

На правах рукописи

Тихонова Валерия Сергеевна

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

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2022

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

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор Кармазановский Григорий Григорьевич

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Рубцова Наталья Алефтиновна**, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отдел лучевой диагностики, заведующая отделом

- доктор медицинских наук, профессор **Лукьянченко Александр Борисович**, НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, рентгенодиагностическое отделение, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы".

Защита состоится «24» апреля 2023 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

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

Автореферат разослан « ___ » марта 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Спектр заболеваний поджелудочной железы достаточно широк и во многом этиология и патогенез их развития, а также клиническая картина имеют много общего. Несмотря на то, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) является самым распространённым первичным новообразованием данного органа, она остается сложной опухолью для своевременной диагностики и лечения [Алексеев К.И., 2016].

Дифференциальная диагностика ПАПЖ является одной из основных проблем как для клиницистов, так и для специалистов медицинской визуализации. Различные типы хронического панкреатита, особенно алкогольный, наследственный, аутоиммунный, парадуоденальный и псевдотуморозный панкреатит могут имитировать ПАПЖ [Кригер А.Г., 2017]. Наиболее сложной в постановке диагноза формой панкреатита является псевдотуморозный хронический панкреатит (ПХП), который крайне сложно без биопсии отличить от ПАПЖ [Tom W.J. et al, 2020].

Основным вариантом улучшения долгосрочной выживаемости у пациентов с ПАПЖ является панкреатодуоденальная резекция [Павловский А.В. и др, 2018]. Недостаточность индивидуального подхода при предоперационном обследовании пациентов приводит к различным результатам после хирургического вмешательства [Патютко Ю.И., 2018; Barnes S. A. et al., 2019]. В недавних исследованиях отмечают тот факт, что резецированные ПАПЖ, требующие реконструктивного вмешательства на венах, были более агрессивными опухолями с гистологическими факторами плохого прогноза, такими как низкая дифференцировка новообразований [Delpero J. R. et al, 2015]. Определение степени дифференцировки ПАПЖ поджелудочной железы на дооперационном этапе с помощью различных методов медицинской визуализации крайне ограничено, даже с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ не всегда удается достигнуть поставленной задачи [Matsumoto K. et al, 2016].

Для достижения 5-летней выживаемости у пациентов с раком поджелудочной железы немаловажное значение имеет определение резектабельности опухоли. КТ с внутривенным контрастированием в настоящее время является методом выбора в диагностике ПАПЖ, но несмотря на это правильная оценка распространённости патологического процесса, а также сосудистой инвазии вызывает дополнительные сложности у рентгенологов с разным опытом абдоминальной визуализации [Zhang L., Sanagapalli S., Stoita A., 2018]. Точность КТ (с чувствительностью 63% и специфичностью 92%) для выявления врастания опухоли в стенку сосудов недостаточно высока, [Yang R. B. et al., 2014]. Обнаружение микрометастазов, определение врастания опухоли в стенку сосудов и изменение структуры опухоли на фоне неoadьювантного лечения вызывает дополнительные трудности у рентгенологов [Zins M., Matos C., Cassinotto C., 2018].

За последние годы опубликовано много работ, целью которых является изучение патогенеза, диагностики и лечения этого жизнеугрожающего заболевания. Но несмотря на достижения современной медицины, пятилетняя выживаемость данной группы пациентов сохраняет крайне низкие показатели, а в условиях прогнозируемого увеличения заболеваемости перед врачами встает вопрос о поиске новых методов обследования и лечения этих пациентов. Одним из таких направлений является текстурный анализ - технология, которая осуществляет

оценку фенотипа опухоли путем извлечения большого количества признаков из медицинских изображений [Parekh V., Jacobs M. A., 2016]. Результаты небольшого количества опубликованных исследований в диагностике ПАПЖ, несмотря на высокую разнородность полученных данных, являются крайне перспективными, что послужило основанием к выполнению настоящей работы.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

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

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

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

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

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

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

Практическая значимость работы

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

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

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

Выявлено, что наилучшие показатели для дифференциальной диагностики ПАПЖ и ПХП– RTE (отсроченная фаза КТ-исследования), CONVENTIONAL HUQ2 и DISCRETIZED HUQ1(нативная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED HUQ1 и GLRLM RLNU (артериальная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED Skewness (венозная фаза КТ-исследования). Разработана диагностическая модель на основании текстурных показателей и характеристик контрастирования, позволяющая дифференцировать ПАПЖ и хронический псевдотуморозный панкреатит поджелудочной железы на предоперационном этапе с точностью 81%. Для рутинной практики разработан калькулятор, доступный в открытом доступе в сети Интернет: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

Выявлено, что наилучшими показателями для определения степени регресса протоковой аденокарциномы на фоне неоадьювантного лечения являются показатели разницы значений до и после лечения, извлеченные из венозной фазы КТ-исследования: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU. Выявлено, что наилучшими показателями для

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

3. Использование текстурных показателей в сочетании с характеристиками контрастирования позволяет дифференцировать протоковую аденокарциному поджелудочной железы и псевдотуморозный хронический панкреатит на дооперационном этапе. Наиболее точными текстурными показателями для предоперационного прогнозирования псевдотуморозного хронического панкреатита являются: CONVENTIONAL_HUQ2 (среднее значение между медианой набора данных и 50% данными, лежащими ниже этой точки), DISCRETIZED_HUQ1 (среднее дискретное значение между наименьшим числом и медианой набора данных, 25% данных находятся ниже этой точки) в нативную фазу исследования, GLRLM_RLNU (неравномерность длины однородной серии уровней серого) и DISCRETIZED_HUQ1 для артериальной фазы исследования, DISCRETIZED_Skewness (параметр асимметрии распределения уровней серого) для венозной фазы исследования. Наиболее точным параметром контрастирования является относительное накопление контрастного вещества в отсроченную фазу сканирования.

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

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

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

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

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях и конгрессах: Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), (15-19 июля в 2020 г. Вена, Австрия); Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), (3-7 марта 2021 г. Вена, Австрия); Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), (13-17 июля 2022 г., Вена, Австрия); XII Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2021», 16-18 сентября 2020 г., Москва, Россия); XIII Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2021», (25-17 мая 2021 г., Москва, Россия); XIV Всероссийском научно-образовательный форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2021», (24-26 мая 2022 года, Москва, Россия); Всероссийском конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, (9-11 ноября 2020 г., Москва, Россия); Всероссийском конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, (8-10 ноября 2021 г., Москва, Россия); IV Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», (12-13 февраля 2021 г., Москва, Россия); V Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», (18-20 февраля 2022 г., Москва, Россия); Научно-практической конференции с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск - зима 2021», (29 января 2021 г., Смоленск, Россия); XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум», (7-10 апреля 2021 г., Санкт-Петербург, Россия); XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум», (22-23 апреля 2022 г., Санкт-Петербург, Россия).

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

Публикации

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

Структура и объем работы

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

Критерием исключения из исследования было наличие IgG4 ассоциированного панкреатита, выраженной кальцинации в зоне патологического процесса, кистозная дегенерация, а также информация об оперативном вмешательстве и/или системном лечении в анамнезе (за исключением пациентов (n=35), вошедших в группу для изучения результатов неoadьювантного лечения), влияющих на качество МСКТ-исследования, что не позволяло провести объективную оценку результатов, отсутствие какой либо фазы контрастирования в проведенном КТ-исследовании.

В ходе нашей работы в общей сложности было проанализировано 174 КТ исследования органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Статистически доказанных различий по полу и возрасту, а также локализации образований в поджелудочной железе между группами пациентов выявлено не было ($p > 0.05$).

Согласно поставленным задачам, для дифференциальной диагностики степени злокачественности ПАПЖ, в исследование ретроспективно было отобрано 46 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием низкодозового протокола сканирования (напряжение на трубке 100 кВ) и 45 пациентов с предоперационным КТ-исследованием органов брюшной полости с использованием стандартного протокола сканирования (напряжение на трубке 120 кВ). Было проведено патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани опухоли у 91 пациента. Во всех случаях был подтвержден диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Мы использовали критерии классификации ВОЗ 2019 года для определения степени злокачественности. Согласно классификации, выделяют 3 степени злокачественности ПАПЖ: высокой степени (grade 1), умеренной степени (grade 2) и низкой степени злокачественности (grade 3). По степени злокачественности опухоли пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (grade 1 степени злокачественности) – 12 пациентов; 2-я группа (grade 2 степени злокачественности) – 51 пациент и 3-я группа (grade 3 степень злокачественности) -28 пациентов.

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

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

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

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

врастанием в стенку магистральных сосудов – 19 пациентов и 2-ая группа без врастания в стенку магистральных сосудов - 16 пациентов.

Методика проведения текстурного анализа

КТ-текстурный анализ проводился с помощью программного обеспечения LIFEx (version 5.10, 6.39, 7.1.0, 7.1.2; www.lifexsoft.org). Сегментация образований проводилась по собственной методике, разработанной в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского. Объем опухоли выделялся на аксиальных срезах в венозную фазу исследования с помощью 3D ROI. Затем остальные фазы были вручную синхронизированы по срезам для получения идентичной области интереса (ROI), которая охватывает опухоль без выхода за пределы края поражения во все фазы КТ-сканирования. Минимальная площадь ROI~ 10 мм². Для оценки степени регрессии опухоли область интереса выделялась с помощью 2D ROI в венозную фазу исследования в наиболее репрезентативном участке образования с наибольшим поперечным сечением в идентичных зонах для исследований до и после курсов химиотерапии. Минимальная площадь ROI-10 мм².

Для оценки врастания опухоли в стенку магистральных сосудов область интереса выделялась в идентичных зонах для исследований до и после курсов химиотерапии с помощью 2D ROI в венозную фазу исследования. ROI сегментировалась максимально близко к стенке пораженного сосуда в наиболее репрезентативном участке образования с наибольшим поперечным сечением. Минимальная площадь ROI~5 мм².

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

Методы статистической обработки данных

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

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

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

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

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

Отбор предикторов в многофакторные бинарные логистические модели осуществлялся с помощью L2-регуляризации (LASSO-регрессия после стандартизации независимых переменных, гиперпараметр λ определялся с использованием 10-блочной кросс-валидации при минимизации девианса модели). Отобранные предикторы включались в логистические

регрессионные модели без взаимодействий, коэффициенты которых оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом 0.8 (Penalised maximum likelihood estimator). Оценка характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа ($B = 100$).

Отбор предикторов в модель пропорциональных шансов осуществлялся в 2 последовательных этапа: 1) отбор предикторов на основе однофакторных логистических моделей, критерием отбора служило $p < 0,1$; 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 модели пропорциональных шансов без взаимодействий, коэффициенты которой оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом (Penalised maximum likelihood estimator), штраф определялся с использованием скорректированного (Hurvich и Tsai) информационного критерия Акаике. Оценка дискриминативных характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа ($B = 100$).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Текстурный анализ компьютерных томограмм в определении злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

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

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

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

КТ-исследования (таблица 1). Таким образом, наша гипотеза о возможном использовании всех фаз КТ-исследования подтвердилась.

Таблица 1 - Оценки, полученные в модели пропорциональных шансов после отбора предикторов с помощью LASSO

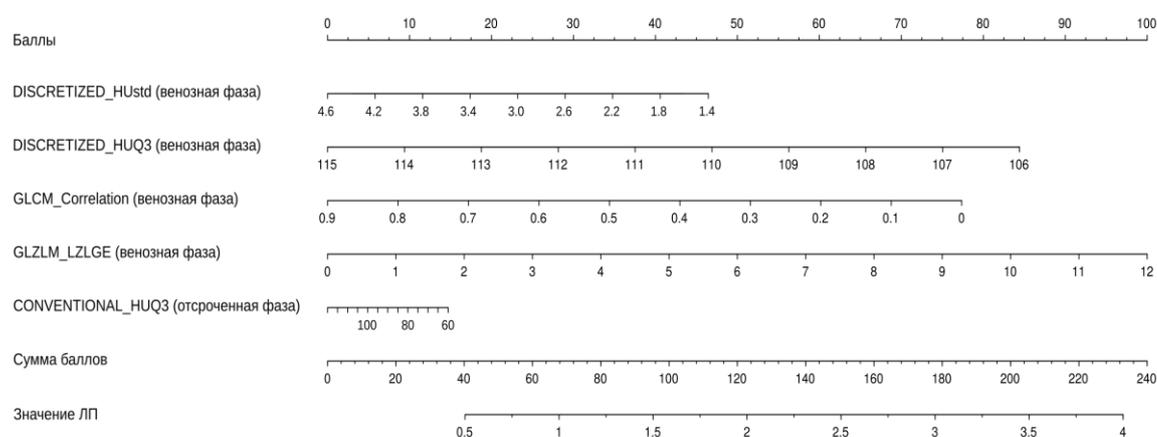
Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	VIF
DISCRETIZED_Hustd (венозная фаза КТ)	-0,12 (0,31)	0,89 [0,49; 1,62]	0,7052	1,35
DISCRETIZED_HUQ3 (венозная фаза КТ)	-0,84 (0,40)	0,43 [0,20; 0,95]	0,0367	1,79
GLCM_Correlation (венозная фаза КТ)	-0,58 (0,34)	0,56 [0,29; 1,08]	0,0855	1,17
GLZLM_LZLGE (венозная фаза КТ)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

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

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

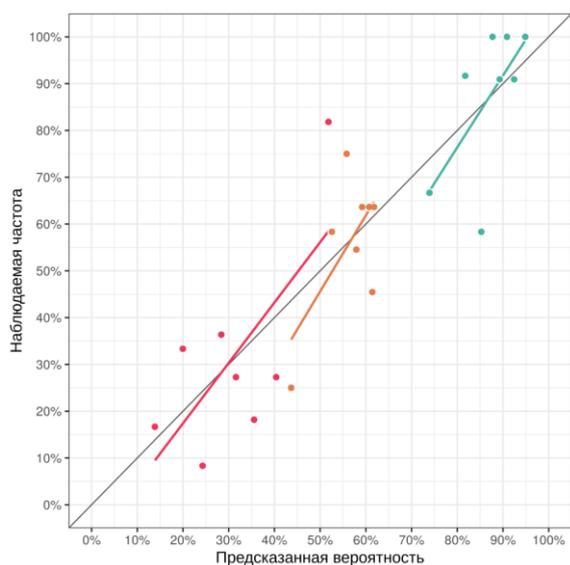
В нашем исследовании мы не получили существенных различий в особенностях разработанной модели с учетом данных о разном напряжении на трубке в протоколах сканирования пациентов (скорректированный С-индекс составил 0,65).

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для оценки вероятности степени дифференцировки ПАПЖ (рисунки 1,2).

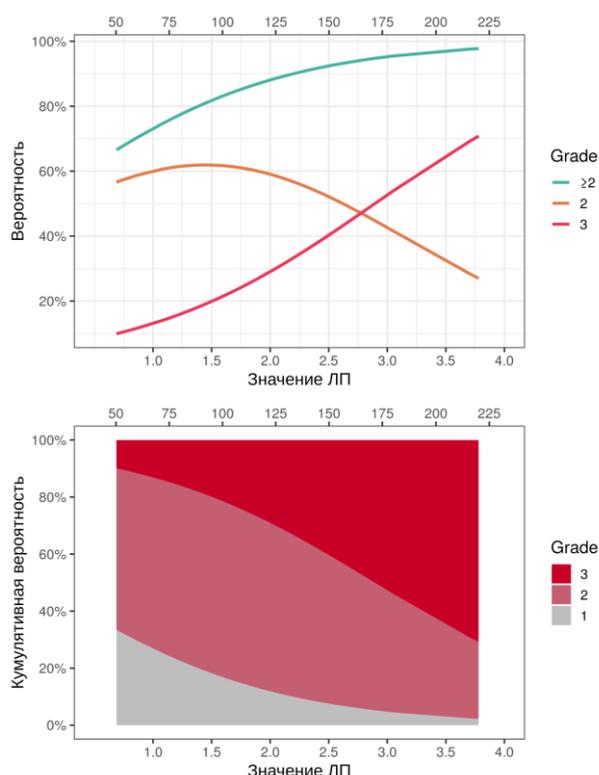


ЛП – линейный предиктор

Рисунок 1 - Номограмма для оценки вероятности степени дифференцировки ПАПЖ



А



Б

Рисунок 2 - Результаты калибровки (А) и вероятности (Б), соответствующие предсказаниям, полученным на основе модели пропорциональных шансов

Для удобства расчетов мы разработали онлайн-калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылкам: https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_rus/ и https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model_eng/

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

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

При разведочном анализе полученных данных нами было выявлено, что среди текстурных показателей наиболее значимыми дискриминативными способностями обладали параметры нативной фазы исследования, но эти показатели выражено коррелируют друг с другом, в связи с чем включение в предиктивную модель исключительно этих данных не может быть оправдано (фактора инфляции дисперсии >18.39 (variance inflation factor, VIF), коэффициент ρ Спирмена $>0,8$).

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

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

Отобранные показатели включались в «лассо»-регрессию. Наиболее точными предикторами среди текстурных показателей оказались: для нативной фазы КТ-исследования - CONVENTIONAL HUQ2, DISCRETIZED HUQ1; для артериальной фазы - DISCRETIZED HUQ1 и GLRLM RLNU; для венозной фазы - DISCRETIZED Skewness. Среди параметров контрастирования наиболее точным показателем оказалось RTE для отсроченной фазы КТ-исследования (таблица 2).

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

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма (рисунок 3) для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров. В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 4, можно рассчитать вероятность ПХП (точки соответствуют оценкам вероятности ПХП в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний).

Таблица 2 - Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии

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

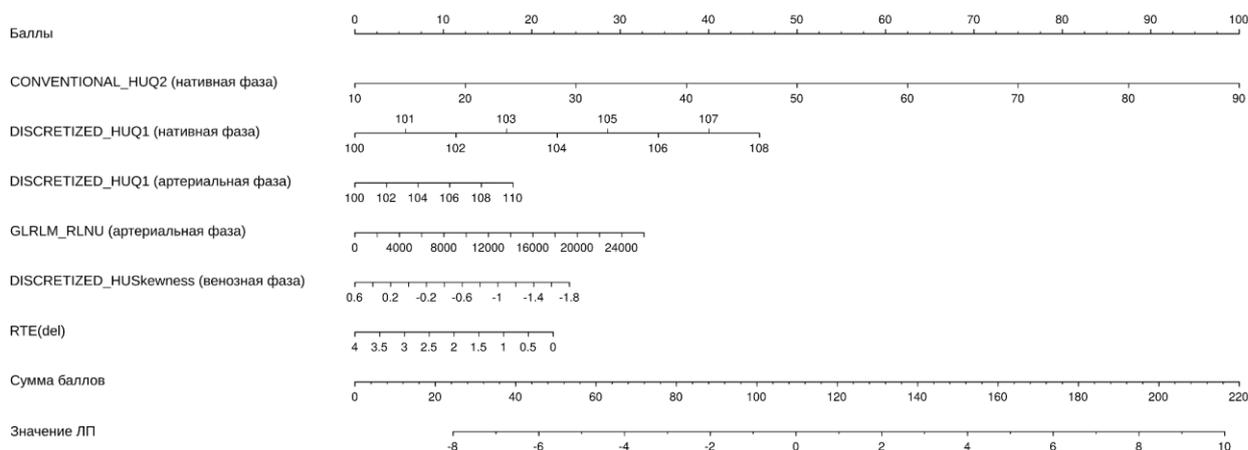


Рисунок 3 - Номограмма для оценки вероятности ПХП

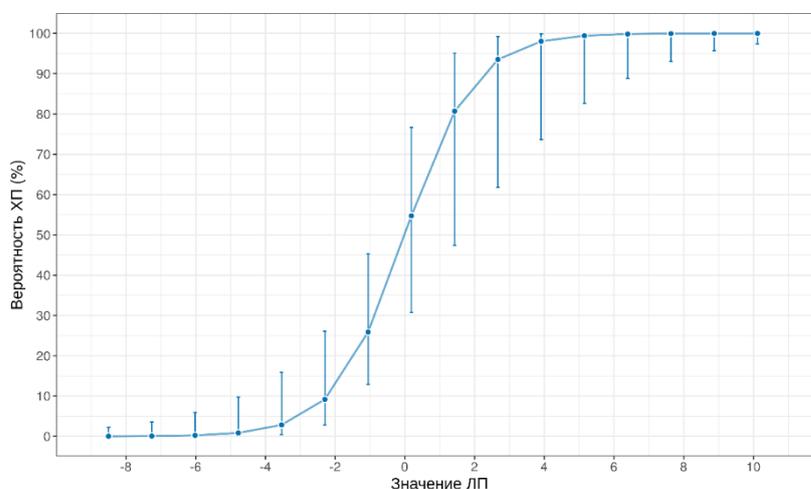


Рисунок 4 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели

Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

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

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

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

характеризовалась существенной согласованностью – к-статистика Коэна составила 0,62 ($p = 0,00007$), а вот оценка вращаения в стенку брыжеечных сосудов на фоне НХТ низкой согласованностью – к-статистика Коэна составила 0,18 ($p = 0,269$). Это говорит о том, что два рентгенолога сходятся во мнении в оценке степени регрессии опухоли, но их мнение в оценке вращаения ПАПЖ в стенку сосудов выражено отличается. При сравнении результатов субъективной оценки двумя рентгенологами с данными патоморфологического исследования было выявлена низкая прогностическая точность (57.1% и 54.3%), чувствительность (20% и 6.7%) и специфичность (85% и 90%) субъективной оценки рентгенологами в поставленных задачах (таблица 3).

Таблица 3 - Результаты субъективной оценки диагностических характеристик опухоли рентгенологами

Характеристика	Рентгенолог	Точность	Чувствительность	Специфичность
TRS	Рентгенолог 1	57,1 [39,4;73,7]	20,0 [4,3; 48,1]	85,0 [62,1; 96,8]
	Рентгенолог 2	54,3 [36,6;71,2]	6,7 [0,2; 31,9]	90,0 [68,3; 98,8]
Вращание в стенку сосудов	Рентгенолог 1	42,9 [26,3;60,6]	52,6 [28,9; 75,6]	31,2 [11,0; 58,7]
	Рентгенолог 2	51,4 [34,0;68,6]	73,7 [48,8; 90,9]	25,0 [7,3; 52,4]

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

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

Отобранные 12 текстурных показателя включались в «лассо»-регрессию. Наиболее точными предикторами среди текстурных параметров оказались показатели разницы значений до и после лечения: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU (таблица 4).

Таблица 4 - Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	P	IF
Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis	0.94 (0.61)	2.55 [0.76, 8.50]	0.1278	1.07
Δ DISCRETIZED_HUmean	-1.03 (1.31)	0.36 [0.03, 4.63]	0.4313	2.44
Δ DISCRETIZED_HUQ2	-1.33 (1.25)	0.26 [0.02, 3.05]	0.2864	2.47
Δ DISCRETIZED_HUSkewness	-0.23 (0.14)	0.80 [0.61, 1.05]	0.1084	1.18
Δ GLZLM_ZLNU	0.001 (0.001)	1.001 [0.999, 1.003]	0.1739	1.17

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

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 5).

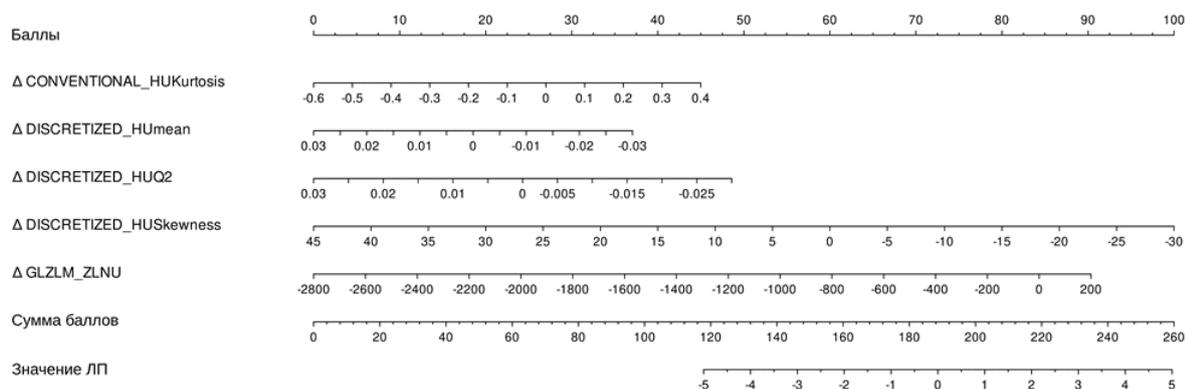


Рисунок 5 - Номограмма для оценки вероятности TRS 2-3

В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 6, можно рассчитать вероятность регрессии опухоли на фоне НХТ (точки соответствуют оценкам вероятности TRS 2-3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний).

Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

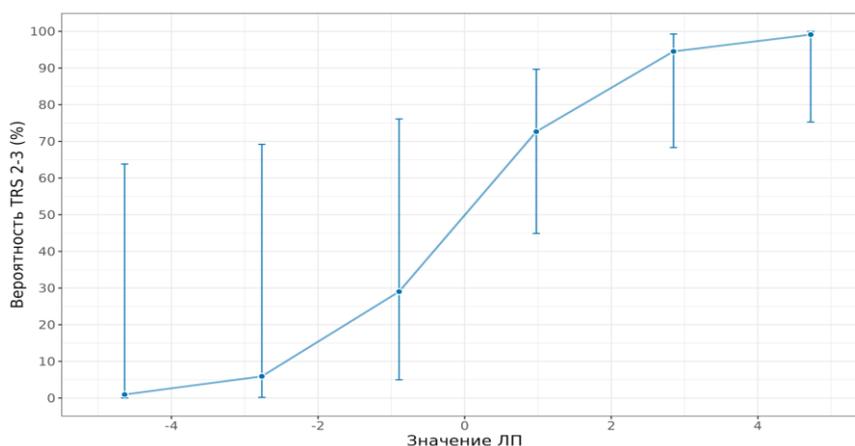
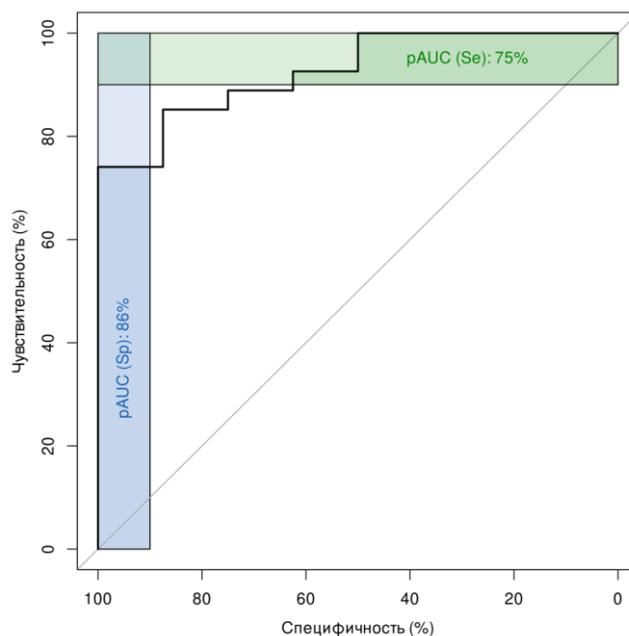


Рисунок 6 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели для оценки вероятности TRS 2-3

Полученная нами предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами (таблица 3) обладает высокой точностью (80% в сравнении с 57.1% и 54.3%), чувствительностью (74.1% в сравнении с 20% и 6.7%) и специфичностью (100% в сравнении с 85% и 90%) в предоперационном прогнозировании степени регрессии опухоли на фоне НХТ (рисунок 7).



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

Рисунок 7 - Результаты ROC-анализа оценок вероятности TRS, полученные на основе модели

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

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

При исключении параметра контрастирования мы получили модель, включающую в себя только текстурные параметры: CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness (таблица 5). Эта модель также характеризовалась

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

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

Таблица 5 – Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью «лассо»-регрессии.

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

На основании полученной предиктивной модели была построена номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора) в зависимости от значений включенных в модель параметров (рисунок 8). В зависимости от значений линейного предиктора с помощью диаграммы, представленной на рисунке 9, можно рассчитать вероятность врастания ПАПЖ в стенку сосудов (точки соответствуют оценкам вероятности врастания опухоли в стенку сосудов в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний).

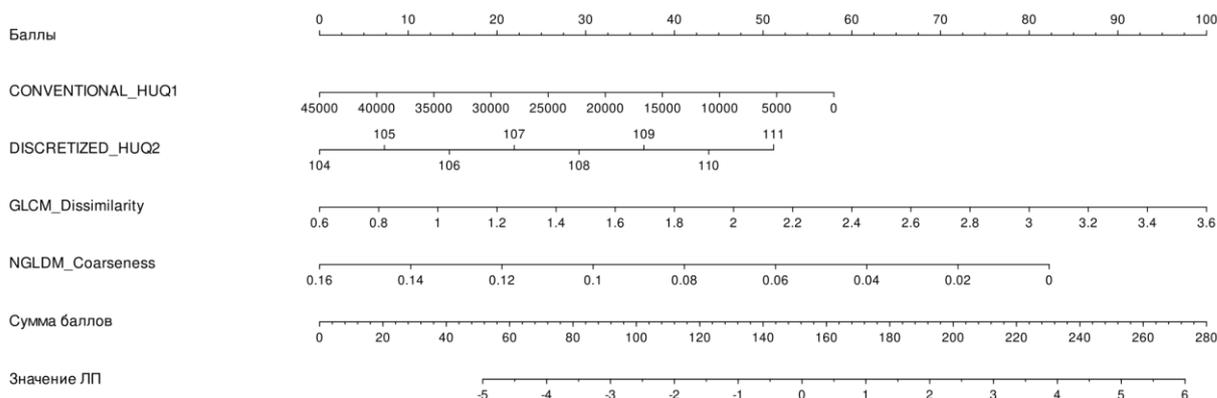


Рисунок 8 - Номограмма для оценки вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов

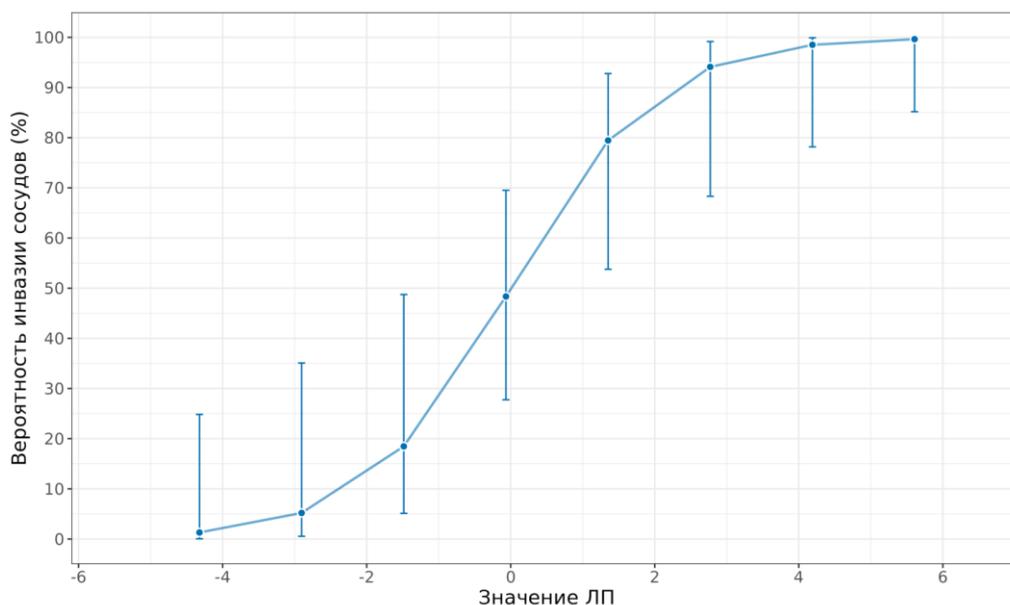


Рисунок 9 - Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели для оценки вероятности врастания опухоли в стенку магистральных сосудов

Для удобства расчетов мы разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://bqmaks.shinyapps.io/model/>

Полученная нами предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами (таблица 3) обладает высокой точностью (82.9% в сравнении с 42.9% и 51.4%), чувствительностью (84.2% в сравнении с 52.6% и 73.7%) и специфичностью (81.2% в сравнении с 31.2% и 25%) в предоперационном прогнозировании вероятности врастания ПАПЖ в стенку магистральных сосудов.

ВЫВОДЫ

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

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

сканирования не влияет на показатели текстурного анализа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в оценке вероятностного предоперационного стадирования.

3. Разработанная диагностическая модель для дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита включает относительный коэффициент накопления в отсроченную фазу исследования (RTE), текстурные показатели CONVENTIONAL HUQ2 и DISCRETIZED HUQ1 (нативная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED HUQ1 и GLRLM RLNU (артериальная фаза КТ-исследования), DISCRETIZED Skewness (венозная фаза КТ-исследования) и обладает точностью 81%, чувствительностью 92.3%, специфичностью 77.8% в выявлении псевдотуморозного хронического панкреатита.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

3. При дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы и псевдотуморозного хронического панкреатита с помощью предложенной нами модели следует оценивать вероятность псевдотуморозного хронического панкреатита. Оценка проводится на основании относительного коэффициента накопления RTE в отсроченную фазу КТ-исследования и текстурных показателей венозной (DISCRETIZED_Hustd,

DISCRETIZED_HUQ3, GLCM_Correlation, GLZLM_LZLGE) и отсроченной (CONVENTIONAL_HUQ3) фазы КТ-исследования с использованием представленного алгоритма или при помощи разработанного калькулятора: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Тихонова В.С., Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Груздев И.С., Глотов А.В. Влияние параметров низкодозового протокола сканирования на результаты текстурного анализа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы// *Анналы хирургической гепатологии*. 2021. 26(1). С. 25-33. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021125-33>
2. Karmazanovsky G., Gruzdev I., Tikhonova V., Kondratyev E., Revishvili A. Computed tomography-based radiomics approach in pancreatic tumors characterization// *La radiologia medica*. 2021. 126(11). С. 1388-1395
3. Тихонова В.С., Груздев И.С., Кондратьев Е.В., Михайлюк К.А., Кармазановский Г.Г. Дифференциальная диагностика псевдотуморозного панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: характеристики КТ с контрастированием и текстурного анализа// *Медицинская визуализация*. 2022. 26(1). С. 140-154. <https://doi.org/10.24835/10.24835/1607-0763-1068>
4. Tikhonova, V. S., Karmazanovsky, G. G., Kondratyev, E. V., Gruzdev, I. S., Mikhaylyuk, K. A., Sinelnikov, M. Y., & Revishvili, A. S. Radiomics model-based algorithm for preoperative prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma grade// *European radiology*. 2022 <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09046-1>
5. Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Груздев И.С., Тихонова В.С., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташків В.И., Ревішвілі А.Ш. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии// *Вестник РАМН*. 2022. 77(4). С. 245–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2053>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ – Компьютерная томография

НХТ – Неоадьювантная химиотерапия

ПАПЖ – Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы

ПХП - Псевдотуморозный хронический панкреатит

УЗИ – Ультразвуковое исследование

AUC – Area under the curve (площадь под кривой)

LASSO - least absolute shrinkage and selection operator

PCA - Principal component analysis (анализ главных компонент)

ROI – Region of interest (область интереса)

ВОЗ - Всемирной Организации Здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

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

CE - contrast enhancement (показатель накопления контрастного вещества образованием)

TRS - tumor regression score (степень регрессии опухоли)

SE - standard error (стандартная ошибка)

ОШ - отношение шансов

ОШ_{std} – отношение шансов стандартизованное

VIF - variance inflation factor (коэффициент инфляции отклонения).

ЛП – линейный предиктор