пациентов.

Аналогичным образом Yang J. et al. дифференцировали 25 пациентов с муцинозной цистаденомой от 53 пациентов с серозной цистаденомой, используя диагностическую модель, основанную на текстурных показателях КТ с внутривенным контрастированием (GLCM, GLRLM, GLZLM и NGLDM), выбранных с использованием регрессии LASSO и классификаторов рандом-форест [103]. Они оценили согласованность результатов текстурного анализа, извлеченных из КТ-изображений с толщиной среза 2 мм и 5 мм. В тестовой группе они достигли точности 74% в группе с толщиной среза 2 мм и 83% в группе с толщиной среза 5 мм. Авторы обнаружили хорошую корреляцию между полученными результатами, но согласованность была неудовлетворительной. Хотя

в предыдущих исследованиях [51] не учитывалась разница в толщине срезов, Yang et al. предположили, что КТ-изображения с разной толщиной срезов нельзя совместно использовать при текстурном анализе.

Все исследования, описанные выше, подчеркнули способность радиомики уменьшить количество ошибочных диагнозов и избежать чрезмерного лечения.

Hanania et al. применили радиомику для успешной оценки злокачественного потенциала IPMN [52]. Они рассчитали 360 радиомических показателей из предоперационных компьютерных томограмм 53 пациентов с морфологически подтвержденными IPMN. На основании морфологической верификации IPMN были разделены на две группы: IPMN с дисплазией высокой и средней степени дифференцировки сравнивались со злокачественными новообразованиями низкой степени дифференцировки (IPMN-карциномами). Из 360 показателей, извлеченных с помощью текстурного анализа, 14 показателей, выбранных с помощью анализа главных компонент, при оценке в комбинации, достигли 96% точности в дифференциальной диагностике двух групп. Все показатели относились к GLCM, показателям второго порядка. Это исследование доказало, что высокодифференцированные / низкодифференцированные IPMN имеют отличительные радиомические признаки, которые можно использовать для стратификации пациентов с помощью неинвазивных методик визуализации.

Permuth et al. вычислили 112 текстурных показателей из предоперационных КТ-изображений 37 пациентов с диагнозом IPMN [79]. Всем пациентам была выполнена резекция выявленных образований. Исследователи проанализировали строение микроРНК в этой группе пациентов вместе с извлеченными радиомическими характеристиками. Авторы показали, что 14 (11 текстурных показателей и 3 характеристики размера и формы) из 112 вычисленных радиомических показателей и 5 (miR-200a-3p, miR-1185-5p, miR-33a-5p, miR-574-4p и miR-664b) из 800 характеристик микроРНК, выбранных с помощью логистического регрессионного анализа, смогли отличить IPMN с низким потенциалом злокачественности от высокозлокачественных / инвазивных IPMN-карцином. Основываясь на результатах анализа главных компонент и перекрестной

проверки, они обнаружили, что комбинация miRNAs и текстурных характеристик имеет наилучшую точность до 92% при дифференциальной диагностике двух групп. Это исследование еще раз подтвердило значимость текстурного анализа для точного прогнозирования злокачественного потенциала IPMN.

Chakraborty J. et al. использовали радиомические характеристики, извлеченные из предоперационной КТ, в качестве маркеров для оценки риска злокачественного новообразования IPMN [32]. Как и в предыдущих исследованиях, они разделили свою когорту из 103 пациентов на IPMN с низким и высоким риском злокачественности на основании окончательного патологоанатомического диагноза после резекции образования. В анализе использовались методы рандом-форест и опорных векторов. Только 12 текстурных показателей показали статистически значимую связь с риском злокачественности. Авторы также включили пять переменных из клинических данных (возраст на момент оперативного вмешательства, размер кистозного образования, солидный компонент, наличие боли в животе и пол), которые, как ранее было показано, связаны с риском злокачественности IPMN. В результате окончательного анализа модель, объединяющая вычисленные радиомические характеристики с клиническими данными, обеспечивала наилучшую точность в 80% для прогнозирования риска злокачественности IPMN. Примечательно, что отрицательная прогностическая ценность модели составила 94%, что подчеркивает её точность.

1.5.2 Тексту́рный анализ внутрипротоковой аденокарциномы поджелудочной железы

В ряде исследований радиомика использовалась в исследованиях протоковой аденокарциномы для прогнозирования выживаемости или ответа на лечение у пациентов с раком поджелудочной железы. В большинстве исследований изучаются радиомические показатели для прогнозирования степени агрессивности рака поджелудочной железы различными способами.

Cassinotto C. et al. вычислили простые количественные показатели, такие как КТ-плотность, в то время как Yun et al. рассчитали радиомические показатели

второго порядка, такие как гистограммы и матрица совместной встречаемости уровней серого (GLCM), из изображений предоперационных КТ [31, 106].

Более значимые результаты были получены Cozzi et al., которые идентифицировали текстурную КТ-сигнатуру на основе GLCM, GLRM, NGLDM и GLZLM. Сигнатура коррелировала с общей выживаемостью и позволяла наблюдать за опухолью после стереотаксической лучевой терапии [35].

Текстурные показатели также использовались для прогнозирования ответа на лечение протоковой аденокарциномы. Chen et al. проанализированы радиационно-индуцированные изменения текстурных характеристик КТ-изображений пациентов с протоковой аденокарциномой после химиолучевой терапии. Они наблюдали значительные изменения в радиомических характеристиках, которые можно использовать для оценки раннего ответа на лечение и усиления терапии у пациентов с низким ответом на терапию [13].

В исследовании прогнозирования послеоперационной панкреатической фистулы было показано, что радиомика адекватно предсказывала формирование фистулы с площадью под кривой (AUC) 0,8248 в когорте обучения и 0,7609 в когорте валидации, соответственно [108].

Эти исследования демонстрируют важность определения точных предоперационных прогностических факторов, которые могут улучшить выбор терапии первой линии для пациентов с агрессивными опухолями.

Некоторые исследователи изучали возможности текстурного анализа протоковой аденокарциномы при дифференциальной диагностике аутоиммунного панкреатита (АИП). Park S. et al. показали, что, комбинируя радиомические признаки, АИП можно отличить от протоковой аденокарциномы с чувствительностью 89,7%, специфичностью 100% и общей точностью 95,2% [76]. Среди 3 пациентов с очаговым АИП, ошибочно классифицированным как протоковая аденокарцинома по результатам текстурного анализа, 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 точные, чем данные предыдущего исследования, в

котором оценивалась двухэнергетическая КТ для дифференциации АИП и протоковой аденокарциномы на основе морфологических особенностей [107]. В этом исследовании средняя точность в диагностике АИП и протоковой аденокарциномы составила 68% и 83% соответственно.

1.5.3 Радиомика и солидные псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы

Солидные псевдопапиллярные опухоли (СППО) поджелудочной железы довольно редки и составляют около 2-3% от всех новообразований поджелудочной железы [53, 71]. Эти новообразования чаще встречаются у женщин и проявляются в виде крупных солидных опухолей округлой формы с четкими контурами и хорошо выявляющейся капсулой, с кистозными включениями в структуре, кровоизлияниями и обызвествлениями [93]. Пятилетняя выживаемость после резекции СППО составляет 97% [61]. Количество публикаций по КТ-текстурному анализу СППО мало. Однако результаты текстурного анализа СППО на основе МРТ обнадеживают. В исследовании Тао Song et al. проводилась дифференциальная диагностика гиповаскулярных НЭО поджелудочной железы и СППО с использованием радиомических показателей, извлеченных из T1-ВИ с подавлением МР-сигнала от жира в артериальную, порталную и отсроченную фазы исследования. Был установлен большой потенциал данных, вычисленных в артериальную фазу сканирования, для дифференциальной диагностики этих новообразований [93]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Li et al. [63]. Было обнаружено, что текстурные показатели, извлеченные из T1-ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани с динамическим внутривенным контрастированием, более значимы в дифференциальной диагностике гиповаскулярных НЭО и СППО. В исследовании Shi et al., которое включало 66 пациентов с гистологически подтвержденными гиповаскулярными НЭО и СППО, было обнаружено, что точность субъективного анализа рутинных изображений МРТ врачами-рентгенологами была значительно ниже по сравнению с результатами текстурного анализа [90]. Однако необходимо дальнейшее изучение роли анализа радиомики КТ и МРТ в дифференциальной диагностике СППО.

1.6 Заключение

Правильное определение морфологии новообразований поджелудочной железы, определение степени дифференцировки опухоли и точное определение стадии заболевания - залог успешного лечения и высокого качества жизни пациентов. КТ - эффективный, распространенный и доступный инструмент для диагностики патологии поджелудочной железы. Однако стандартная методика имеет свои ограничения и часто требует дополнительных диагностических методов, от МРТ до тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ. Использование радиомики значительно увеличивает возможности уже доступных методов диагностики. Возможно, это позволит отказаться от инвазивных методов морфологической диагностики на предоперационном этапе. Однако, несмотря на высокое качество научных публикаций и многообещающие результаты, воспроизводимость результатов остается большой проблемой. Слабо изучены возможности текстурного анализа в дифференциальной диагностике гипervasкулярных образований поджелудочной железы, не предложены способы использования в клинической практике. Следующим этапом развития радиомики является поиск наиболее точных и воспроизводимых свойств текстурного анализа, стандартизация методики и разработка алгоритма ее применения в клинической практике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

2.1 Общая характеристика пациентов.

В исследование были включены пациенты НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, прошедшие хирургическое лечение или получившие консультацию специалистов с сентября 2011 года по декабрь 2020 года.

Критериями включения были:

- наличие гиперваскулярного образования поджелудочной железы (панкреатические НЭО, метастазы светлоклеточного рака почки)
- Наличие выполненного предоперационного КТ-исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием
- Наличие данных гистологического исследования и иммуногистохимического анализа с определением грейда НЭО
- Среди метастазов рака почки в исследование включались четко отграниченные образования, максимальный аксиальный размер которых превышал двойную толщину среза (2-10 мм в зависимости от параметров КТ-исследования).

Критериями исключения были:

- Для пациентов с панкреатическими НЭО – отсутствие нативной или венозной фаз исследования
- Для пациентов с метастазами светлоклеточного рака почки – отсутствие артериальной фазы исследования

После анализа базы данных и отбора в наше исследование было включено 98 пациентов: 82 пациент с морфологически верифицированными панкреатическими НЭО и 16 пациентов с метастазами светлоклеточного рака почки. Из них 25 пациентам была выполнена энуклеация опухоли, 15 – панкреатодуоденальная резекция, 8 – срединная резекция, 32 – дистальная резекция поджелудочной железы и 1 – тотальная панкреатэктомия.

2.2. Методика выполнения КТ-исследования.

В работу были включены данные пациентов с выполненными КТ-исследованиями как в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, так и в других

медицинских учреждениях по общепринятому протоколу КТ-исследования органов брюшной полости и получивших описание от врачей-рентгенологов нашего Центра (консультация диска, второе мнение).

КТ-исследования в нашем Центре выполнены по стандартному протоколу с использованием КТ-томографа Philips Ingenuity 64. Применялись изложенные ниже характеристики сканирования: толщина среза 1,5 мм, напряжение на рентгеновской трубке (кильвольтаж) – 100 кВ, реконструкционный интервал 0,75 мм. Контрастное вещество с концентрацией йода 350 мг/мл вводилось с помощью автоматического инжектора из предзаряженного шприца со скоростью 3,5 мл/с и сопровождалось введением 25 мл физиологического раствора. Для расчёта необходимого объема контрастного препарата использовалась формула 1 мл/кг массы тела пациента, но не более 100 мл (максимальный объем контрастного препарата в предзаряженном шприце). Исследование с контрастированием выполнялось по методике «bolus tracking» с установкой трекара на уровне диафрагмы с порогом плотности 150 HU на нисходящей грудной аорте со стартом сканирования артериальной фазы на 10 с, венозной фазы на 38 с, отсроченной фазы исследования на 300 с. КТ в других центрах были выполнены на томографах четырех основных производителей: GE, Philips (модель сканера отличалась от используемой в центре), Siemens и Toshiba (Canon). Толщина среза составляла от 1 до 5 мм, напряжение на рентгеновской трубке составляло от 100 до 140 кВ.

2.3. Дизайн исследования

Клиническая часть исследования проходила в несколько этапов.

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 гипervasкулярных 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. Текстуальный анализ выполнялся с помощью бесплатного ПО LIFEx (version v5.10) [73], доступного в открытом доступе в сети интернет. Условиями использования данного программного обеспечения является обязательное упоминание разработчиков при публикации научных работ. Интеллектуальная собственность по условиям использования принадлежит авторам научной публикации. 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 2.1

2.4. Оценка воспроизводимости текстурных показателей

2.4.1. Качественный анализ

Два врача-рентгенолога с опытом абдоминальной визуализации 3 и 12 лет по данным двух КТ-исследований одного и того же пациента проводили оценку размеров опухоли в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (т. е. аксиальной,

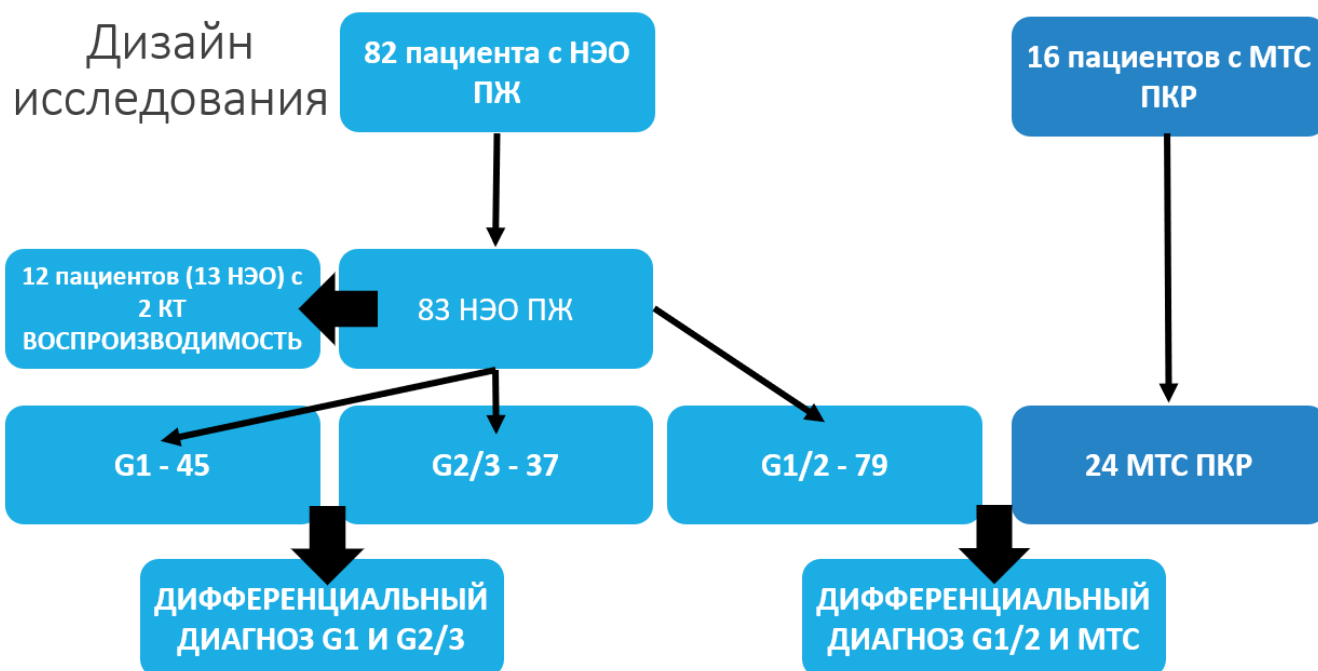


Рисунок 2.1. Схема дизайна исследования.

фронтальной, сагиттальной) и визуальную оценку структуры опухоли: исключалось изменение размеров, а также изменение визуальной структуры опухоли, например, появление новых участков кистозной дегенерации или кальцинатов.

2.4.2. Текстурный анализ

Для получения текстурных показателей использовалось программное обеспечение the LIFEx application (version v5.10, www.lifexsoft.org) [73]. 2 врача-рентгенолога независимо друг от друга проводили сегментацию всего объема опухоли с помощью трехмерной области интереса (3D ROI) в артериальную фазу исследования (рис. 2.2а). Далее область интереса копировалась на остальные фазы исследования с коррекцией возможного смещения (рис. 2.2б). После сегментации автоматически рассчитывалось 52 текстурных показателя для каждой фазы исследования.

2.4.3. Статистический анализ оценки воспроизводимости

Для проведения статистического анализа использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 23. В качестве критерия согласованности

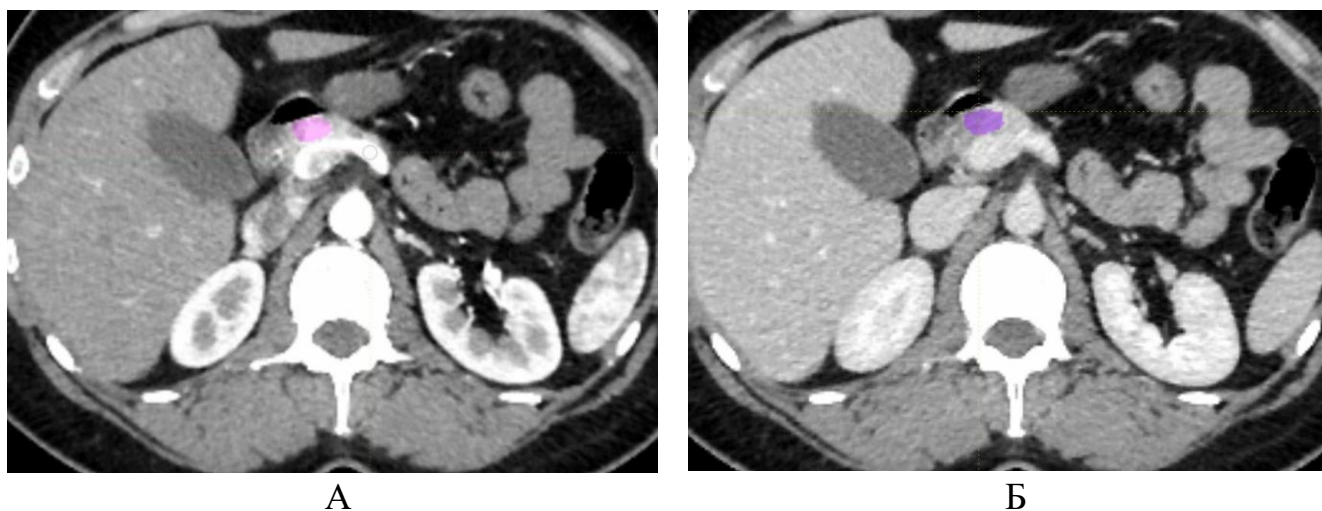


Рис. 2.2. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием пациента с НЕО G2 в головке поджелудочной железы, артериальная (А) и венозная (Б) фазы КТ-исследования. В артериальную фазу вручную полностью выделен весь визуализируемый объем опухоли и скопирован на венозную фазу с корректировкой возможного смещения по анатомическим ориентирам.

сегментации между рентгенологами был выбран показатель объема опухоли, получаемый при ее 3D-сегментировании. Согласованность измерений между рентгенологами оценивалась с помощью метода Блэнда-Алтмана. Коэффициент конкордации Кендалла был рассчитан для оценки воспроизводимости текстурных показателей в трех сценариях, в зависимости от выполняющего сегментацию рентгенолога (Р1 – рентгенолог 1 и Р2 – рентгенолог 2) и места выполнения КТ-исследования (И1 – исследование выполнено в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и И2 – исследование выполнено в другом медицинском учреждении):

1) разные рентгенологи – одинаковые исследования: Р1/Р2 – И1 и Р1/Р2 – И2 – исследовалась, на сколько сегментация разными врачами влияет на результаты текстурного анализа

2) один рентгенолог – разные исследования: Р1 - И1/И2 и Р2 – И1/И2 – исследовалось, на сколько различия в условиях сканирования влияют на результаты текстурного анализа

3) разные рентгенологи – разные исследования: Р1/И1 – Р2/И2 и Р1/И2 – Р2/И1, исследовалась гипотетическая ситуация, что пациент выполнил КТ-

исследования и получил результаты текстурного анализа в двух различных медицинских учреждениях

Количество воспроизводимых текстурных показателей рассчитывалось при порогах 0,7 (высокая корреляция) и 0,9 (очень высокая корреляция).

2.4. Оценка возможностей текстурного анализа компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием в прогнозировании степени дифференцировки НЭО

2.4.1. Качественный анализ КТ-томограмм пациентов с НЭО G1, G2, G3

Двое рентгенологов с опытом работы в лучевой диагностике абдоминальной патологии 3 и 12 лет проводили измерение плотности ткани НЭО и ткани поджелудочной железы. В НЭО измерялся наиболее контраст-накапливающий участок ткани максимальной областью интереса. Если структура НЭО была неоднородна, то при измерении не включались зоны кистовидной перестройки и кальцинаты. В сохранной ткани поджелудочной железы измерялся наиболее однородный участок без кальцинатов, жировых и кистозных включений. Если в ткани поджелудочной железы выявлялось несколько НЭО, то проводилась оценка всех НЭО с указанием расположения в названии области интереса. Далее рассчитывался показатель отношения плотности НЭО к плотности сохранной панкреатической ткани LPC (Lesion to Parenchyma Contrast), предложенный Belousova et al. в нашем Центре [26] и относительный коэффициент накопления контрастного препарата RTE (relative tumor enhancement) для артериальной (LPCA, RTEA, A – arterial phase, артериальная фаза), венозной (LPCV, RTEV, V – venous phase, венозная фаза) и отсроченной фазы исследования (LPCD, RTED, D – delayed phase, отсроченная фаза) на основании следующих формул:

$$LPCph = Tph / Pph$$

$RTEph = (Tph - Tn) / (Pph - Pn)$, где где Tph – плотность НЭО в контрастную фазу исследования, Pph – плотность сохранной ткани поджелудочной железы в контрастную фазу исследования, Tn – плотность НЭО в нативную фазу исследования, Pn – плотность сохранной ткани в нативную фазу исследования, ph – phase, фаза исследования.

2.4.2. Текстуальный анализ

Для получения значений текстурных показателей применялось открытое бесплатное программное обеспечение the LIFE_x application (version v5.10, www.lifexsoft.org) [73]. Выделение (сегментация) НЭО и паренхимы производилась согласно собственной методике. В отличие от других работ, сегментация проводилась в нативную и все доступные фазы контрастного усиления. Два врача-рентгенолога сегментировали весь предполагаемый объём ткани НЭО с помощью трехмерной области интереса (3D ROI), вручную полностью выделяя визуализируемую ткань НЭО в артериальную фазу КТ-исследования (рис. 2.2.А.). Далее выделенная трехмерная область интереса копировалась на другие фазы КТ-исследования и, при наличии смещения из-за дыхания, корректировалась вручную (рис. 2.2.Б.). В отсроченную фазу исследования текстурный анализ выполнялся при её наличии. После сегментации программным обеспечением автоматически рассчитывалось 52 текстурных показателя в каждую фазу КТ-исследования. Из них отбирались текстурные показатели, которые являлись воспроизводимыми.

2.4.3. Статистический анализ

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

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы (первый и третий квартили) и среднего (стандартное отклонение). Для сравнения количественных переменных использовался тест Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

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 C-индекса (AUC – area under curve, площадь под кривой)

предиктора. Критериями для выбора служили $padj < 0.05$ и значение нижней границы доверительного интервала для $AUC > 0.5$.

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

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

На каждом этапе отбора производился контроль корреляции (коэффициент корреляции ρ Спирмена) и мультиколлинеарности (фактор инфляции дисперсии, VIF) предикторов.

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.

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

2.5.1 Качественный анализ компьютерных томограмм НЭО G1/2 и гиперваскулярных метастазов рака почки.

Для каждого из новообразований (НЭО и метастазов рака почки) были рассчитаны показатели LPCA и RTEA в артериальную фазу исследования. Для НЭО использовались данные, полученные на предыдущем этапе работы (см. 2.4.1.). Для метастазов рака почки проводился расчет показателей LPCA и RTEA согласно методике, изложенной в разделе 2.4.1. Для анализа выбирались хорошо отграниченные метастазы, чей максимальный размер превышал двойную толщину среза (2-10 мм) в КТ-исследовании.

Дополнительно была проведена оценка качественных КТ-характеристик НЭО и гиперваскулярных метастазов рака почки: наличие и отсутствие кист,

кальцинатов, гомогенность контрастирования, расширение панкреатического протока, атрофия паренхимы поджелудочной железы.

2.5.2. Проведение текстурного анализа НЭО G1/2 и гиперваскулярных метастазов рака почки.

Для получения текстурных показателей использовалось открытое программное обеспечение the LIFEx application (version v5.10, www.lifexsoft.org) [73]. Проводилась сегментация всего объема образований с помощью трехмерной области интереса (3D ROI) в артериальную фазу исследования (рис. 2.3). После



Рис. 2.3. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием пациента с метастазом рака почки в перешейке поджелудочной железы, артериальная фаза КТ-исследования. В артериальную фазу вручную полностью отсегментирован весь визуализируемый объем опухоли.

сегментации автоматически рассчитывалось 52 радиомических показателя для каждого из выявленных образований. Из них отбирались текстурные воспроизводимые текстурные показатели.

2.5.3. Статистический анализ

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

Для анализа согласованности оценок качественных показателей двух рентгенологов использовались коэффициент внутриклассовой корреляции I типа (ICC) для количественных переменных и каппа-статистика Коэна (κ) для бинарных переменных.

Отбор предикторов 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 λ 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 ($B = 100$).

2.6. Гистологическое исследование и иммуногистохимический анализ

Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование хирургически удалённого материала. НЭО характеризовались нейроэндокринными признаками с солидными, трабекулярными и гнездовыми паттернами роста, а также картиной ядер клеток по типу «соли с перцем». Определение грейда панкреатических НЭО выполнялось согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2017) на основании количества митозов и индекса Ki-67. Степень дифференцировки рассчитывалась на основании значения индекса пролиферации Ki-67 и митотического индекса в 10 полях зрения (G1 – Ki-

$67 \leq 2$, митотический индекс < 2 , G2 – Ki-67 = 2–20, митотический индекс = 2–20, G3 – Ki-67 > 20 , митотический индекс > 20). Для метастазов почечно-клеточного рака была характерна отчетливая эозинофильная цитоплазма, с тонкой сосудистой сетью и частыми кровоизлияниями. При наличии гистологической неопределённости, иммуногистохимическое исследование выполнялось для подтверждения диагноза. Панкреатические НЭО показывают положительный результат на цитоплазматический хромогранин А и синаптофизин, и отрицательный результат на моноклональный ядерный PAX8, в то время как метастазы ПКР показывают обратный иммуногистохимический паттерн.

ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕКСТУНОГО АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНЫХ ТОМОГРАММ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ И ПРОГНОЗЕ ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов и КТ-исследований.

Всего в научную работу было включено 98 пациентов. У 82 пациентов были выявлены 83 панкреатические НЭО, из них G1 – 47, G2 – 33, G3 – 3. У 16 пациентов соответствовали критериям включения в исследование 24 метастаза.

У 12 пациентов с 13 верифицированными панкреатическими НЭО были выполнены 2 предоперационных исследования, на которых проводилась оценка воспроизводимости результатов текстурного анализа.

Разработка диагностической модели для прогнозирования грейда панкреатических НЭО выполнялась на данных текстурных показателей 45 НЭО G1 у 44 пациентов, 33 НЭО G2 и 3 НЭО G3. Разработка диагностической модели для дифференциального диагноза панкреатических НЭО и гиперваскулярных метастазов рака почки выполнялась на данных текстурных показателей 45 НЭО G1 у 44 пациентов, 33 НЭО G2 и 24 метастазах рака почки у 16 пациентов.

3.2. Воспроизводимость текстурных показателей при КТ-исследовании нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

При патологоанатомическом исследовании хирургически удаленного материала у 12 включенных в исследование пациентов было выявлено 13 НЭО поджелудочной железы. У пациентки 39 лет были выявлены 2 синхронные НЭО головки и хвоста поджелудочной железы. Из 13 выявленных образований к грейд 1 (G1) относилось 9 образований, к G2 – 4 новообразования. Пациентов с опухолями G3 среди включенных в исследование не было. Промежуток между исследованиями составлял от 12 до 159 дней (средний период 64 ± 13 дней).

3.2.1. Вариабельность сегментации при текстурном анализе между двумя рентгенологами

Все результаты текстурного анализа, полученные при обработке одних и тех же исследований разными рентгенологами (сценарий 1: P1P2/И1 и P1P2/И2)

находятся в пределах двух стандартных отклонений, что свидетельствует об отсутствии систематического расхождения и согласованности результатов между собой. Исключение составил результат пациентки с крупной, плохо отграниченной опухолью тела и хвоста поджелудочной железы G2 размерами при патологоанатомическом исследовании 6*4*8 см с массивной инвазией лимфатических сосудов и вен. Выделенный объем опухоли первым рентгенологом составил 100 см³, вторым рентгенологом – 75 см³. По методу Блэнда-Альтмана отмечается более высокая согласованность сегментации между врачами-рентгенологами при обработке исследований, выполненных по стандартной методике в нашем Центре (И1) по сравнению с исследованиями, выполненными в различных других учреждениях (И2) (рис 3.1.).

3.2.2. Воспроизводимость текстурных показателей

В случае первого сценария коэффициент конкордации Кендалла превысил порог 0,7 у всех 52 показателей для всех фаз исследования, из них превысили порог 0,9 14, 42, 31, 39 для нативной, артериальной, венозной и отсроченной фаз исследования соответственно. Для второго сценария коэффициент конкордации превысил порог 0,7 у 38, 28, 42, 45 показателей для нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазы исследования, из них превысили порог 0,9 у 4, 4, 5, 18 для нативной, артериальной, венозной и отсроченной фаз исследования соответственно. Для третьего сценария коэффициент конкордации превысил порог 0,7 у 36, 25, 36, 44 показателей для нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазы исследования, из них превысили порог 0,9. Сводные данные по текстурным показателям приведены в таблице 3.1, коэффициенты для каждого из полученных текстурных показателей приведены в приложении в таблице 1.

3.2.3. Обсуждение воспроизводимости результатов текстурного анализа текстурных показателей гиперваскулярных НЭО поджелудочной железы.

Наши результаты показали довольно высокую воспроизводимость результатов текстурных показателей НЭО поджелудочной железы. В случае гиперваскулярных НЭО поджелудочной железы отмечается высокая согласованность сегментации между врачами-рентгенологами, что может

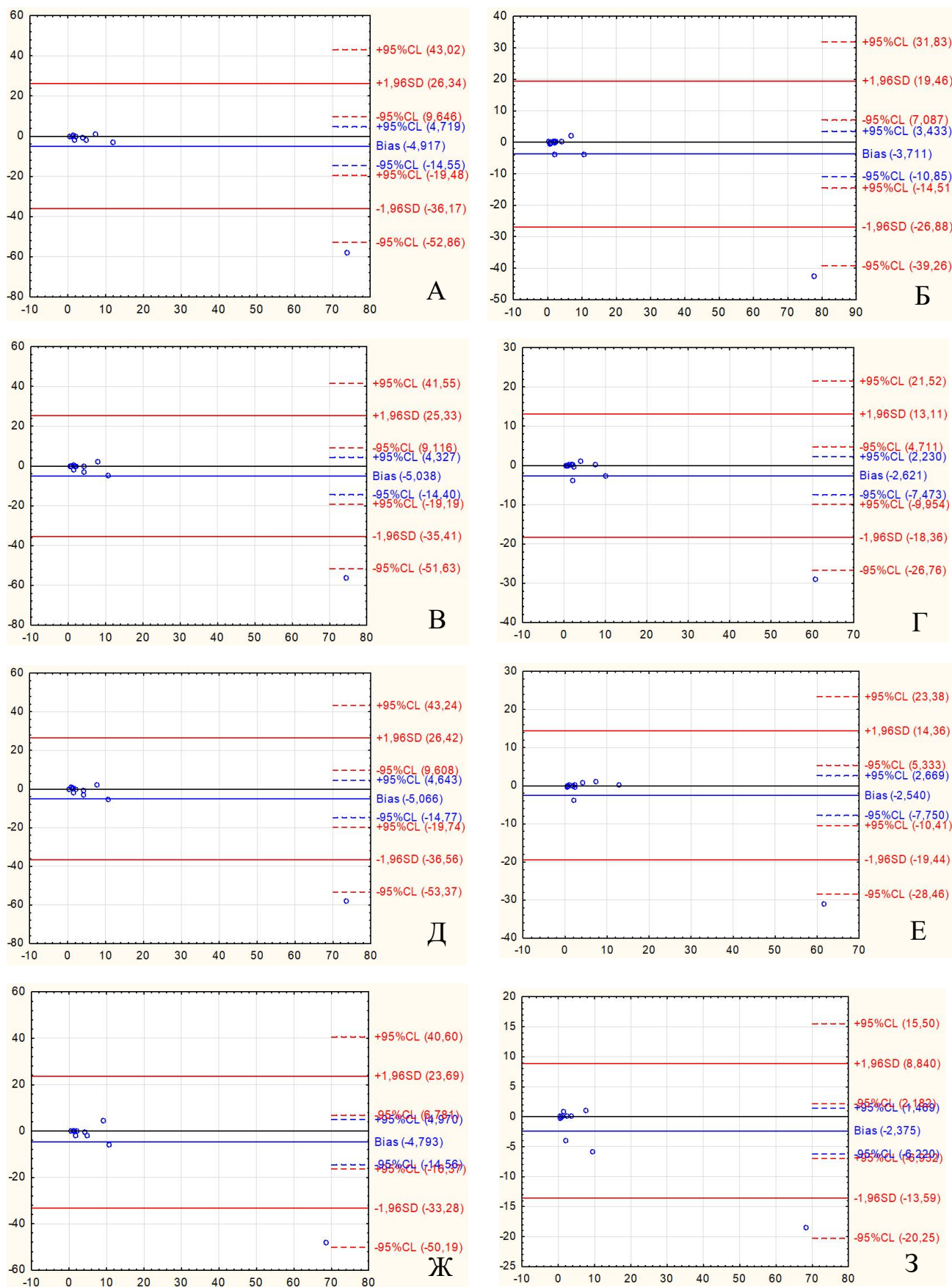


Рис. 3.1. Определение согласованности сегментации НЭО поджелудочной железы по методу Блэнда-Альтмана, слева – И1, справа – И2. А, Б – нативная фаза; В, Г – артериальная фаза; Д, Е – венозная фаза; Ж, З – отсроченная фаза исследования.

Таблица 3.1. 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 |

объясняться четкими границами образований на фоне неизменной паренхимы поджелудочной железы. Единственное исключение составила крупная опухоль G2 объемом более 75 см³. Нечеткость ее отграничения от неизменной паренхимы поджелудочной железы затруднила сегментацию, в связи с чем разница в выделенном объеме опухоли при оценке двумя врачами составила около 25% (25 см³), при этом данное несовпадение отмечалась при сегментации как исследований, выполненных в нашем Центре (И1), так и исследований из других учреждений (И2). Нами отмечена более высокая согласованность сегментации при обработке исследований, выполненных в одном учреждении, вероятно, за счет наличия унификации протокола и получаемых изображений. Таким образом, повышение стандартизации протоколов, применяемых в различных учреждениях (толщина среза, доза вводимого контрастного препарата, задержки сканирования и т.д.), позволит повысить воспроизводимость результатов применения текстурного анализа.

Аналогичные данные, что воспроизводимость текстурных показателей значительно больше зависит от различий в условиях сканирования, чем от сегментации врачом-рентгенологом, получены Yamashita et al. [102] для аденокарциномы поджелудочной железы, однако в нашем исследовании для НЭО

получено большее количество воспроизводимых текстурных показателей, что может объясняться нечеткими границами и сложностью сегментации слабо васкуляризованных аденокарцином поджелудочной железы. Большое количество воспроизводимых показателей в исследовании получили Balagurunathan et al. при анализе рака легкого [23, 24]. Лучшая воспроизводимость по сравнению с аденокарциномой поджелудочной железы может так же, как и в нашем исследовании, объясняться более четкими границами опухоли относительно неизменной паренхимы легких. Perrin et al. [80] установили, что различия в контрастном усилении снижают воспроизводимость текстурных показателей злокачественных образований печени, тем не менее, большое их количество остается воспроизводимыми. Таким образом, повышение воспроизводимости текстурных показателей напрямую зависит от повышения стандартизации выполняемых КТ-исследований.

Наша работа имела некоторые ограничения. Во-первых, только 12 пациентов с НЭО поджелудочной железы было включено в исследование, потому что НЭО являются достаточно редкими, при этом ретроспективно сложно выявить пациентов с дважды выполненным КТ-исследованием в базе данных одного медицинского учреждения. Во-вторых, только 2 рентгенолога из одного медицинского учреждения выполняли сегментацию. В-третьих, мы не оценивали влияние каждого из параметров сканирования (модели сканера, толщины среза, контрастного препарата и т.д.) на воспроизводимость в виду малой выборки. Дальнейшее исследование позволит выявить значимые параметры, влияющие на воспроизводимость, и позволит упростить стандартизацию протоколов КТ-сканирования для текстурного анализа. В-четвертых, довольно большой промежуток времени проходил между повторными исследованиями. Критерием отбора было отсутствие изменения размеров и визуальной структуры опухоли при КТ-исследовании. Мы не исключаем наличие структурных изменений опухолей, не определяемых при КТ, которые могли повлиять на воспроизводимость текстурных показателей. Тем не менее, несмотря на значительные промежутки времени между КТ-исследованиями, воспроизводимость остается довольно высокой.

Таким образом, при любых сценариях КТ-исследования 67% текстурных показателей НЭО поджелудочной железы остаются воспроизводимыми для всех фаз исследования, позволяя отобрать те из них, которые могут надежно использоваться для оценки структуры новообразований.

3.3. Прогнозирование степени дифференцировки гипervasкулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при помощи характеристик контрастирования и текстурных показателей компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием.

Для решения второй задачи исследования были отобраны 81 пациент с морфологически верифицированными гипervasкулярными НЭО поджелудочной железы, получившие лечение или консультацию в нашем Центре с 2012 по 2020 год. Были выполнены следующие оперативные вмешательства: 25 пациентам проведена энуклеация опухоли, 15 – панкреатодуоденальная резекция, 8 – срединная резекция, 32 – дистальная резекция поджелудочной железы и 1 – тотальная панкреатэктомия.

3.3.1. Результаты оценки возможностей прогнозирования степени дифференцировки панкреатических НЭО при помощи характеристик контрастирования и текстурных показателей.

Пациенты были разделены на 2 группы: с панкреатическими НЭО G1 (как менее агрессивные) и НЭО G2/3 (как более агрессивные). Статистически значимых различий по возрасту, полу и антропометрическим показателям среди пациентов с НЭО грейд 1 и грейд 2/3 выявлено не было. По результатам иммуногистохимического анализа у 44 пациентов были выявлены панкреатические НЭО грейд 1, у 34 – грейд 2 и у 3 грейд 3 (табл. 3.2.). Данные по локализации опухоли у пациентов с разными грейдами представлены в таблице 3.2. У одной из пациенток были обнаружены НЭО G1 в головке железы наибольшим аксиальным размером 17 мм и НЭО G1 хвоста поджелудочной железы 19 мм, была выполнена тотальная панкреатэктомия. Коллективом авторов было принято решение включить обе опухоли в анализ в связи с их отдаленным расположением друг от друга. Всего в анализ было включено 82 опухоли.

Табл. 3.2. Степень дифференцировки и локализация НЭО.

| | Грейд 1 | Грейд 2/3 |
|-----------------------|----------|-----------|
| Пациенты | 54% (44) | 46% (37) |
| Количество НЭО | 55% (45) | 45% (37) |
| Локализация | | |
| Головка | 17 | 17 |
| Тело | 10 | 10 |
| Хвост | 18 | 13 |

При использовании однофакторных логистических моделей и ROC-анализа были отобраны 11, 24, 13, 11 наилучших показателя для дифференциального диагноза НЭО G1 и НЭО G2/3 в нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы КТ-исследования, соответственно.

Согласно мировым научным публикациям, в том числе, выполненным в нашем Центре характеристики контрастирования артериальной и венозной фаз КТ-исследования и размеры панкреатических НЭО являются наиболее точными предикторами степени дифференцировки [26, 36]. Поэтому из КТ-характеристик для включения в диагностическую модель мы выбрали только показатели контрастирования. Объем опухоли автоматически вычислялся в ходе текстурного анализа при использовании 3D области интереса и анализировался вместе с текстурными показателями.

В таблице 3.3. представлены результаты регрессионного анализа, направленного на выявление предикторов НЭО G2/3 среди показателей характеристик контрастирования для включения их в базовую предиктивную модель, дополнительно к которым отбирались предикторы среди текстурных показателей. На рисунке 3.2. представлены результаты корреляционного анализа указанных показателей. Переменные сильно коррелируют друг с другом, в связи с чем их совместное включение в модель не целесообразно, что подтверждается значением фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor, VIF, таблица 3.3.). Показатели LPCA, RTEA (Табл. 3.3) сопоставимы по точности, однако, по нашему

Табл. 3.3. Результаты отбора предикторов НЭО G 2/3 среди характеристик контрастирования. 1 – оценки, полученные в однофакторных моделях, 2 – оценки, полученные в многофакторной модели. AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve); ОШ – отношение шансов, P – значение p.

| Предиктор | AUC | ОШ ¹ | P ¹ | ОШ ² | P ² | VIF |
|-----------|------------------|------------------|----------------|--------------------|----------------|-------|
| LPCA | 69.8 [57.9-81.8] | 0.16 [0.04-0.54] | 0.0024 | 0.01 [0.00-2.11] | 0.1064 | 17.84 |
| RTEA | 67.8 [55.4-80.2] | 0.45 [0.21-0.89] | 0.0206 | 5.42 [0.24-147.91] | 0.2916 | 20.14 |
| LPCV | 59.3 [46.8-71.7] | 0.28 [0.05-1.30] | 0.1053 | 0.91 [0.01-103.24] | 0.9677 | 6.74 |
| RTEV | 56.0 [43.3-68.6] | 0.78 [0.38-1.52] | 0.4717 | 0.85 [0.09-7.50] | 0.8819 | 8.89 |

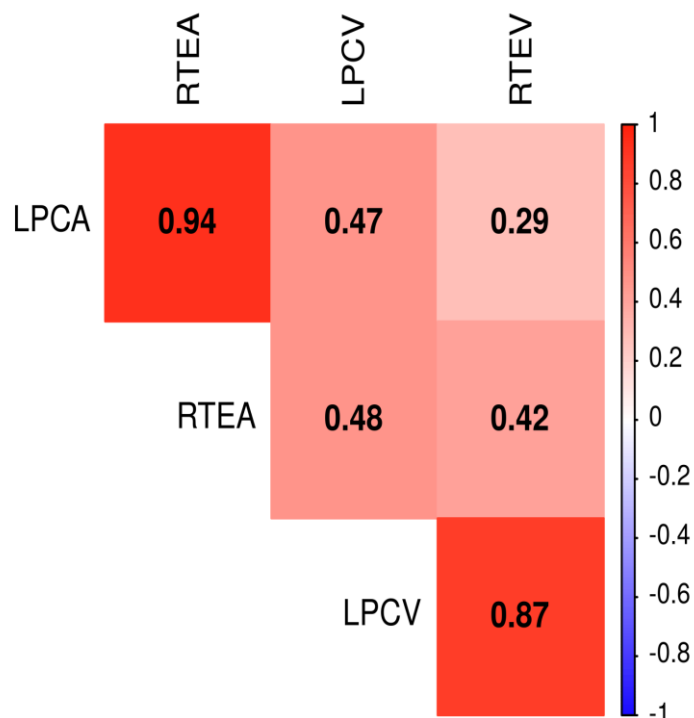


Рис. 3.2 Коррелограмма (коэффициенты корреляции ρ Спирмена) для характеристик контрастирования в артериальную и венозную фазы исследования.

мнению, использование RTEA предпочтительнее, так как он меньше зависит от техники выполнения контрастирования.

После пошагового отбора с исключением было выбрано 17 предикторов среди текстурных показателей. Из них были исключены показатели с коэффициентом конкордации Кендалла менее 0,7. Отобранные показатели включались в LASSO-регрессию. В таблице 3.4. представлены коэффициенты регрессионной модели, полученной при включении в качестве ковариат переменных, отобранных с помощью LASSO-регрессии.

Табл. 3.4. Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью LASSO. β (CO) – β - коэффициент, полученный в «лассо»-регрессии (CO - стандартная ошибка).

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

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

- 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 Compacity (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) в зависимости от значений включенных в модель характеристик контрастирования и

текстурных показателей (рисунок 3.3). На рисунке 3.4 представлена диаграмма для оценки вероятности наличия НЭО G 2/3 в зависимости от значения линейного предиктора. Для упрощения расчетов в клинической практике мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке:

http://radiomicpnet.shinyapps.io/IXV_PNET_texture_model

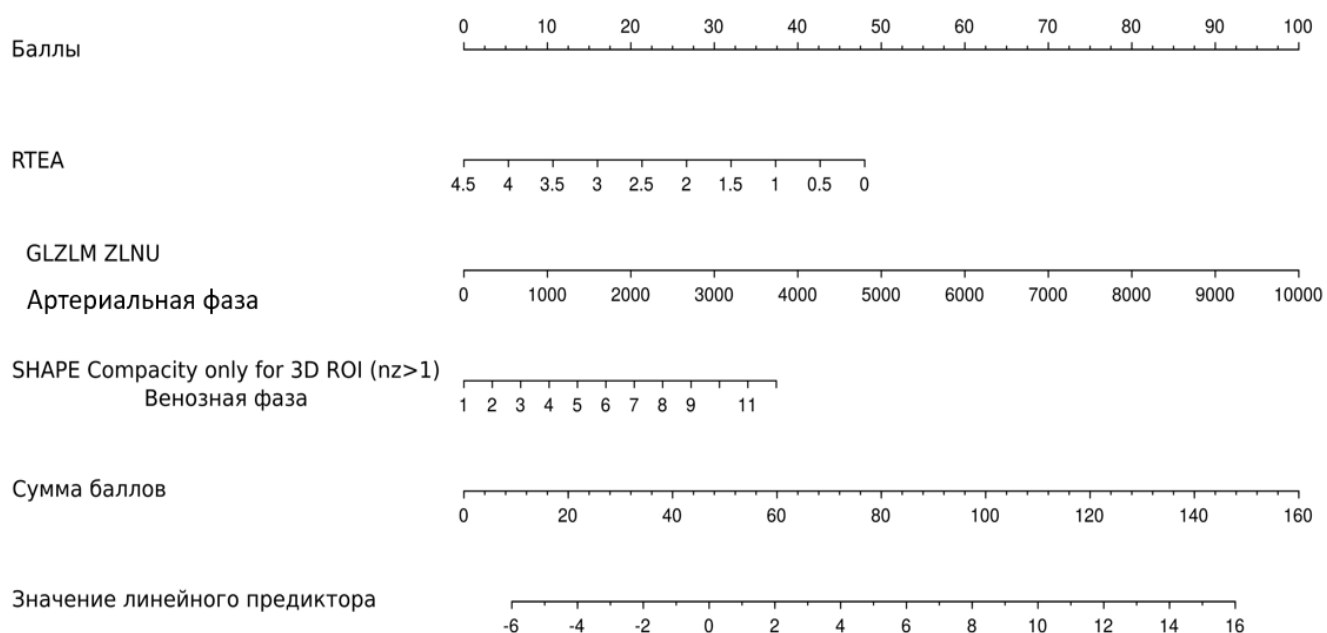


Рис. 3.3. Номограмма для оценки вероятности НЭО G 2/3. Для оценки значения логистической функции (линейной комбинации предикторов) и вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу.

Разработанная модель характеризовалась более высокими объяснительными (R^2 Найджелкерке = 0.60) и дискриминативными ($AUC = 0,88$ [95% ДИ: 79.8-96.3]) характеристиками в сравнении с базовой моделью, основанной только на характеристиках контрастирования (R^2 Найджелкерке = 0.08, $AUC = 0,677$ [95% ДИ: 55.3-80.1]) (рисунок 3.5.). Полученная диагностическая модель обладает высокой точностью в области высоких значений вероятности НЭО G 2/3, что согласуется с оценками диагностических характеристик, представленных в таблице 3.5. (высокая специфичность при умеренной чувствительности).

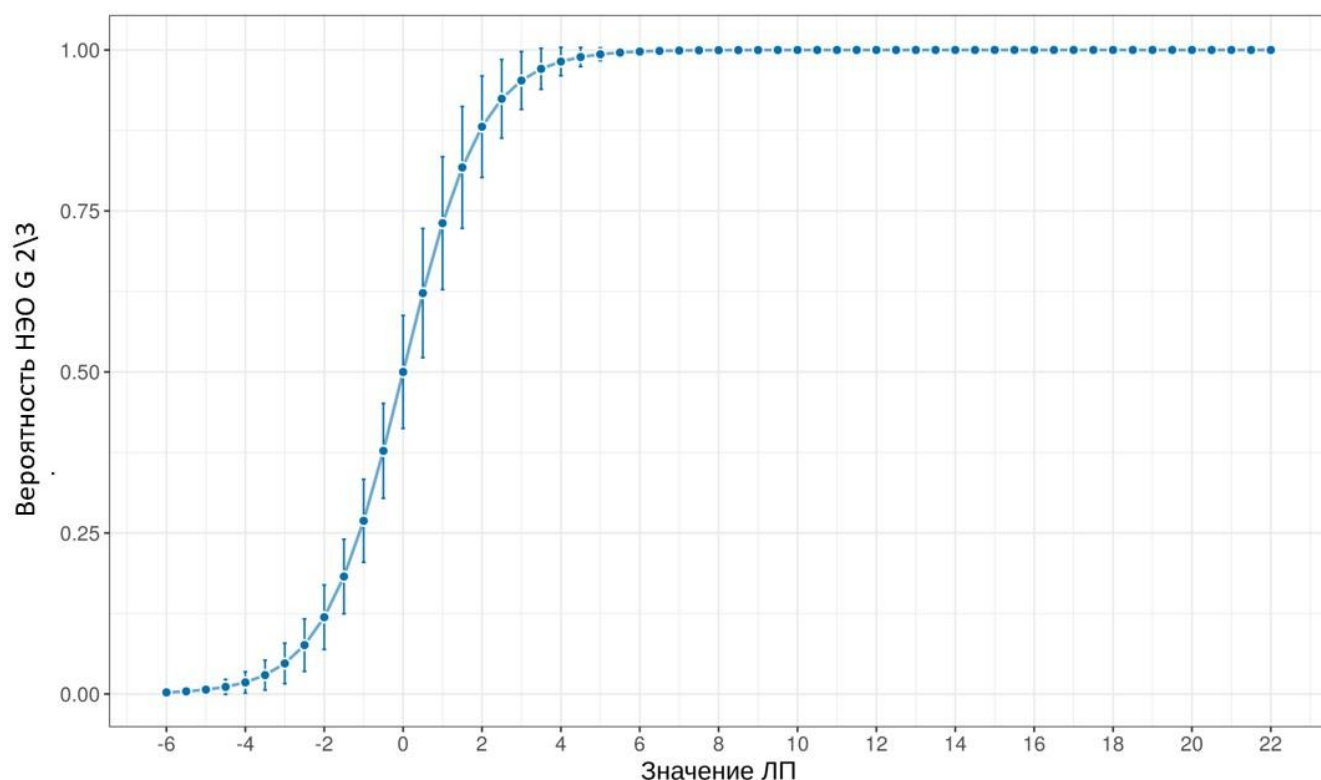


Рис. 3.4. Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели. Точки соответствуют оценкам вероятности НЭО G 2/3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. Например, итоговому баллу = 2 (из рис. 3.3.) соответствует вероятность наличия НЭО G 2/3 87,5%. ЛП – линейный предиктор.

3.3.2. Обсуждение результатов прогнозирования грейда НЭО.

В ходе нашего исследования мы разработали простую диагностическую модель для прогнозирования степени дифференцировки гиперваскулярных панкреатических НЭО, обладающей высокой специфичностью при умеренной чувствительности. Она обладает значительно превосходит базовую модель, использующую только характеристики контрастирования. В отличие от других представленных моделей, она впервые оценивает только гиперваскулярные НЭО поджелудочной железы и помимо текстурных показателей учитывает характеристики контрастирования. Предыдущие работы основывались на данных как гипер-, так и гиповаскулярных НЭО и из КТ-характеристик использовали только размеры и контуры образований [36, 49, 50, 64].

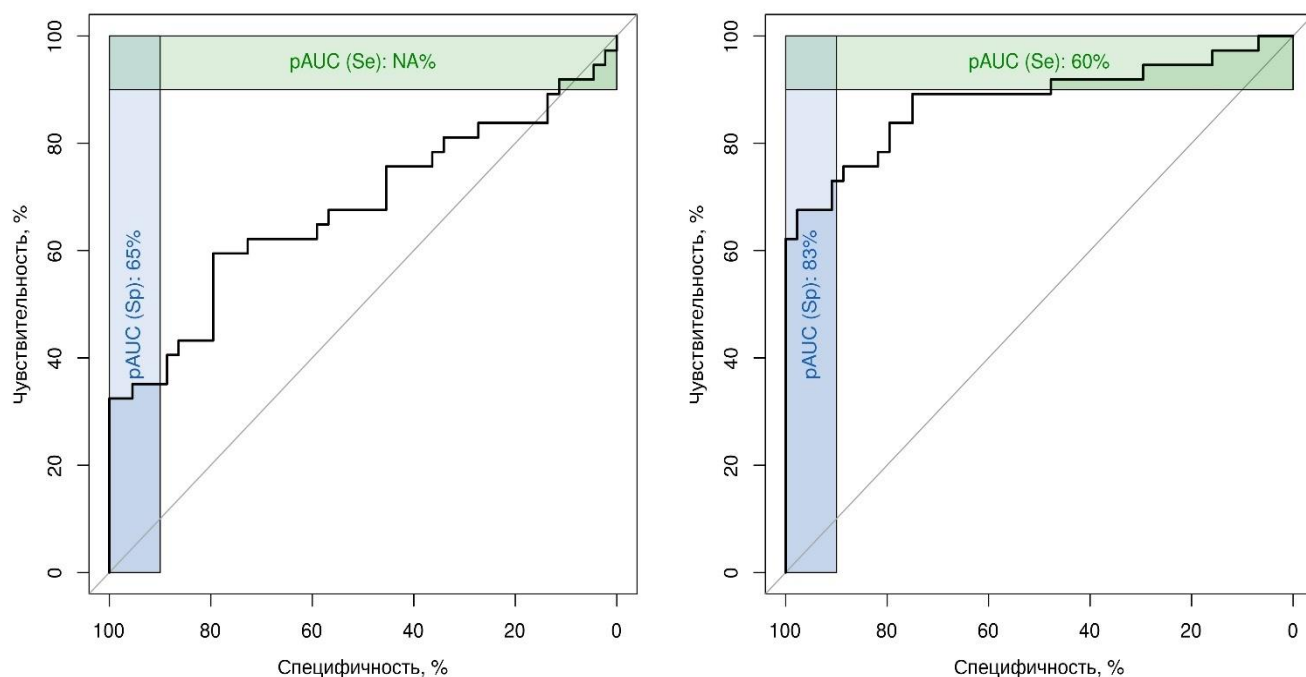


Рис. 3.5. Результаты ROC-анализа оценок вероятности G 2/3. Модели, основанная только на характеристиках контрастирования (слева) и с дополнительным включением отобранных текстурных показателей. Синим цветом выделена область максимальной (>90%) специфичности, зеленым – (>90%) чувствительности.

Таблица 3.5. Диагностические характеристики, полученной модели при разных пороговых (cut-off) значениях. * – пороговое значение, соответствующее максимальному значению статистики Юдена (Youden's index).

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

Среди КТ-характеристик мы выбрали для отбора только размеры и параметры контрастирования НЭО, так как по данным многих научных публикаций, в том числе выполненных в нашем Центре, они являются наиболее точными в определении степени дифференцировки [26, 30, 36]. Мы не включали в оценку контуры опухолей [34, 49], так как, по нашему мнению, данная характеристика является достаточно субъективной и может отличаться при анализе разными рентгенологами. В то же время, в части не работ контуры опухоли либо не оценивали [30, 64], либо не было выявлено статистически значимых различий в контурах образований между НЭО грейд 1 и грейд 2 [50] и НЭО грейд 1 и грейд 2/3 [26].

Дополнительное использование текстурных показателей совместно с характеристиками контрастирования позволило значительно улучшить предиктивные качества модели. В отличие от других работ, мы оценивали текстурные показатели для всех фаз контрастирования и нативной фазы. Мы также выявили статистически значимые различия текстурных показателей в нативную фазу, но они обладали меньшей площадью под кривой в сравнении с показателями артериальной и венозной фаз исследования (Приложение, табл. П1). Аналогичные по эффективности результаты получены для бесконтрастных МРТ-изображений в работе Vian et. al. [29]. Показатели отсроченной фазы также уступали текстурным показателям артериальной и венозной фаз исследования. Показатель объема опухоли статистически значимо различался, тем не менее он не был отобран с помощью LASSO-регрессии. Более информативным среди текстурных показателей формы оказался показатель компактности опухолевого объема (SHAPE_Compacity). В отличие от других исследований [30, 24, 36], мы и Liang et al. [64] не выявили статистически значимых различий в характеристиках гистограммы, таких как энтропия и куртозис. В нашем исследовании был отобран текстурный показатель второго порядка Grey-Level Zone Length Matrix - Zone Length Non-Uniformity (GLZLM_ZLNU), который характеризует неоднородность длины зон гомогенного уровня серого.

Наши результаты по дискриминативным характеристикам сопоставимы с уже опубликованными моделями. Liang et al. получили $AUC = 0,907$ [64] на основании комбинации текстурных характеристик и клинической стадии, но не учитывали КТ-характеристики опухолей. Gu et al. получили $AUC = 0,974$ в группе обучения модели и $AUC = 0,901$ в группе валидации. В ходе отбора в модель помимо текстурных характеристик был отобран только контур опухоли [49]. Такой выбор КТ-признака может объясняться тем, что в исследование было включено большое количество опухолей грейд 3 (12 пациентов) и не был проведен отбор по паттернам контрастирования. Показатели только второго порядка были использованы в модели Liang et al. [64].

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

Текстурные показатели различаются у НЭО разных грейдов и могут использоваться для дифференциальной диагностики. Таким образом, разработанная нами диагностическая модель повышает точность КТ в диагностике панкреатических НЭО G 2/3, по сравнению с моделью, основанной только на характеристиках контрастирования, которая применялись ранее. При помощи нашей диагностической модели можно с точностью 84% выявить НЭО G 2/3.

3.4. Текстурные показатели и характеристики контрастирования в дифференциальном диагнозе гиперваскулярных панкреатических НЭО и метастазов рака почки.

Для решения третьей задачи в исследование было включено 79 резецированных панкреатических НЭО G1/2 у 78 пациентов и 24 панкреатических метастаза у 16 пациентов.

3.4.1. Результаты оценки возможностей текстурного анализа в дифференциальной диагностике гиперваскулярных панкреатических НЭО и метастазов рака почки.

В таблице 3.6. представлены результаты анализа согласованности оценок двух рентгенологов в отношении количественных показателей контрастирования. Было установлено, что в целом согласованность оценок была удовлетворительной, однако, как видно из таблицы 3.6. согласованность зависела от диагноза и была существенно выше при оценке показателей контрастирования в случае панкреатических НЭО. В целом в данном исследовании, показатель LCRA обладал большей согласованностью по сравнению с показателем RTEA, что может объясняться более простой формулой для его расчета и меньшим количеством измерений.

Таблица 3.6. Согласованность оценок врачей-рентгенологов. ICC – внутрикласовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient)

| Показатель | НЭО + метастазы | | НЭО | | Метастазы | |
|------------|-------------------|---------|-------------------|---------|--------------------|--------|
| | ICC [95% ДИ] | P | ICC [95% ДИ] | P | ICC [95% ДИ] | P |
| LCR | 0.62 [0.49; 0.73] | <0.0001 | 0.73 [0.60; 0.82] | <0.0001 | 0.18 [-0.18; 0.51] | 0.1663 |
| RTE | 0.58 [0.43; 0.69] | <0.0001 | 0.68 [0.53; 0.79] | <0.0001 | 0.23 [-0.12; 0.56] | 0.0996 |

Среди КТ-признаков все критерии обладали полной согласованностью, кроме наличия кальцинатов, так как в структуре метастазов рака почки не было выявлено кальцинатов, и гомогенности контрастирования. По нашему мнению, оценка гомогенности контрастирования является слишком субъективной, так как может меняться при изменении контрастности изображения, что может повлиять на результаты дифференциального диагноза.

После применения однофакторных логистических моделей для дальнейшего отбора предикторов в многофакторную модель было отобрано 13 текстурных показателей. 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 врачей-рентгенологов (таблица 3.6.).

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

- CONVENTIONAL_HUmin – характеризует минимальное значение воксела (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.

На рисунке 3.6. представлена номограмма для оценки вероятности наличия метастаза почечно-клеточного рака в поджелудочной железе для расчета значения линейного предиктора, полученная на основе итоговой модели. На рисунке 3.7 представлена диаграмма для расчета вероятности наличия метастаза рака почки (%) на основании рассчитанного значения линейного предиктора. Полученная модель характеризовалась следующими характеристиками: псевдо-R2 Найджелкерке составил 0.35 (скорректированный псевдо-R2 Найджелкерке – 0.31) и C-индекс (AUC) составил 0.82 [95% ДИ: 0.74; 0.91], скорректированный C-индекс – 0.79 (рис. 5). Разработанная диагностическая модель обладает чувствительностью, специфичностью 95,8%; 62%, соответственно, в дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей и метастазов рака почки в поджелудочной железе (Индекс Юдена = 16%).

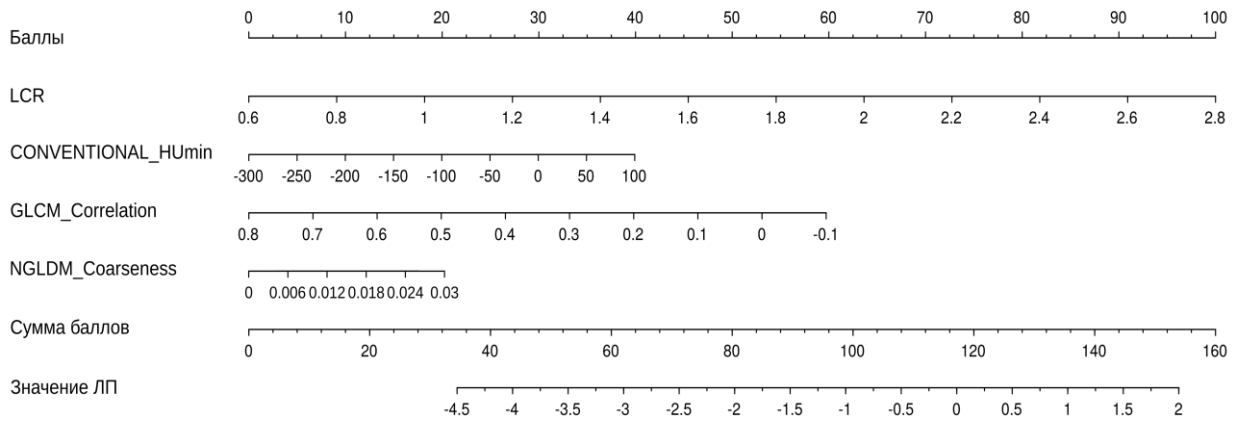


Рис. 3.6. Номограмма для оценки вероятности наличия панкреатического метастаза рака почки. Для оценки значения логистической функции (линейной комбинации предикторов) и вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу.

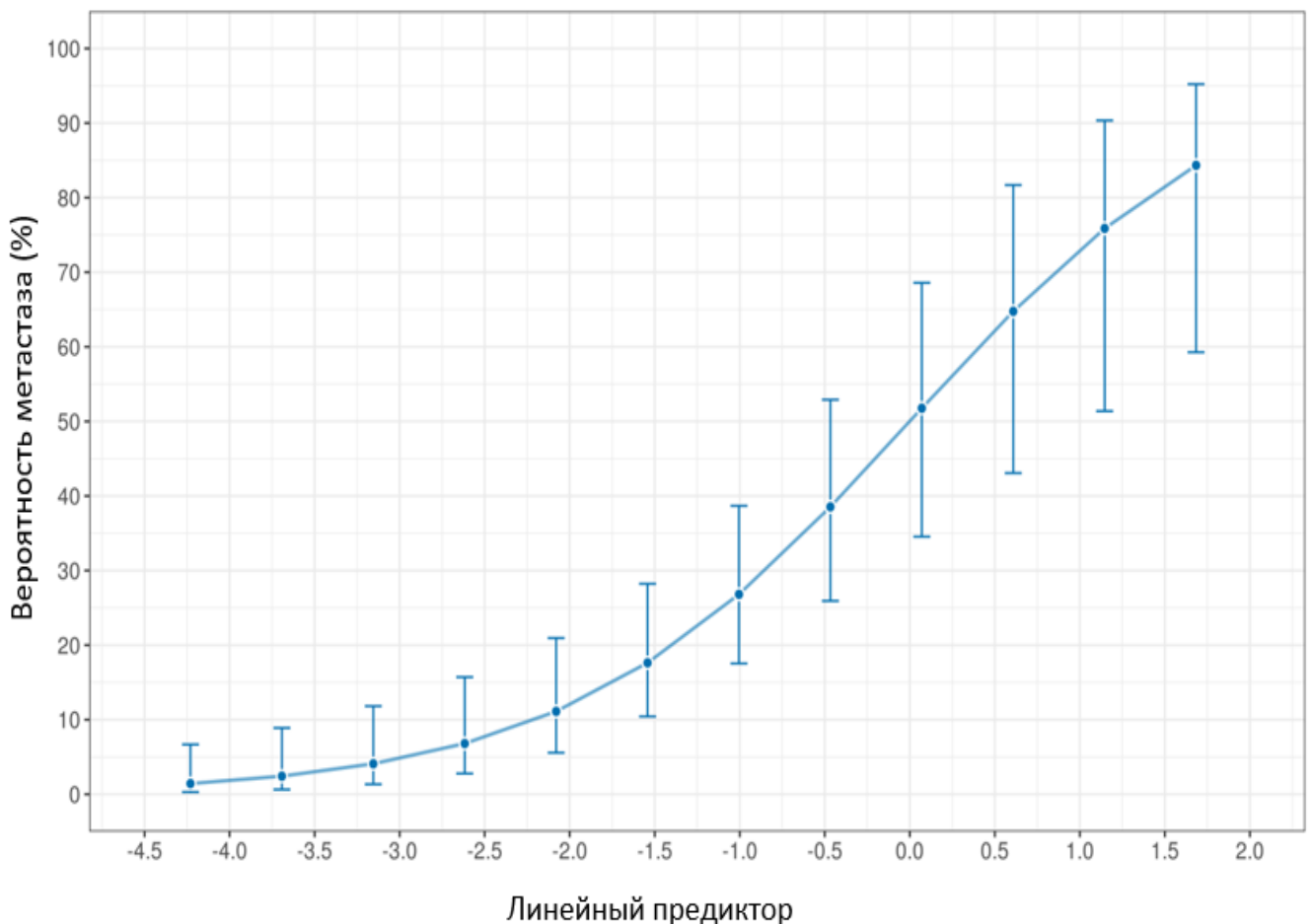


Рис. 3.7. Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели. Точки соответствуют оценкам вероятности НОЭ G 2/3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. Например, итоговому баллу = 1,7 (из рис. 3.6.) соответствует вероятность наличия метастаза 85%. ЛП – линейный предиктор.

3.4.2. Обсуждение результатов дифференциальной диагностики НЭО поджелудочной железы и панкреатических метастазов рака почки

Количество публикаций, посвященных дифференциальной диагностике НЭО и метастазов рака почки в поджелудочной железе крайне мало, так метастазы являются достаточно редкой патологией поджелудочной железы по сравнению с панкреатитами и первичными опухолями. Более того, очень малая доля пациентов подвергается оперативному лечению в виду ограничения показаний. В то же время в крупных медицинских центрах с большим объемом оперативных вмешательств в гепатобилиарной зоне аккумулируется достаточно большое количество пациентов как с НЭО, так и с метастазами рака почки, у которых затруднительно определить правильную тактику лечения.

Дифференциальная диагностика панкреатических НЭО и метастазов рака почки лучевыми методами диагностики затруднена в виду схожести их рентгенологических признаков. Научных публикаций, посвященных данной проблеме, очень мало. Kang et al. одними из первых выявили, что вымывание контрастного препарата в % в панкреатических метастазах рака почки статистически значимо выше в сравнении с НЭО на 16 пациентах с 37 метастазами и 28 пациентах с 31 НЭО [57]. При установлении порога для вымывания в 19% для определения панкреатических метастазов точность, чувствительность и специфичность составляли 83,8%, 83,8%, 83,9%, соответственно. В нашей работе мы не могли оценить влияние вымывания контрастного препарата на точность дифференциального диагноза, так как КТ-исследования были выполнены в различных учреждениях с разными временами задержки, что могло повлиять на результаты исследования. Lyu et al. оценивали возможности артефакта химического сдвига при градиентном МРТ с двойным эхо для дифференциации панкреатических НЭО от метастазов рака почки [67]. Использование двойного эха позволило поставить диагноз панкреатического метастаза рака почки с чувствительностью и специфичностью в 79,2% и 90,9%. Однако полученные результаты ограничиваются использованием стандартного протокола центра на

одном МР-томографе. Применение опубликованного алгоритма в других центрах и воспроизводимость результатов не оценивались в ходе работы.

На момент нашего исследования было опубликовано две работы, посвященные применению текстурного анализа при дифференциальной диагностике панкреатических НЭО и метастазов рака почки. Ambrosetti et al. оценивали эффективность текстурных показателей первого порядка (характеристики гистограммы) с использованием двумерной области интереса на 29 метастазах и 27 НЭО [21]. В их работе только показатель Skewness (скошенность гистограммы) статистически значимо различался между двумя видами новообразований. Тем не менее, он не мог использоваться в качестве надежного инструмента дифференциальной диагностики. Такие негативные результаты могут объясняться использованием двумерной зоной интереса и текстурных показателей только первого порядка, что значительно уменьшает количество получаемой информации из медицинских изображений. В то же время, van der Pol et al. на группах из 43 морфологически верифицированных НЭО и 28 метастазах рака почки, выявили, что показатель энтропия обладает умеренной чувствительностью и специфичностью в их дифференциальной диагностике (71,4/79,1%, соответственно), что делает возможным его использование для точной дифференциальной диагностики, но необходимо дальнейшее исследование на более крупных выборках пациентов [81]. Однако в отличие от нашей работы, van der Pol et al. использовали только двумерную область интереса и только текстурные показатели первого порядка, что могло снизить точность текстурного анализа. Среди характеристик контрастирования в их работе оценивалась только гомогенность накопления контрастного препарата, которая, по нашему мнению, является очень субъективной, тогда как разница в плотности образований и неизменной паренхимы поджелудочной железы не изучалась. В то же время, как и в нашей работе, van der Pol et al. не выявили кальцинатов в структуре панкреатических метастазов рака почки.

Таким образом разработанная нами диагностическая модель является первой в мире, использующей комбинацию характеристик контрастирования и текстурных

показателей в дифференциальной диагностике НЭО и метастазов рака почки в поджелудочной железе. Она обладает высокой чувствительностью (95,8%) при умеренной специфичности (62%), что позволяет использовать ее при сложных диагностических случаях для определения тактики лечения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее 10 лет опубликовано большое количество работ, посвященных достаточной редкой проблеме – лучевой диагностике гипервазулярных 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 гипервазулярными панкреатическими образованиями морфологически являются нейроэндокринные опухоли (НЭО). Клинически, по способности вырабатывать биологически активные вещества НЭО подразделяются на функционирующие и не функционирующие. Функционирующие раньше и легче поддаются диагностике, так как дебютируют раньше и имеет характерную клиническую картину, зависящую от секретируемого гормона. В тоже время нефункционирующие опухоли диагностируются на гораздо более позднем этапе, так как длительное время не вызывают никаких симптомов и чаще всего являются случайной находкой. Согласно как отечественным, так и международным клиническим рекомендациям единственным радикальным методом лечения НЭО остается хирургическое лечение. Самым важным в определении тактики лечения и прогноза является степень дифференцировки НЭО, определяемая на основании гистологического исследования и иммуногистохимического анализа по классификации ВОЗ.

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.

На первом этапе изучения вопроса внимание радиологов было сосредоточено непосредственно на выявлении НЭО в поджелудочной железе. 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. КТ с внутривенным контрастированием обеспечивает отличную визуализацию большинства панкреатических НЭО, как гипervasкулярных, так и гиповаскулярных, за счет применения панкреатического протокола, обеспечивающего максимальную контрастность между тканью опухоли и паренхимой поджелудочной железы. Дополнительная возможность применения КТ-перфузии еще больше повышает точность КТ в диагностике НЭО.

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. Одним из новых методов локализации НЭО выступает позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ) с применением специфических трейсеров, таких как Ga-68 DOTANOC и 68Ga-DOTATOC [47, 56]. Однако ограничением ПЭТ-КТ является размеры опухоли менее 10 мм, которые выявить затруднительно. УЗИ, хотя и часто является методом первичного выявления панкреатических НЭО, обладает достаточно большим количеством ограничений, прежде всего операторозависимостью и затрудненной визуализацией поджелудочной железы у тучных пациентов и при избыточной пневматизации кишечника. В то же время, эндоскопическое УЗИ является одним из самых сложных и совершенных методов диагностики панкреатических НЭО, позволяя получить изображение структуры поджелудочной железы в высоком разрешении.

Следующим этапом развития лучевой диагностики являлось получение новой информации из медицинских изображений, прежде всего выработка

критериев распространенности процесса, прогнозирование грейда неинвазивными методами и дифференциальный диагноз с другими гиперваскулярными образованиями.

Определению степени дифференцировки панкреатических НЭО с помощью как КТ, так и МРТ посвящено большое количество научных публикаций. Тем не менее, общим критериями более агрессивных гиперваскулярных НЭО G2/3 являются размеры более двух см, менее выраженное накопление контрастного препарата в артериальную фазу исследования и более выраженное в отсроченную фазу исследования [26, 58]. 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 ПО, позволяющая анализировать связи между пикселями и вокселями в медицинских изображениях одного или разных уровней серого. Хотя методика для анализа изображений в целом была предложена еще в первом десятилетии 21 века, только в последние 10 лет совершенствование и повышение мощности компьютеров позволило приложить ее к медицинским диагностическим изображениям.

Текстурный анализ позволяет вычислять данные из медицинских изображений, не доступные человеческому глазу. При описании компьютерных томограмм врач-рентгенолог ориентируется на контрастность мягких тканей, может измерить плотность, выявив наличие жировых, жидкостных включений, кальцинатов, и оценить паттерны контрастирования. В то же время текстурный анализ позволяет вычислить более сотни параметров изображения, 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 [49]. 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. Известно, что результаты текстурного анализа очагов в легких хорошо воспроизводимы, в то время как текстурные показатели опухолей шеи и прямой кишки обладают низкой воспроизводимостью [78, 109]. Это может объясняться достаточно высокой контрастностью очагов легких в сравнении с неизменной тканью, что позволяет довольно легко их отсегментировать, в то время как сегментация опухолей шеи или прямой кишки весьма затруднительна. 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 [102]. 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 рака почки и интрапанкреатической долькой селезенки. Это может объясняться редкостью оперативных вмешательств при данной патологии, и, соответственно, малым количеством пациентов с морфологической верификацией. 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 гиперваскулярных образований поджелудочной железы.

Для достижения поставленной цели мы сформулировали и решили ряд задач:

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

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.

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:

- 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. 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).

Все результаты сегментации (то есть значения выделенного опухолевого объема) при анализе методом Блэнда-Альтмана находились в пределах двух стандартных отклонений, что свидетельствует о высокой согласованности и

отсутствии систематических расхождений. 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). 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 гипервакулярных 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.

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). Объем опухолевой ткани оценивался вместе с другими текстурными показателями.

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:

- 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 Compacity (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) 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. Для упрощения расчетов в клинической практике мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе в сети интернет.

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).

Текстурные показатели отличаются у опухолей разной степени дифференцировки. Таким образом, разработанная нами диагностическая модель повышает точность КТ в диагностике панкреатических НЭО G 2/3, по сравнению с моделью, основанной только на характеристиках контрастирования, которая применялись ранее. При помощи нашей диагностической модели можно с точностью 84% выявить НЭО G 2/3.

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 (κ) 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 λ 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 ($B = 100$).

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

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, представлена диаграмма для оценки вероятности наличия метастаза рака почки в зависимости от значения линейного предиктора.

Разработанная диагностическая модель обладала чувствительностью и специфичностью 95,8%; 62%, соответственно, в дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей и метастазов рака почки в поджелудочной железе, что позволяет её использовать для предоперационного дифференциального диагноза на основании компьютерных томограмм с внутривенным контрастированием.

По итогам нашей работы поставленная цель исследования, состоящая в изучении возможности текстурного анализа компьютерных томограмм при динамическом контрастном усилении для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований поджелудочной железы, была достигнута. Положения, вынесенные нами на защиту, подтвердились результатами

выполненного исследования: 67% текстурных показателей НЭО поджелудочной железы воспроизводимы, что делает возможным их применение в предоперационной дифференциальной диагностике с помощью компьютерной томографии; 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 неомогенных зон уровня серого цвета) в артериальную фазу и Shape_Compacity (компактность опухолевого объема) в венозную фазу исследования; 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 воксела (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).

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. Текстурные показатели нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при КТ с внутривенным контрастированием высоко воспроизводимы. При дифференциальной диагностике гипervasкулярных 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_Compacity (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.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П.1. Коэффициенты конкордации Кендалла

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|--|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| | Нативная фаза исследования | | | |
| 1 | CONVENTIONAL_HUmin. | 0,876 | 0,75835 | 0,74949 |
| 2 | CONVENTIONAL_HUmean. | 0,868 | 0,87904 | 0,87476 |
| 3 | CONVENTIONAL_HUstd. | 0,808 | 0,75611 | 0,79766 |
| 4 | CONVENTIONAL_HUmax. | 0,951 | 0,78857 | 0,78556 |
| 5 | CONVENTIONAL_HUQ1. | 0,874 | 0,89589 | 0,89135 |
| 6 | CONVENTIONAL_HUQ2. | 0,871 | 0,88504 | 0,88258 |
| 7 | CONVENTIONAL_HUQ3. | 0,879 | 0,8321 | 0,82768 |
| 8 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 0,5mL | 0,772 | 0,8 | 0,75222 |
| 9 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 1mL | 0,769 | 0,69099 | 0,67279 |
| 10 | CONVENTIONAL_TLG (mL) | 0,914 | 0,9358 | 0,9293 |
| 11 | HISTO_Skewness. | 0,648 | 0,71764 | 0,71542 |
| 12 | HISTO_Kurtosis. | 0,582 | 0,60549 | 0,61694 |
| 13 | HISTO_ExcessKurtosis. | 0,582 | 0,60549 | 0,61694 |
| 14 | HISTO_Entropy_log10. | 0,892 | 0,79509 | 0,80056 |
| 15 | HISTO_Entropy_log2. | 0,876 | 0,79509 | 0,80056 |
| 16 | HISTO_Energy (=Uniformity). | 0,91426 | 0,78193 | 0,79937 |
| 17 | SHAPE_Volume (mL). | 0,91409 | 0,92469 | 0,92332 |
| 18 | SHAPE_Volume (# vx). | 0,90981 | 0,88844 | 0,85904 |
| 19 | SHAPE_Sphericity (only for 3D ROI (nz>1)). | 0,80877 | 0,73098 | 0,69337 |
| 20 | SHAPE_Compacity only for 3D ROI (nz>1). | 0,80279 | 0,84775 | 0,81766 |
| 21 | GLCM_Homogeneity (=Inverse difference). | 0,94828 | 0,75868 | 0,75303 |
| 22 | GLCM_Energy (=Angular second moment). | 0,9187 | 0,7491 | 0,73303 |
| 23 | GLCM_Contrast (=Variance). | 0,89802 | 0,75868 | 0,75577 |
| 24 | GLCM_Correlation. | 0,6908 | 0,67439 | 0,67883 |
| 25 | GLCM_Entropy_log10. | 0,90144 | 0,76483 | 0,76637 |
| 26 | GLCM_Entropy_log2 (=Joint entropy). | 0,90144 | 0,76483 | 0,76637 |

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|--------------------------------|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| 27 | GLCM_Dissimilarity. | 0,92349 | 0,77082 | 0,76876 |
| 28 | GLRLM_SRE. | 0,86724 | 0,61865 | 0,61216 |
| 29 | GLRLM_LRE. | 0,87562 | 0,60104 | 0,57591 |
| 30 | GLRLM_LGRE. | 0,85558 | 0,87528 | 0,87049 |
| 31 | GLRLM_HGRE. | 0,87357 | 0,88006 | 0,87442 |
| 32 | GLRLM_SRLGE. | 0,85607 | 0,80039 | 0,81852 |
| 33 | GLRLM_SRHGE. | 0,87442 | 0,51983 | 0,5306 |
| 34 | GLRLM_LRLGE. | 0,87352 | 0,52017 | 0,51795 |
| 35 | GLRLM_LRHGE. | 0,89562 | 0,65268 | 0,6708 |
| 36 | GLRLM_GLNU. | 0,89767 | 0,87545 | 0,86553 |
| 37 | GLRLM_RLNU. | 0,89767 | 0,90827 | 0,89237 |
| 38 | GLRLM_RP. | 0,93802 | 0,59626 | 0,58942 |
| 39 | NGLDM_Coarseness. | 0,87323 | 0,90605 | 0,88981 |
| 40 | NGLDM_Contrast. | 0,91084 | 0,58771 | 0,60087 |
| 41 | NGLDM_Business. | 0,76432 | 0,86331 | 0,84707 |
| 42 | GLZLM_SZE. | 0,87887 | 0,49008 | 0,47435 |
| 43 | GLZLM_LZE. | 0,91511 | 0,75252 | 0,74192 |
| 44 | GLZLM_LGZE. | 0,8551 | 0,84143 | 0,83442 |
| 45 | GLZLM_HGZE. | 0,89294 | 0,86194 | 0,84604 |
| 46 | GLZLM_SZLGE. | 0,87237 | 0,58737 | 0,57659 |
| 47 | GLZLM_SZHGE. | 0,89169 | 0,51163 | 0,48632 |
| 48 | GLZLM_LZLGE. | 0,8893 | 0,75577 | 0,74585 |
| 49 | GLZLM_LZHGE. | 0,85425 | 0,74568 | 0,74808 |
| 50 | GLZLM_GLNU. | 0,85716 | 0,89579 | 0,89237 |
| 51 | GLZLM_ZLNU. | 0,88109 | 0,86964 | 0,89084 |
| 52 | GLZLM_ZP. | 0,93956 | 0,68003 | 0,67678 |
| | Артериальная фаза | | | |
| 1 | CONVENTIONAL_HUmin. | 0,84867 | 0,8209 | 0,8225 |
| 2 | CONVENTIONAL_HUmean. | 0,97846 | 0,84684 | 0,8106 |
| 3 | CONVENTIONAL_HUstd. | 0,89915 | 0,64342 | 0,60547 |
| 4 | CONVENTIONAL_HUmax. | 0,90246 | 0,61687 | 0,60149 |
| 5 | CONVENTIONAL_HUQ1. | 0,98596 | 0,87307 | 0,8286 |
| 6 | CONVENTIONAL_HUQ2. | 0,98948 | 0,84369 | 0,80842 |
| 7 | CONVENTIONAL_HUQ3. | 0,99376 | 0,79642 | 0,77952 |

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|--|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| 8 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 0,5mL | 0,71456 | 0,7329 | 0,70533 |
| 9 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 1mL | 0,70898 | 0,84672 | 0,84228 |
| 10 | CONVENTIONAL_TLG (mL) | 0,92479 | 0,91043 | 0,89231 |
| 11 | HISTO_Skewness. | 0,7641 | 0,76547 | 0,78291 |
| 12 | HISTO_Kurtosis. | 0,90103 | 0,67726 | 0,68239 |
| 13 | HISTO_ExcessKurtosis. | 0,90103 | 0,67726 | 0,68239 |
| 14 | HISTO_Entropy_log10. | 0,90906 | 0,6735 | 0,58598 |
| 15 | HISTO_Entropy_log2. | 0,90906 | 0,6735 | 0,58598 |
| 16 | HISTO_Energy (=Uniformity). | 0,90188 | 0,68137 | 0,56376 |
| 17 | SHAPE_Volume (mL). | 0,90325 | 0,9135 | 0,90667 |
| 18 | SHAPE_Volume (# vx). | 0,90128 | 0,87043 | 0,87453 |
| 19 | SHAPE_Sphericity (only for 3D ROI (nz>1)). | 0,79385 | 0,76513 | 0,69197 |
| 20 | SHAPE_Compacity only for 3D ROI (nz>1). | 0,7 | 0,84171 | 0,83043 |
| 21 | GLCM_Homogeneity (=Inverse difference). | 0,96923 | 0,49517 | 0,53915 |
| 22 | GLCM_Energy (=Angular second moment). | 0,95966 | 0,67658 | 0,60615 |
| 23 | GLCM_Contrast (=Variance). | 0,94256 | 0,63692 | 0,5959 |
| 24 | GLCM_Correlation. | 0,86598 | 0,75043 | 0,76034 |
| 25 | GLCM_Entropy_log10. | 0,91179 | 0,64923 | 0,60615 |
| 26 | GLCM_Entropy_log2 (=Joint entropy). | 0,91179 | 0,64923 | 0,60615 |
| 27 | GLCM_Dissimilarity. | 0,94051 | 0,6294 | 0,55179 |
| 28 | GLRLM_SRE. | 0,96957 | 0,60376 | 0,48205 |
| 29 | GLRLM_LRE. | 0,97709 | 0,61026 | 0,48103 |
| 30 | GLRLM_LGRE. | 0,98188 | 0,84957 | 0,80479 |
| 31 | GLRLM_HGRE. | 0,98051 | 0,84547 | 0,80239 |
| 32 | GLRLM_SRLGE. | 0,98564 | 0,89265 | 0,88171 |
| 33 | GLRLM_SRHGE. | 0,97436 | 0,54427 | 0,54735 |
| 34 | GLRLM_LRLGE. | 0,99043 | 0,39248 | 0,35658 |
| 35 | GLRLM_LRHGE. | 0,97231 | 0,89983 | 0,80239 |
| 36 | GLRLM_GLNU. | 0,91658 | 0,88513 | 0,87966 |
| 37 | GLRLM_RLNU. | 0,90872 | 0,86256 | 0,86667 |

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|-------------------------------------|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| 38 | GLRLM_RP. | 0,97744 | 0,62496 | 0,4947 |
| 39 | NGLDM_Coarseness. | 0,91111 | 0,87419 | 0,87009 |
| 40 | NGLDM_Contrast. | 0,88718 | 0,66872 | 0,59453 |
| 41 | NGLDM_Business. | 0,95111 | 0,92786 | 0,92684 |
| 42 | GLZLM_SIZE. | 0,93607 | 0,74564 | 0,71863 |
| 43 | GLZLM_LZE. | 0,93538 | 0,68274 | 0,59624 |
| 44 | GLZLM_LGZE. | 0,95897 | 0,79897 | 0,04771 |
| 45 | GLZLM_HGZE. | 0,96171 | 0,78803 | 0,69402 |
| 46 | GLZLM_SZLGE. | 0,91043 | 0,71487 | 0,68923 |
| 47 | GLZLM_SZHGE. | 0,95385 | 0,52205 | 0,53983 |
| 48 | GLZLM_LZLGE. | 0,94359 | 0,66872 | 0,5812 |
| 49 | GLZLM_LZHGE. | 0,93812 | 0,68068 | 0,60068 |
| 50 | GLZLM_GLNU. | 0,95077 | 0,93675 | 0,93162 |
| 51 | GLZLM_ZLNU. | 0,79282 | 0,71692 | 0,70675 |
| 52 | GLZLM_ZP. | 0,97744 | 0,58803 | 0,54667 |
| | Венозная фаза | | | |
| 1 | CONVENTIONAL_HUmin. | 0,84217 | 0,80275 | 0,80161 |
| 2 | CONVENTIONAL_HUmean. | 0,90188 | 0,80103 | 0,80137 |
| 3 | CONVENTIONAL_HUstd. | 0,88752 | 0,77573 | 0,78325 |
| 4 | CONVENTIONAL_HUmax. | 0,94528 | 0,80817 | 0,7994 |
| 5 | CONVENTIONAL_HUQ1. | 0,89182 | 0,77789 | 0,7835 |
| 6 | CONVENTIONAL_HUQ2. | 0,97578 | 0,82349 | 0,81435 |
| 7 | CONVENTIONAL_HUQ3. | 0,9745 | 0,76006 | 0,77032 |
| 8 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 0,5mL | 0,7089 | 0,77718 | 0,7551 |
| 9 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 1mL | 0,75875 | 0,90087 | 0,89386 |
| 10 | CONVENTIONAL_TLG (mL) | 0,9347 | 0,92821 | 0,92684 |
| 11 | HISTO_Skewness. | 0,75453 | 0,75111 | 0,77744 |
| 12 | HISTO_Kurtosis. | 0,72752 | 0,60923 | 0,63043 |
| 13 | HISTO_ExcessKurtosis. | 0,72752 | 0,60923 | 0,63043 |
| 14 | HISTO_Entropy_log10. | 0,92376 | 0,81607 | 0,81812 |
| 15 | HISTO_Entropy_log2. | 0,92376 | 0,81607 | 0,81812 |
| 16 | HISTO_Energy (=Uniformity). | 0,92786 | 0,80786 | 0,80821 |
| 17 | SHAPE_Volume (mL). | 0,91145 | 0,9135 | 0,9012 |

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|--|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| 18 | SHAPE_Volume (# vx). | 0,89169 | 0,88177 | 0,8632 |
| 19 | SHAPE_Sphericity (only for 3D ROI (nz>1)). | 0,70462 | 0,76547 | 0,71726 |
| 20 | SHAPE_Compacity only for 3D ROI (nz>1). | 0,78769 | 0,84171 | 0,81675 |
| 21 | GLCM_Homogeneity (=Inverse difference). | 0,98496 | 0,80444 | 0,77231 |
| 22 | GLCM_Energy (=Angular second moment). | 0,95829 | 0,84 | 0,8106 |
| 23 | GLCM_Contrast (=Variance). | 0,96547 | 0,80855 | 0,77641 |
| 24 | GLCM_Correlation. | 0,73846 | 0,41402 | 0,41026 |
| 25 | GLCM_Entropy_log10. | 0,92855 | 0,81368 | 0,80308 |
| 26 | GLCM_Entropy_log2 (=Joint entropy). | 0,92855 | 0,81368 | 0,80308 |
| 27 | GLCM_Dissimilarity. | 0,96752 | 0,80615 | 0,78632 |
| 28 | GLRLM_SRE. | 0,97299 | 0,72444 | 0,68137 |
| 29 | GLRLM_LRE. | 0,97094 | 0,70085 | 0,64171 |
| 30 | GLRLM_LGRE. | 0,89709 | 0,79829 | 0,79145 |
| 31 | GLRLM_HGRE. | 0,89641 | 0,79897 | 0,79453 |
| 32 | GLRLM_SRLGE. | 0,93402 | 0,80752 | 0,81402 |
| 33 | GLRLM_SRHGE. | 0,91897 | 0,6335 | 0,65504 |
| 34 | GLRLM_LRLGE. | 0,93709 | 0,72205 | 0,65744 |
| 35 | GLRLM_LRHGE. | 0,97675 | 0,71932 | 0,70154 |
| 36 | GLRLM_GLNU. | 0,89197 | 0,90085 | 0,87009 |
| 37 | GLRLM_RLNU. | 0,9012 | 0,89265 | 0,87624 |
| 38 | GLRLM_RP. | 0,9706 | 0,71624 | 0,66154 |
| 39 | NGLDM_Coarseness. | 0,90359 | 0,89538 | 0,88855 |
| 40 | NGLDM_Contrast. | 0,85675 | 0,67385 | 0,65573 |
| 41 | NGLDM_Busyness. | 0,89128 | 0,88068 | 0,8735 |
| 42 | GLZLM_SZE. | 0,88786 | 0,43316 | 0,3788 |
| 43 | GLZLM_LZE. | 0,87863 | 0,6253 | 0,60479 |
| 44 | GLZLM_LGZE. | 0,88991 | 0,78325 | 0,77675 |
| 45 | GLZLM_HGZE. | 0,88376 | 0,78325 | 0,77915 |
| 46 | GLZLM_SZLGE. | 0,91282 | 0,74667 | 0,68957 |
| 47 | GLZLM_SZHGE. | 0,93231 | 0,67692 | 0,66462 |

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|--|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| 48 | GLZLM_LZLGE. | 0,90342 | 0,6335 | 0,60513 |
| 49 | GLZLM_LZHGE. | 0,90436 | 0,6065 | 0,60034 |
| 50 | GLZLM_GLNU. | 0,92581 | 0,89504 | 0,88479 |
| 51 | GLZLM_ZLNU. | 0,9388 | 0,89359 | 0,89333 |
| 52 | GLZLM_ZP. | 0,95077 | 0,70308 | 0,65812 |
| | Отсроченная фаза | | | |
| 1 | CONVENTIONAL_HUmin . | 0 ,75247 | 0,88185 | 0,87345 |
| 2 | CONVENTIONAL_HUmean. | 0,9345 | 0,93281 | 0,94636 |
| 3 | CONVENTIONAL_HUstd. | 0,9074 | 0,89723 | 0,8865 |
| 4 | CONVENTIONAL_HUmax. | 0,95421 | 0,76686 | 0,80653 |
| 5 | CONVENTIONAL_HUQ1. | 0,90399 | 0,93976 | 0,93027 |
| 6 | CONVENTIONAL_HUQ2. | 0,94147 | 0,92306 | 0,91027 |
| 7 | CONVENTIONAL_HUQ3. | 0,97843 | 0,90188 | 0,87823 |
| 8 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 0,5mL | 0,80544 | 0,79116 | 0,75118 |
| 9 | CONVENTIONAL_HUpeak sphere 1mL | 0 ,75779 | 0,85977 | 0,80614 |
| 10 | CONVENTIONAL_TLG (mL) | 0 ,93619 | 0,94297 | 0,93619 |
| 11 | HISTO_Skewness. | 0,71033 | 0,76059 | 0,72897 |
| 12 | HISTO_Kurtosis. | 0,71717 | 0,68549 | 0,64879 |
| 13 | HISTO_ExcessKurtosis. | 0,71717 | 0,68549 | 0,64879 |
| 14 | HISTO_Entropy_log10. | 0,92434 | 0,88594 | 0,86957 |
| 15 | HISTO_Entropy_log2. | 0,92434 | 0,88594 | 0,86957 |
| 16 | HISTO_Energy (=Uniformity). | 0 ,92095 | 0,88029 | 0,89723 |
| 17 | SHAPE_Volume (mL). | 0,9249 | 0 ,92885 | 0,91304 |
| 18 | SHAPE_Volume (# vx). | 0 ,91756 | 0 ,92163 | 0,89949 |
| 19 | SHAPE_Sphericity (only for 3D ROI (nz>1). | 0,83004 | 0,78148 | 0,71993 |
| 20 | SHAPE_Compacity only for 3D ROI (nz>1). | 0,87069 | 0,84416 | 0,85206 |
| 21 | GLCM_Homogeneity (=Inverse difference). | 0,97459 | 0,5 | |
| 22 | GLCM_Energy (=Angular second moment). | 0 ,95370 | 0,87408 | |
| 23 | GLCM_Contrast (=Variance). | 0 ,95257 | 0,89723 | 0,80294 |

| № | Показатель и фаза исследования | Значение коэффициента конкордации Кендалла | | |
|----|-------------------------------------|--|------------|------------|
| | | Сценарий 1 | Сценарий 2 | Сценарий 3 |
| 24 | GLCM_Correlation. | 0,79334 | 0,73687 | 0,7188 |
| 25 | GLCM_Entropy_log10. | 0,93789 | 0,9153 | 0,90232 |
| 26 | GLCM_Entropy_log2 (=Joint entropy). | 0,93789 | 0,9153 | 0,90232 |
| 27 | GLCM_Dissimilarity. | 0,96612 | 0,85375 | 0,8515 |
| 28 | GLRLM_SRE. | 0,95822 | 0,78938 | 0,75494 |
| 29 | GLRLM_LRE. | 0,97685 | 0,76115 | 0,73744 |
| 30 | GLRLM_LGRE. | 0,92603 | 0,93902 | 0,94071 |
| 31 | GLRLM_HGRE. | 0,93450 | 0,93111 | 0,94862 |
| 32 | GLRLM_SRLGE. | 0,8678 | 0,8786 | 0,85319 |
| 33 | GLRLM_SRHGE. | 0,91417 | 0,79277 | 0,7205 |
| 34 | GLRLM_LRLGE. | 0,95596 | 0,7397 | 0,67702 |
| 35 | GLRLM_LRHGE. | 0,95709 | 0,81536 | 0,78148 |
| 36 | GLRLM_GLNU. | 0,91304 | 0,91474 | 0,86844 |
| 37 | GLRLM_RLNU. | 0,92603 | 0,92603 | 0,90627 |
| 38 | GLRLM_RP. | 0,96273 | 0,78769 | 0,75212 |
| 39 | NGLDM_Coarseness. | 0,91474 | 0,92264 | 0,8961 |
| 40 | NGLDM_Contrast. | 0,90583 | 0,75268 | 0,78035 |
| 41 | NGLDM_Busyness. | 0,90966 | 0,86166 | 0,86053 |
| 42 | GLZLM_SZE. | 0,79729 | 0,43986 | 0,4777 |
| 43 | GLZLM_LZE. | 0,90796 | 0,73348 | 0,77414 |
| 44 | GLZLM_LGZE. | 0,89949 | 0,94862 | 0,9345 |
| 45 | GLZLM_HGZE. | 0,90175 | 0,94975 | 0,93845 |
| 46 | GLZLM_SZLGE. | 0,77696 | 0,7096 | 0,67476 |
| 47 | GLZLM_SZHGE. | 0,90301 | 0,59119 | 0,59627 |
| 48 | GLZLM_LZLGE. | 0,90740 | 0,73913 | 0,77414 |
| 49 | GLZLM_LZHGE. | 0,90796 | 0,73235 | 0,77414 |
| 50 | GLZLM_GLNU. | 0,92434 | 0,91361 | 0,90796 |
| 51 | GLZLM_ZLNU. | 0,93111 | 0,92885 | 0,92434 |
| 52 | GLZLM_ZP | 0,91417 | 0,80237 | 0,77188 |

Алгоритм работы с текстурными показателями и характеристиками контрастирования при использовании диагностических моделей дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований поджелудочной железы

Для использования разработанных нами диагностических моделей необходимо применять специализированное ПО для вычисления текстурных показателей. В ходе своей работы мы применяли доступное в открытом доступе в сети Интернет ПО LIFEх (версия 5.10). В обновленных версиях расположение элементов интерфейса может различаться, но порядок работы остается прежним.

Шаг 1. Вычисление значений показателей контрастирования.

Для вычисления значений показателей контрастирования артериальной фазы КТ-исследования следует использовать следующие формулы (см. раздел 2.4.1.):

$$LPCA=Ta/Pa$$

$RTEA=(Ta - Tn)/(Pa - Pa)$, где Ta – плотность гиперваскулярного образования (НЭО или метастаза рака почки) в артериальную фазу исследования, Pa – плотность сохранной ткани поджелудочной железы в артериальную фазу исследования, Tn – плотность образования в нативную фазу исследования, Pn – плотность сохранной ткани поджелудочной железы в нативную фазу исследования.

При измерении плотности следует использовать максимально возможную ROI в области максимального контраст-накапливающего компонента образования, избегая кальцинатов и зон кистовидной перестройки. При измерении плотности паренхимы поджелудочной железы следует выбирать максимально репрезентативный участок, избегая кальцинатов, жидкостных и жировых включений.

Шаг 2. Вычисление текстурных показателей.

Для работы с ПО LIFEх необходимо иметь КТ-исследование в DICOM-формате. После запуска приложения для открытия следует выбрать протокол Texture (Рис. П1, стрелка 1).

Для открытия исследования необходимо нажать кнопку Patient и далее кнопку DICOMDIR (Рис. П2, стрелки 2 и 3). В открывшейся картотеке выбрать

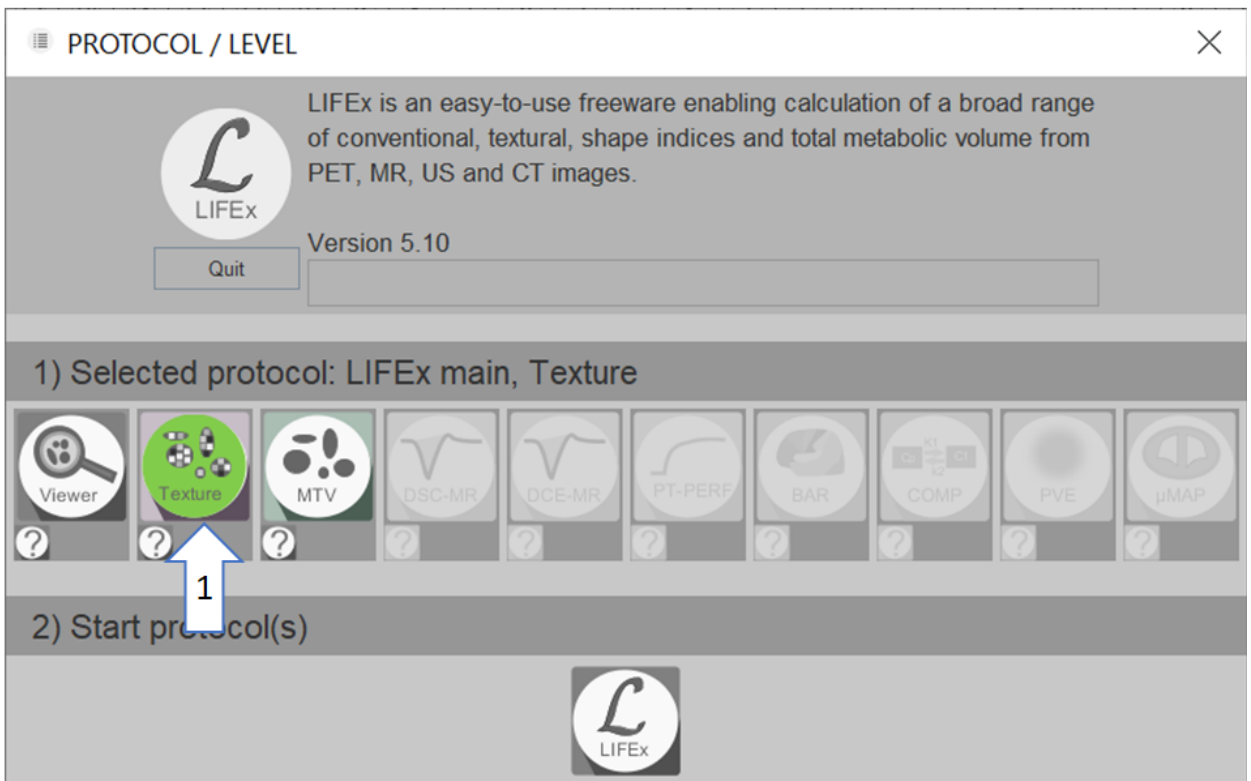


Рис. П1

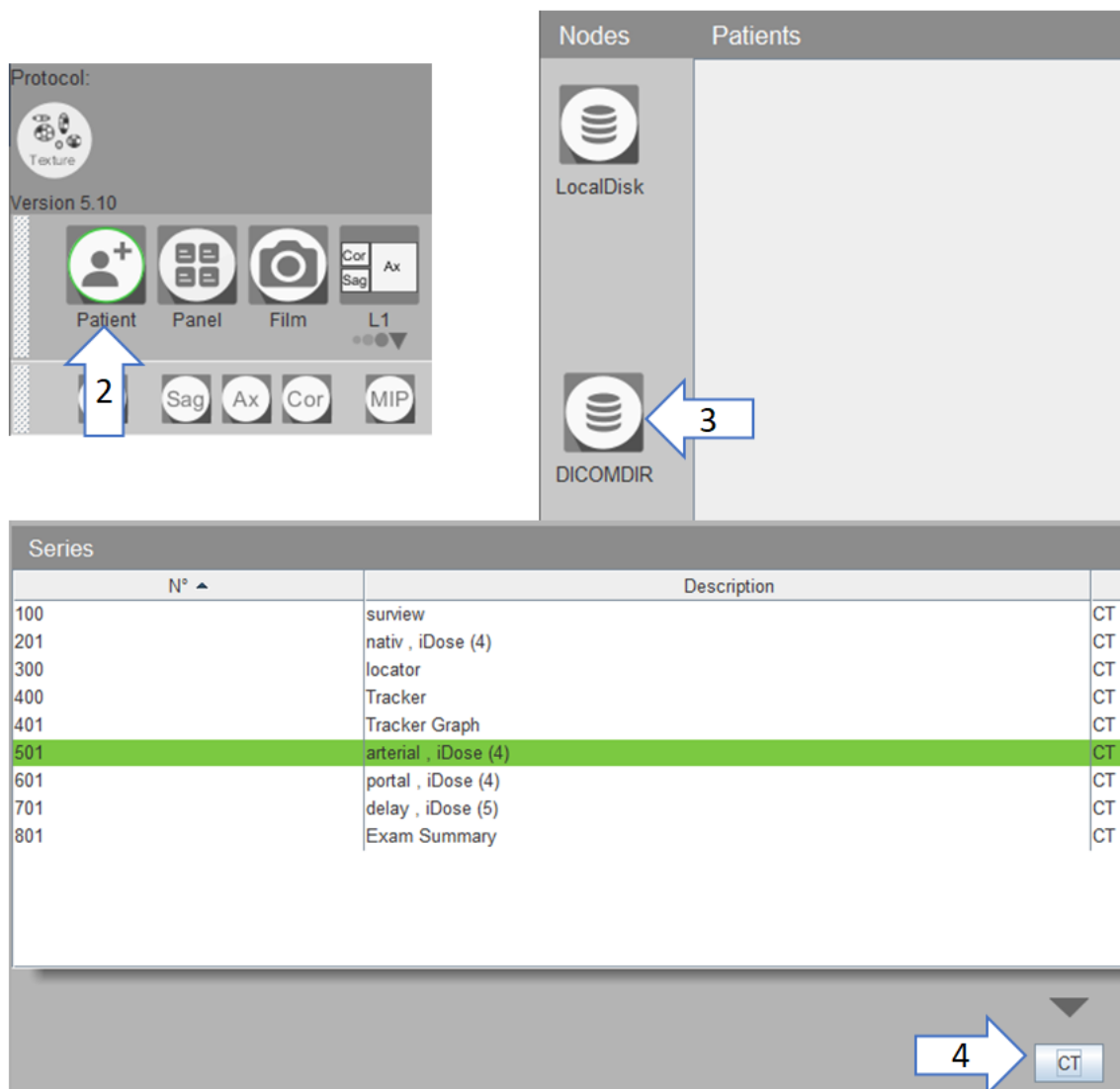


Рис. П2

файл DICOMDIR необходимого исследования. После этого LIFEx подгрузит все фазы в выбранном КТ-исследовании. Необходимо выбрать артериальную фазу исследования и нажать кнопку СТ (Рис. П2, стрелка 4).

После загрузки исследование откроется в трех окнах в режиме мультипланарной реконструкции (Рис. П3). Для работы с изображениями применяются следующие команды (см. подсказки в правом нижнем углу экрана):

- Клавиша **ctrl** + колесико – уменьшение/увеличение изображения
- Клавиша **ctrl** + Левая кнопка мыши (ЛКМ) – перемещение изображения

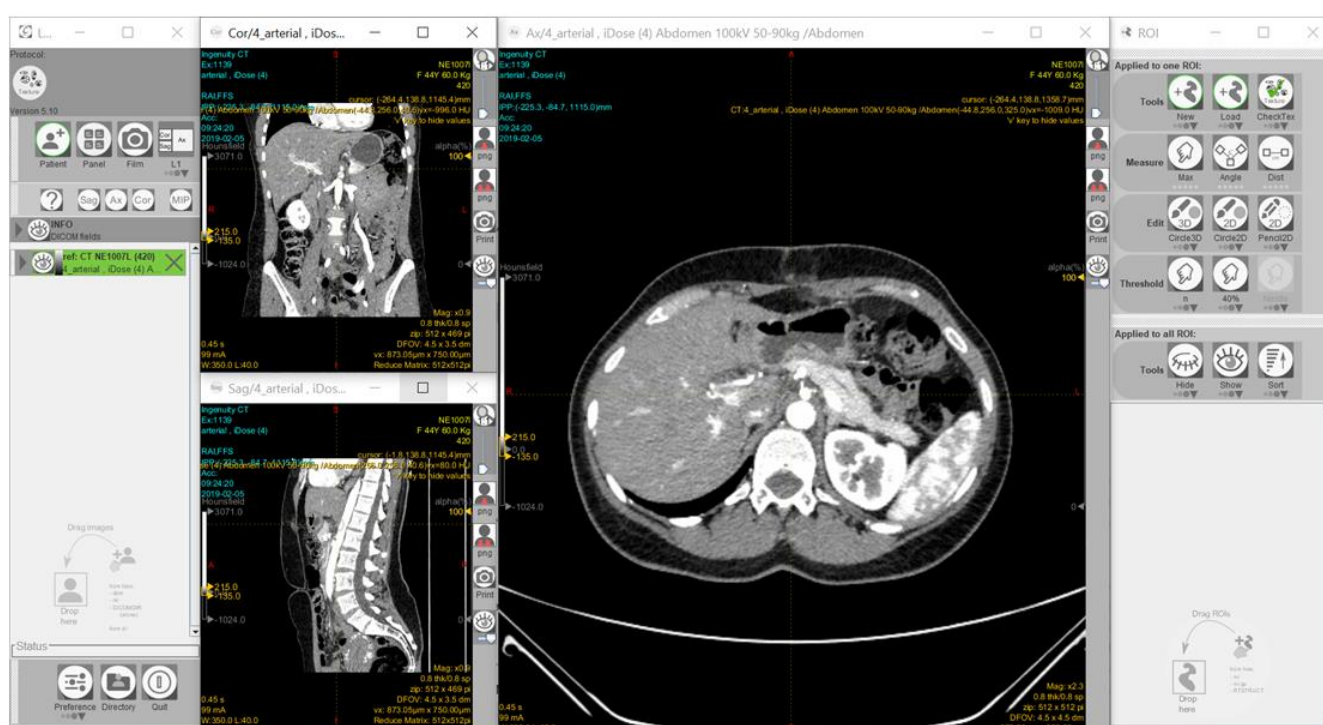


Рис. П3.

Для сегментации образования необходимо выбрать в правом верхнем углу инструмент Create new ROI (Рис. П4, стрелка 5, по умолчанию создается 3D-ROI). При работе с инструментом 3D-ROI применяются следующие команды (см. подсказки в правом нижнем углу экрана):

- Клавиша **SHIFT** + ЛКМ – добавить часть ROI
- Клавиша **SHIFT** + правая кнопка мыши (ПКМ) – удалить часть ROI
- Клавиша **SHIFT** + колесико мыши – изменить размер инструмента.

Далее следует полностью выделить весь визуализируемый объем образования. Для заполнения невыделенных участков можно воспользоваться

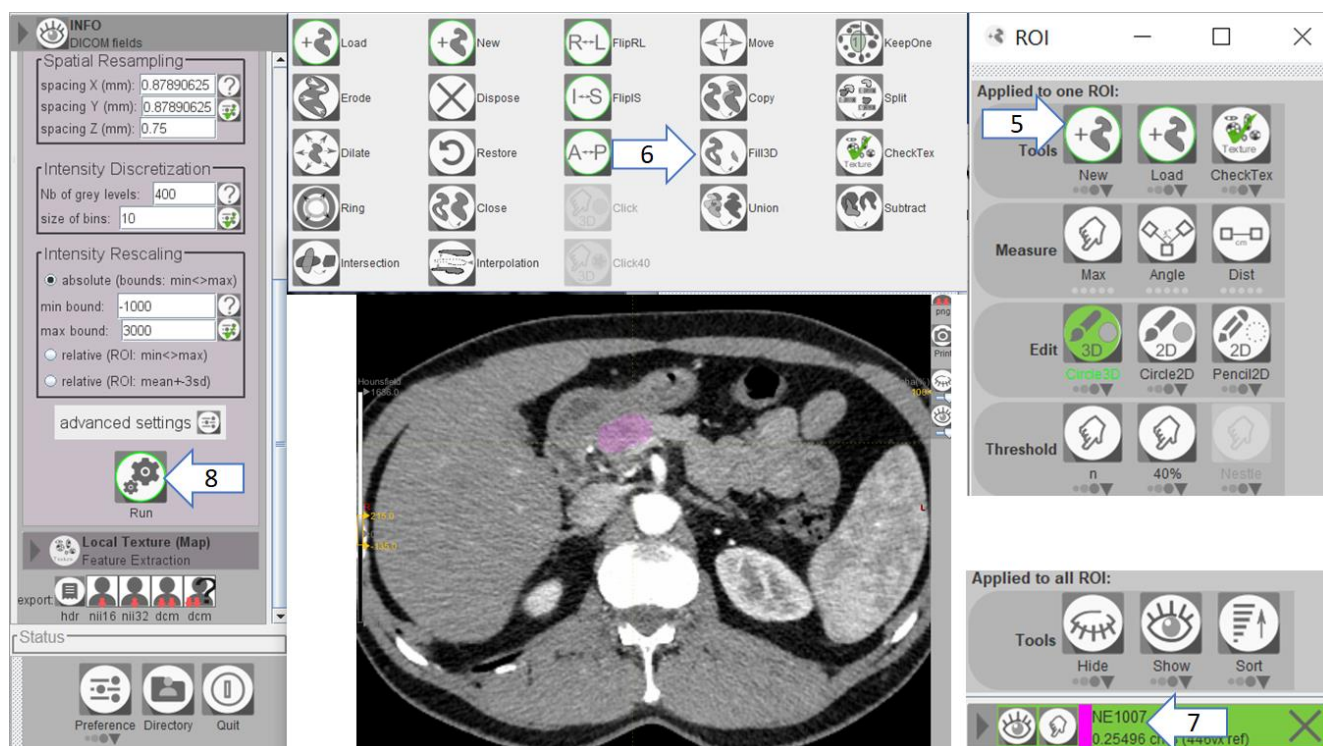


Рис. П4.

инструментом Fill3D на вкладке Tools (Рис. П4, стрелка 6), который открывается маленькой головкой стрелки, направленной вниз). Название ROI можно изменить, кликнув по нему (Рис. П4, стрелка 7). Далее следует запустить текстурный анализ, нажав кнопку Run в правом нижнем углу экрана (Рис. П4, стрелка 8). LIFEx версии 5.10. автоматически сохранит данные текстурного анализа в формате .xls (ПО Microsoft Excel) в документах пользователя компьютера по следующей директиве: User/USERX/data/patient/ROIvalue, где USERX – имя учетной записи компьютера, patient – имя пациента из DICOM-тегов.

Для копирования выделенного ROI в венозную фазу исследования, следует подгрузить венозную фазу исследования в рабочее окно. Для этого следует снова нажать на кнопку Patient, выбрать венозную фазу исследования и нажать кнопку СТ. В версии 5.10 LIFEx подгрузит венозную фазу исследования и наложит её на уже загруженную артериальную (режим фузия). Чтобы отключить артериальную фазу исследования необходимо нажать на изображения «глаза» рядом с ней (Рис П5, стрелка 8). Открытая фаза исследования будет обозначаться открытым «глазом». Для увеличения яркости оставшейся венозной фазы исследования

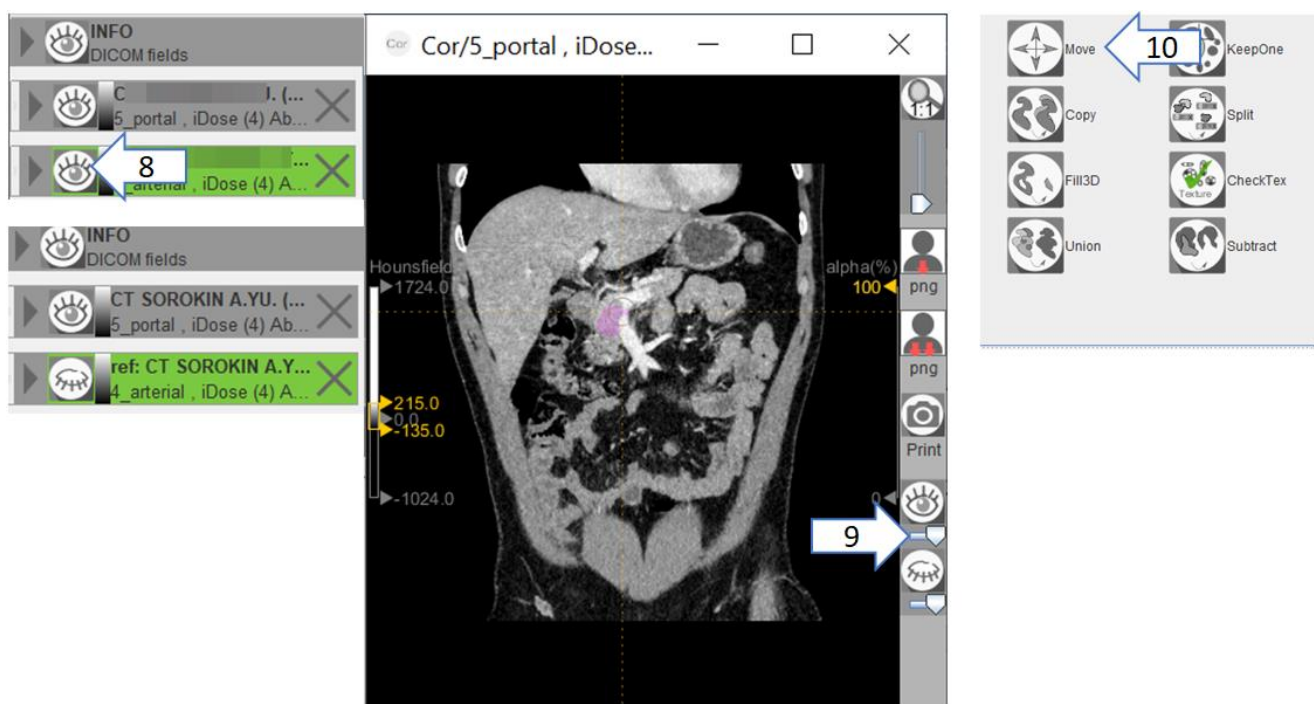


Рис. П5

необходимо передвинуть ползунок под открытым «глазом» до конца вправо на всех трех окнах мультипланарной реконструкции (Рис. П5, стрелка 9).

Для коррекции возможного смещения выделенного ROI следует воспользоваться инструментом Move на вкладке Tools в правом верхнем углу экрана (Рис. П5, стрелка 10). Перед этим необходимо выбрать ROI, которую следует переместить, кликнув по его названию ЛКМ (активная 3DROI выделяется зеленым цветом). Перемещение осуществляется нажатием комбинации SHIFT + ЛКМ. Скорректируйте положение ROI во всех трех фазах мультипланарной реконструкции. Далее следует запустить текстурный анализ, снова нажав кнопку Run на вкладке венозной фазы исследования (Рис. П4, стрелка 8).

Результаты текстурного анализа сохраняются в файлах .xls (ПО Excel, Microsoft). По умолчанию LIFEx сохраняет все данные в третью и четвертую ячейку столбца A. Для работы со значениями текстурных показателей необходимо разбить данные ячеек на столбцы. Для этого откройте созданную LIFEx таблицу в программе Excel (Microsoft), выделите ячейки с данными (A3, A4), в панели управления выберите вкладку данные (Рис. П6, стрелка 11) и нажмите на кнопку «Текст по столбцам» (Рис. П6, стрелка 12). Выберите формат «с разделителями»

(Рис. П7, стрелка 13), нажмите кнопку «Далее». Выберите символ-разделитель «запятая» (Рис. П8, стрелка 14), нажмите кнопку «Далее». Нажмите кнопку «Готово». В строке 3 будут указаны названия текстурных показателей и параметров исследования, в строке 4 – значения текстурных показателей. Аналогичные действия необходимо выполнить для файла венозной фазы исследования.

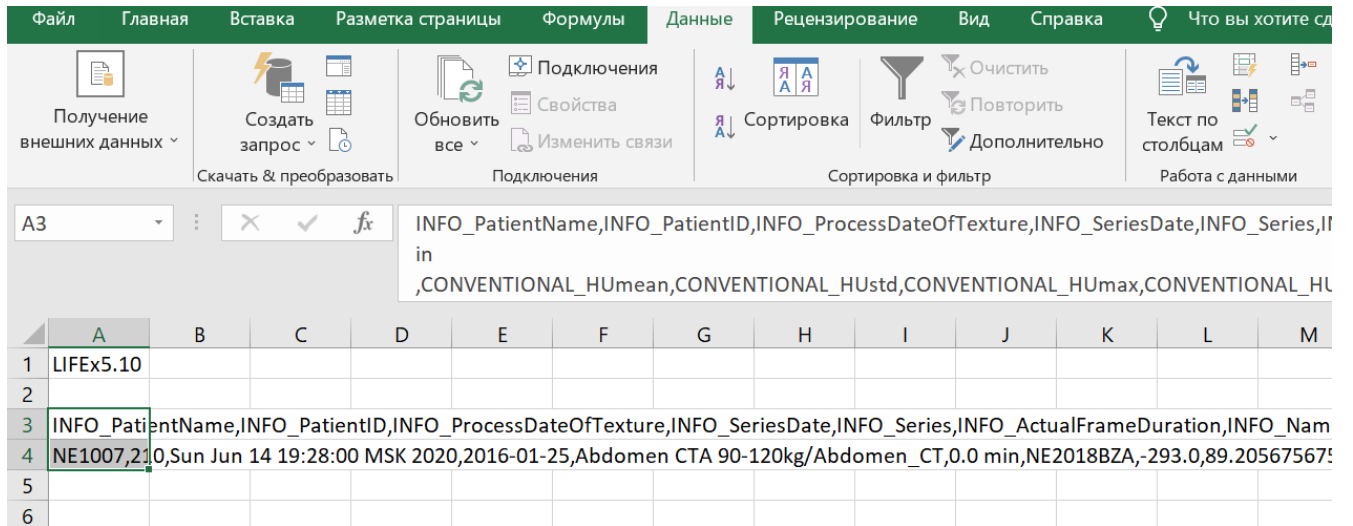


Рис. П6.

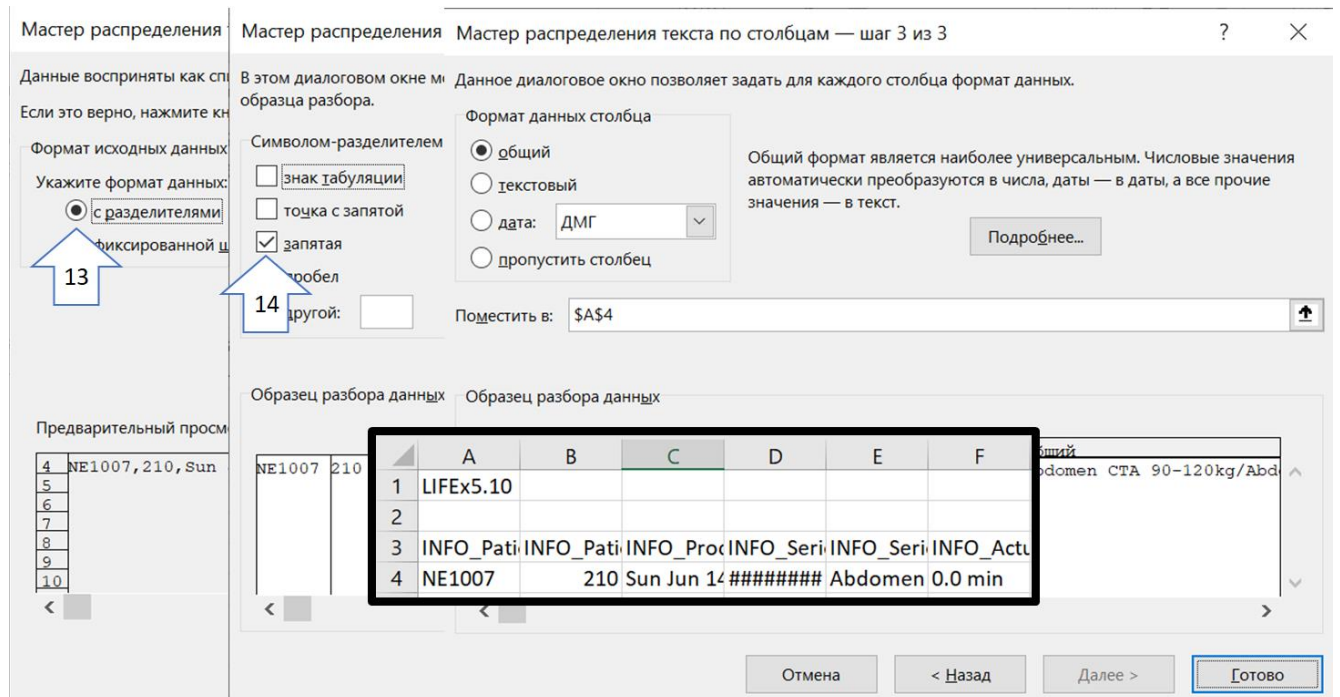


Рис. П7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев И. И. ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (литературный обзор) / И. И. Алиев, Д. А. Ивлев, А. Ю. Бердинских // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 153-165.
2. Амосова Е. Л. Дифференциальная диагностика негиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и протоковой аденокарциномы по данным МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием / Е. Л. Амосова, Г. Г. Кармазановский // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2018. – Т. 4, № 18. – С. 148-166.
3. Критерии ответов метастазов рака почки на таргетную и иммунотерапию / В. С. Блинов, А. С. Блинова, В. В. Петкау, С. М. Демидов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101, № 4. – С. 206-213.
4. Быкова Е. А. Рак поджелудочной железы, современные терапевтические подходы и возможные перспективы / Е. А. Быкова, Н. А. Фалалеева, Л. Ю. Гривцова // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 4, № 19. – С. 18-28.
5. Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции / Ю. С. Гальчина, Н. А. Карельская, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Медицинская визуализация. – 2021. – № 25 (1). – С. 35-53.
6. Гуревич Л. Е. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и прогнозированию их клинического течения на основе анализа собственной базы данных / Л. Е. Гуревич, И. А. Казанцева // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 4. – С. 298-313.
7. Делекторская В. В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017) / В. В. Делекторская // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 104-108.

8. Возможности применения мини-инвазивных технологий при осложнениях панкреатодуоденальной резекции / М. Ю. Кабанов, Д. М. Яковлева, К. В. Семенцов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 89-96.
9. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-262-9
10. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / О. И. Кит, Д. Ю. Гвалдин, В. С. Трифанов [и др.] // *Генетика*. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 142-160.
11. Коханенко Н. Ю. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения / Н. Ю. Коханенко, Т. Ш. Моргошья // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 100-110.
12. Диагностика и лечение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы / А. Г. Кригер, Г. Г. Кармазановский, В. И. Пантелеев [и др.] // *Хирургия*. – 2020. – № 1. – С. 14-24.
13. Факторы, влияющие на общую выживаемость при протоковой аденокарциноме головки поджелудочной железы. Опыт одного центра / Д. М. Кучин, Я. И. Колесник, Г. Г. Торгомян [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 20-28.
14. Моргошья Т. Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: современное состояние проблемы / Т. Ш. Моргошья // *Южно-Уральский медицинский журнал*. – 2018. – № 2. – С. 21-31.
15. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНОКИШЕЧНОГО ТРАКТА, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ / Н. Ф. Орел, Е. В. Артамонова, В. А. Горбунова [и др.] // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. – 2021. – Т. 10, № 3s2-1. – С. 519-532.

16. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: опыт хирургического лечения / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. Г. Кригер [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2019. – № 9. – С. 25-31.

17. Клинико-иммуногистохимический анализ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / В. С. Трифанов,, О. И. Кит, Е. Н. Колесников [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 126-126.

18. СПЛЕН-СОХРАНЯЮЩИЕ ДИСТАЛЬНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ / В. С. Трифанов, Е. Н. Колесников, А. В. Снежко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 62-62.

19. Ошибки в диагностике новообразований поджелудочной железы: интрапанкреатическая долька селезенки / А. И. Тюнибабян, И. А. Блохин, В. Ю. Чернина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2018. – № 3. – С. 70-80.

20. Изолированные метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу / Г. А. Шатверян, Н. К. Чардаров, Н. Н. Багмет [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2017. – № 12. – С. 36-40.

21. Pancreatic metastases from renal neoplasms and neuroendocrine pancreatic tumours: is a differential diagnosis possible with CT? / M. C. Ambrosetti, G. A. Zamboni, A. Fighera [et al.] // Hellenic Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 17-21.

22. 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.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2020. – Vol. 101, № 12. – P. 821-830.

23. Reproducibility and prognosis of quantitative features extracted from CT images / Y. Balagurunathan, Y. Gu, H. Wang [et al.] // Translational oncology. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 72-87.

24. Test–retest reproducibility analysis of lung CT image features / Y. Balagurunathan, V. Kumar, Y. Gu [et al.] // Journal of digital imaging. – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 805-823.

25. Complications after major surgery for duodenopancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN1: results from a nationwide cohort / D. J. van Beek, S. Nell, W. M. Vorselaars [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2021. – Vol. 28, № 8. – P. 4387-4399.
26. 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, A. Kriger [et al.] // *Clinical radiology*. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 150-158.
27. CT-derived radiomic features to discriminate histologic characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors / G. Benedetti, M. Mori, M. M. Panzeri [et al.] // *La radiologia medica*. – 2021. – Vol. 126, № 6. – P. 745-760.
28. CT-based radiomics score for distinguishing between grade 1 and grade 2 nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors / Y. Bian, H. Jiang, C. Ma [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 215, № 4. – P. 852-863.
29. Noncontrast radiomics approach for predicting grades of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors / Y. Bian, Z. Zhao, H. Jiang [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – Vol. 52, № 4. – P. 1124-1136.
30. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grade based on CT features and texture analysis / R. Canellas, K. S. Burk, A. Parakh [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2018. – Vol. 210, № 2. – P. 341-346.
31. Resectable pancreatic adenocarcinoma: role of CT quantitative imaging biomarkers for predicting pathology and patient outcomes / C. Cassinotto, J. Chong, G. Zogopoulos [et al.] // *European journal of radiology*. – 2017. – № 90. – P. 152-158.
32. CT radiomics to predict high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / J. Chakraborty, A. Midya, L. Gazit [et al.] // *Medical physics*. – 2018. – Vol. 45, № 11. – P. 5019-5029.
33. 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, № 6. – P. e0178961.

34. 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, № 4. – P. 383-392.
35. 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, № 1. – P. e0210758.
36. CT enhancement and 3D texture analysis of pancreatic neuroendocrine neoplasms / M. D'Onofrio, V. Ciaravino, N. Cardobi [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1-8.
37. Radiomics in stratification of pancreatic cystic lesions: Machine learning in action / V. Dalal, J. Carmicheal, A. Dhaliwal [et al.] // *Cancer letters*. – 2020. – № 469. – P. 228-237.
38. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020 featured updates to the NCCN guidelines / M. B. Daly, R. Pilarski, M. B. Yurgelun [et al.] // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 380-391.
39. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // *JAMA oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 10. – P. 1335-1342.
40. 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.] // *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. – 2017. – № 1. – P. 150-158.
41. Imaging of an Indeterminate Pancreatic Mass / A. Eapen, A. Chandramohan, R. John [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*. – 2020. – Vol. 3, № 01. – P. 075-086.
42. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review / K. Y. Elbanna, H.-J. Jang, T. K. Kim [et al.] // *Insights into Imaging*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 58.

43. Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors / K. Eto, N. Yoshida, S. Iwagami [et al.] // *Annals of Gastroenterological Surgery*. – 2020. – Vol. 4, № 6. – P. 652-659.
44. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors / N. Fujimori, T. Osoegawa, L. Lee [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 245-252.
45. Pancreatic fistula in proximal pancreas resection: correlation of computed tomography and morphological predictors / Y. S. Galchina, G. G. Karmazanovsky, D. V. Kalinin [et al.] // *Medical Visualization*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 29-38.
46. Imaging features of pancreatic metastases: a comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma / M. Galia, D. Albano, D. Picone [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2018. – № 51. – P. 76-82.
47. ⁶⁸Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis / M. M. Graham, X. Gu, T. Ginader [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2017. – Vol. 58, № 9. – P. 1452-1458.
48. 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. – P. 109371.
49. CT radiomics may predict the grade of pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study / D. Gu, Y. Hu, H. Ding [et al.] // *European radiology*. – 2019. – Vol. 29, № 12. – P. 6880-6890.
50. Textural analysis on contrast-enhanced CT in pancreatic neuroendocrine neoplasms: association with WHO grade / C. Guo, X. Zhuge, Z. Wang [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2019. – Vol. 44, № 2. – P. 576-585.
51. Autoclustering of non-small cell lung carcinoma subtypes on ¹⁸F-FDG PET using texture analysis: a preliminary result / S. Ha, H. Choi, G. J. Cheon [et al.] // *Nuclear medicine and molecular imaging*. – 2014. – Vol. 48, № 4. – P. 278-286.
52. Quantitative imaging to evaluate malignant potential of IPMNs / A. N. Hanania, L. E. Bantis, Z. Feng [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 52. – P. 85776.

53. 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. – № 11. – P. 2036361319878513.
54. Inzani F. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia / F. Inzani, G. Petrone, G. Rindi // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 463-470.
55. Clear cell renal carcinoma metastases to the pancreas / K. Rupert, T. Kural, T. Skalický [et al.] // *Rozhledy v Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 311-315.
56. Neuroendocrine tumor imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-NOC: physiologic and benign variants / O. Kagna, N. Pirmisashvili, S. Tshori [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2014. – Vol. 203, № 6. – P. 1317-1323.
57. Differentiation between pancreatic metastases from renal cell carcinoma and hypervascular neuroendocrine tumour: use of relative percentage washout value and its clinical implication / T. W. Kang, S. H. Kim, J. Lee [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 84, № 11. – P. 2089-2096.
58. Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: Spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma / G. Karmazanovsky, E. Belousova, W. Schima [et al.] // *European journal of radiology*. – 2019. – № 110. – P. 66-73.
59. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification / L. Khanna, S. R. Prasad, A. Sunnapwar [et al.] // *Radiographics*. – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 1240-1262.
60. Kuchin D. M. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: a Modern Approach to Treatment / D. M. Kuchin, A. A. Seregin, V. E. Zagainov // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 75.
61. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? / J. K. Law, A. Ahmed, V. K. Singh [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43, № 3. – P. 331.

62. Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms / E. Leoncini, P. Boffetta, M. Shafir [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 368-379.
63. MRI texture analysis for differentiating nonfunctional pancreatic neuroendocrine neoplasms from solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas / X. Li, H. Zhu, X. Qian [et al.] // *Academic radiology*. – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 815-823.
64. A Combined Nomogram Model to Preoperatively Predict Histologic Grade in Pancreatic Neuroendocrine Tumors Preoperative Prediction of Histologic Grade in pNETs / W. Liang, P. Yang, R. Huang [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 584-594.
65. 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, № 5. – P. 553-560.
66. Robustness of CT radiomic features against image discretization and interpolation in characterizing pancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Loi, M. Mori, G. Benedetti [et al.] // *Physica Medica*. – 2020. – № 76. – P. 125-133.
67. Differentiation between pancreatic metastases from clear cell renal cell carcinoma and pancreatic neuroendocrine tumor using double-echo chemical shift imaging / H. L. Lyu, J. X. Cao, H. Y. Wang [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 43, № 10. – P. 2712-2720.
68. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study / T. Masui, T. Ito, I. Komoto, S. Uemoto // *BMC cancer*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1-7.
69. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes / A. McGuigan, P. Kelly, R. C. Turkington [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, № 43. – P. 4846.
70. Reproducibility of CT radiomic features within the same patient: influence of radiation dose and CT reconstruction settings / M. Meyer, J. Ronald, F. Vernuccio [et al.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 293, № 3. – P. 583-591.

71. Mulkeen A. L. Less common neoplasms of the pancreas / A. L. Mulkeen, P. S. Yoo, C. Cha // *World journal of gastroenterology: WJG.* – 2006. – Vol. 12, № 20. – P. 3180.
72. Modelling pancreatic neuroendocrine cancer: From bench side to clinic / A. Ney, G. Canciani, J. J. Hsuan, S. P. Pereira // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3170.
73. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity / C. Nioche, F. Orhac, S. Boughdad [et al.] // *Cancer research.* – 2018. – Vol. 78, № 16. – P. 4786-4789.
74. 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.] // *Japanese Journal of Radiology.* – 2021. – Vol. 39, № 1. – P. 66-75.
75. Ohmoto A. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future / A. Ohmoto, H. Rokutan, S. Yachida // *International journal of molecular sciences.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 143.
76. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma with CT radiomics features / S. Park, S. Park, R. H. Hruban [et al.] // *Diagnostic and Interventional Imaging.* – 2020. – Vol. 101, № 9. – P. 555-564.
77. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Pavel, K. Öberg, M. Falconi [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2020. – Vol. 31, № 7. – P. 844-860.
78. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites / M. Pavic, M. Bogowicz, X. Würms [et al.] // *Acta Oncologica.* – 2018. – Vol. 57, № 8. – P. 1070-1074.
79. 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, № 52. – P. 85785.

80. Short-term reproducibility of radiomic features in liver parenchyma and liver malignancies on contrast-enhanced CT imaging / T. Perrin, A. Midya, R. Yamashita [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 43, № 12. – P. 3271-3278.
81. 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.] // *Abdominal Radiology*. – 2019. – Vol. 44, № 3. – P. 992-999.
82. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies / M. D. Reid, S. Balci, B. Saka [et al.] // *Endocrine pathology*. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 65-79.
83. 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.] // *Abdominal Radiology*. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 750-758.
84. Differentiation of hypovascular pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinoma using contrast-enhanced computed tomography / S. Ren, X. Chen, Z. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211566.
85. Remember the pitfall: intrapancreatic accessory spleen mimicking neuroendocrine neoplasm / F. Rosar, M. Ries, F. Khreish [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 250-251.
86. 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.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 197, № 1. – P. W53-W61.
87. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018 featured updates to the nccn guidelines / M. H. Shah, W. S. Goldner, T. R. Halfdanarson [et al.] // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 693-702.
88. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology / M. H. Shah, W. S. Goldner, A. B. Benson [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – Vol. 19, № 7. – P. 839-868.

89. Hypervascular pancreatic “lesions”: a pattern-based approach to differentiation / P. R. Shankar, A. P. Wasnik, M. M. Al-Hawary [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 1013-1028.
90. 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.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – № 10. – P. 1624.
91. Siegel R. L. Cancer statistics, 2018 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – № 68. – P. 7-30.
92. Impact of complications after pancreatoduodenectomy on mortality, organ failure, hospital stay, and readmission: analysis of a nationwide audit / F. J. Smits, M. E. Verweij, L. A. Daamen [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2022. – Vol. 275, № 1. – P. e222-e228.
93. 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 Medical Imaging*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-11.
94. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors / J. Sun // *Intractable & rare diseases research*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 21-28.
95. Pancreatic neuroendocrine carcinoma G3 may be heterogeneous and could be classified into two distinct groups / H. Tanaka, S. Hijioka, W. Hosoda [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 1421-1427.
96. Intrapancreatic accessory spleen mimicking pancreatic NET: can unnecessary surgery be avoided? / E. Vandekerckhove, E. Ameloot, A. Hoorens [et al.] // *Acta Clinica Belgica*. – 2021. – Vol. 76, № 6. – P. 492-495.
97. Differentiation between non-hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors and mass-forming pancreatitis using contrast-enhanced computed tomography / Y. Wang, X. Chen, J. Wang [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2021. – Vol. 62, № 2. – P. 190-197.

98. Computer-aided diagnosis of pancreas serous cystic neoplasms: a radiomics method on preoperative MDCT images / R. Wei, K. Lin, W. Yan [et al.] // *Technology in cancer research & treatment*. – 2019. – № 18. – P. 1533033818824339.
99. Xuan W. Detection and diagnosis of pancreatic tumor using deep learning-based hierarchical convolutional neural network on the internet of medical things platform / W. Xuan, G. You // *Future Generation Computer Systems*. – 2020. – № 111. – P. 132-142.
100. Morphologic variants of pancreatic neuroendocrine tumors: clinicopathologic analysis and prognostic stratification / Y. Xue, M. D. Reid, B. Pehlivanoglu [et al.] // *Endocrine Pathology*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 239-253.
101. Intrapancreatic accessory spleen: An imaging enigma / S. P. Yadav, S. D. Kotak, S. Kumar [et al.] // *Indian Journal of Radiology and Imaging*. – 2020. – Vol. 30, № 03. – P. 392-394.
102. 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.] // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 195-205.
103. 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 in oncology*. – 2019. – № 9. – P. 494.
104. 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.] // *Academic Radiology*. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 332-341.
105. CT diagnosis for metastasis of clear cell renal cell carcinoma to the pancreas: Three case reports / Q. Yu, F. Kan, Z. Ma [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 46. – P. e13200.
106. 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.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1-10.

107. Differentiating Autoimmune Pancreatitis from Pancreatic Adenocarcinoma using Dual-phase Computed Tomography: An Inter-observer Study / A. Zaheer, V. K. Singh, V. S. Akshintala [et al.] // Journal of computer assisted tomography. – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 146.

108. A radiomics-based formula for the preoperative prediction of postoperative pancreatic fistula in patients with pancreaticoduodenectomy / W. Zhang, W. Cai, B. He [et al.] // Cancer Management and Research. – 2018. – № 10. – P. 6469.

109. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging / B. Zhao, Y. Tan, W. Y. Tsai [et al.] // Scientific reports. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 1-7.