

СМИРНОВА АЛЕКСАНДРА ДМИТРИЕВНА

**РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО
ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА**

3.1.25 Лучевая диагностика (Медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2025

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

Научный руководитель: Нуднов Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бахтиозин Рустам Фаридович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.

Ратников Вячеслав Альбертович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства", заместитель генерального директора, медицинский директор, главный внештатный специалист по лучевой диагностике ФМБА России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. на заседании диссертационного совета 21.1.044.02 на базе ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27) и на сайте www.vishnevskogo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук Кондратьев Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) – агрессивная злокачественная опухоль с высокой летальностью и высоким риском рецидива заболевания после радикального хирургического лечения. ВПХК представляет собой злокачественное новообразование, исходящее из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, является второй по распространенности первичной опухолью печени (3% от всех опухолей ЖКТ). Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) считается второй по частоте развития после гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) первичной злокачественной опухолью печени, составляет 5–30% от их числа и менее 2% от всех злокачественных заболеваний (Гурмиков Б.Н., 2018; Литвин А.А., 2021; Чжао А.В., 2021).

Несмотря на активное развитие методик лучевой диагностики, применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе с использованием гепатоспецифических контрастных веществ (ГСКВ), в ряде случаев дифференциальная диагностика ВПХК бывает затруднена. Это может быть обусловлено небольшими размерами новообразования, нетипичным характером контрастирования очага или же недостаточным опытом врача-рентгенолога в диагностике данной патологии (Zhong H., Cheng J., 2023).

Помимо верной постановки диагноза также важна предоперационная оценка степени дифференцировки ВПХК, которая предоставляет ценную информацию о прогнозе заболевания пациента и позволяет, при необходимости, скорректировать тактику его ведения (Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., 2023).

Текстурный анализ представляет собой метод обработки медицинских изображений, позволяющий осуществлять комплексную оценку структуры новообразования путем извлечения большого числа количественных признаков, отражающих распределение значений пикселей или вокселей. В отличие от биопсии текстурный анализ дает возможность оценить структуру всей опухоли. По сравнению с визуальной оценкой КТ и МРТ-изображений врачом-

рентгенологом, которая в большинстве своем является субъективной и зависит от опыта врача-рентгенолога, применение текстурного анализа предоставляет значительно большее количество информации о структуре новообразования и его гетерогенности, выраженное в численных значениях и недоступное для визуальной оценки (Кондратьев Е.В., Шмелева С.А., 2025).

Радиогеномика может позволить быстро и неинвазивно определять молекулярно-генетический статус у пациентов с наличием ВПХК. Исследования в области радиогеномики должны проводиться с целью получения больших наборов данных с более точной информацией для стандартизации, чтобы обеспечить значимые и клинически применимые результаты, а стандартизация будет необходима для подтверждения потенциала радиогеномики и определения соответствующих биомаркеров визуализации до их внедрения в клинический рабочий процесс (Ji G.W., Xu Z.G., 2025].

За последние 10 лет были опубликованы многочисленные исследования по радиогеномике различных видов рака, однако внедрение радиогеномики в клиническую практику до сих пор не осуществляется на регулярной основе. Ограничения связаны с небольшой когортой пациентов и ретроспективным характером радиогеномных исследований (Liu Z., Duan, Y., 2023). Для подтверждения потенциала радиогеномики, определения соответствующих биомаркеров визуализации и того, какие радиогеномные ассоциации могут быть внедрены в рутинную клиническую практику с наибольшей пользой, требуются более крупные проспективные исследования и стандартизация. Все вышеперечисленные проблемы стали причиной проведения данной научной работы.

Цель исследования

Изучить возможности текстурного анализа компьютерных томограмм с динамическим контрастным усилением в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы.

Задачи исследования

1. Разработать диагностическую модель для прогнозирования степени

дифференцировки гепатоцеллюлярного рака на основе выявленных текстурных показателей-предикторов.

2. Разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики внутривеночной холангиокарциномы с гепатоцеллюлярной карциномой и внутривеночными солитарными метастазами на основе выявленных текстурных показателей-предикторов.

3. Выявить спектр и частоту мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF, IDH1/2, MET при ВПХК, сопоставить с результатами текстурного анализа и на основании показателей радиогеномики разработать диагностические модели для неинвазивного определения мутационного статуса ВПХК.

Научная новизна исследования

1. Проведено сравнение показателей предварительной обработки и сегментации КТ-изображений во все четыре фазы контрастного усиления, полученных с различными параметрами сканирования, для последующего выполнения текстурного анализа с целью определения степени дифференцировки внутривеночной холангиокарциномы.

2. Предложен алгоритм для вычисления наиболее информативных текстурных показателей образований печени с целью их дифференциальной диагностики.

3. На основании текстурных показателей и сопоставления результатов с молекулярно-генетическими особенностями образований разработана диагностическая модель для неинвазивного определения мутационного статуса ВПХК.

Теоретическая и практическая значимость

Предложен и научно обоснован оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей образований печени с использованием доступного программного обеспечения. На основании текстурных показателей разработана диагностическая модель, позволяющая на предоперационном этапе прогнозировать низкую степень дифференцировки ВПХК с чувствительностью 84,7%, специфичностью 87,5% и диагностической точностью 71,1%.

На основании КТ-признаков и текстурных показателей разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики образований печени: ВПХК, ГЦР, гиповаскулярных внутripеченочных метастазов колоректального рака. Чувствительность и специфичность полученной модели составила 89,5% и 78,2%, соответственно.

На основании КТ-признаков и текстурных показателей впервые разработана диагностическая модель для неинвазивного прогнозирования наличия мутаций, характерных для ВПХК, которая характеризовалась 89,6% точностью, 93,3% чувствительностью и 88,5% специфичностью.

Для упрощения расчетов при прогнозировании степени гистологической дифференцировки внутripеченочной холангиокарциномы, определения наличия мутаций генов KRAS, BRAF, IDH1/2, MET у пациентов с наличием внутripеченочной холангиокарциномы, а также для дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярной карциномой и внутripеченочными метастазами колоректального рака разработали онлайн-калькулятор, доступный в открытом доступе.

Методология и методы исследования

Для формирования целей и задач, разработки дизайна исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению текстурного анализа в диагностике внутripеченочной холангиокарциномы. Всего изучено 100 отечественных и иностранных литературных источника, на основании которых 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 № 009-2023 от 10 ноября 2023 года).

Для решения первой задачи по разработке методологии применения текстурного анализа КТ-изображений для определения степени дифференцировки внутripеченочной холангиокарциномы в исследование

согласно критериям включения и исключения были включены 76 пациентов с ВПХК, которых разделили на две группы в зависимости от степени дифференцировки опухоли, полученной по данным патоморфологического исследования удаленного макропрепарата: 1-я группа – Grade 3 (30 пациентов); 2-я группа – Grade1+ Grade2 (46 пациентов: 1 высокодифференцированная ВПХК и 45 умеренно дифференцированных).

Вторая задача заключалась в оценке возможностей применения текстурного анализа КТ-изображений в дифференциальной диагностике внутриспеченочной холангиокарциномы. Для этого в исследование включены 30 пациентов с ГЦР, а также 25 пациентов с гиповаскулярными солитарными метастазами печени.

Третьей задачей была оценка возможностей применения радиогеномики в диагностике мутаций генов при внутриспеченочной холангиокарциноме. Для этого в исследование включили 22 пациента, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование блоков гистологического материала ВПХК. Мутационный статус опухоли согласно проведенному молекулярно-генетическому анализу представлен следующим образом: мутация генов KRAS- 27% (n=6), IDH1/2 – 22% (n=5), MET 22% (n=5), BRAF – 31% (n=7) (Рисунок 1). Всем пациентам выполнено КТ-исследование органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и морфологически верифицированными новообразованиями печени.

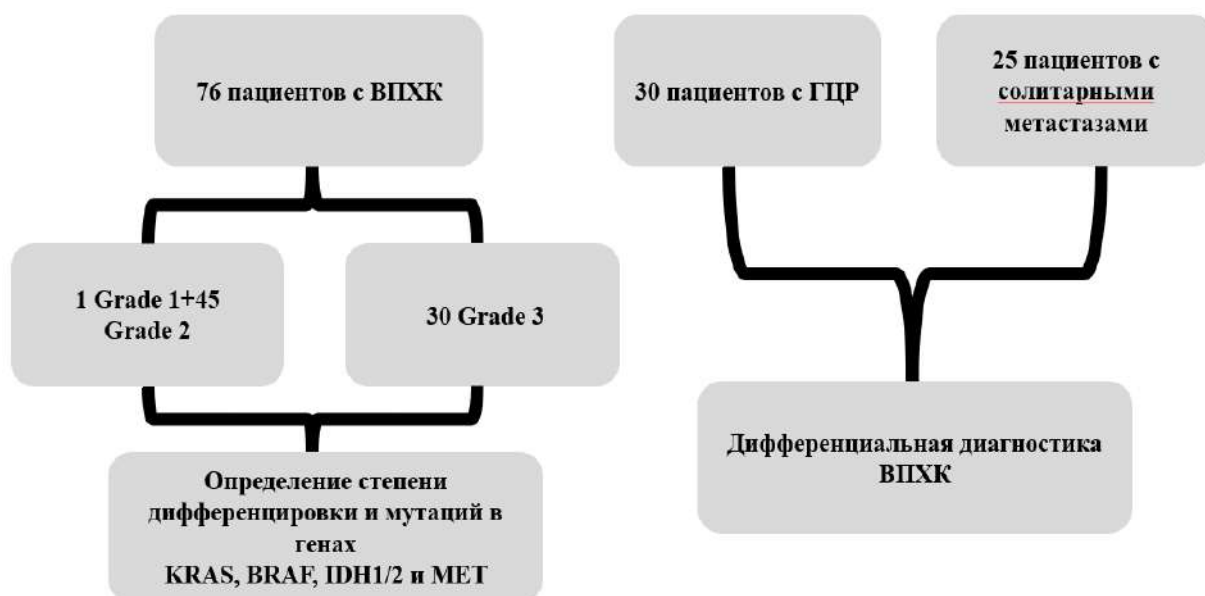


Рисунок 1 – Пациенты, включенные в исследование

Критериями включения в исследование были:

- Наличие ВПХК любых размеров с последующей хирургической резекцией печени в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и МКНЦ им. А.С. Логинова и наличием данных патоморфологического исследования с указанием степени гистологической дифференцировки ВПХК согласно классификации ВОЗ, а также наличием молекулярно-генетического исследования для определения мутаций в генах KRAS, BRAF, IDH1/2, MET.

- Наличие ГЦР и гиповаскулярных солитарных метастазов колоректального рака с данными патоморфологического исследования (биопсии и/или материалов хирургической резекции образования). Гиповаскулярным считалось образование, накапливающее контрастный препарат в артериальную и портальную фазы исследования менее интенсивнее, чем окружающая паренхима печени по данным визуальной оценки КТ-изображений.

- Наличие данных предоперационного КТ-исследования органов брюшной полости с внутривенным контрастированием во все 4 фазы (нативную, артериальную, венозную, отсроченную), выполненного в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, МКНЦ им. А.С. Логинова, а также в других учреждениях, удовлетворительного качества, позволяющего четко визуализировать границы новообразования.

Критериями исключения были:

- Отсутствие одной из четырех фаз динамического контрастирования.
- Наличие в анамнезе предшествующего локорегионального лечения до выполнения КТ-исследования.
- Неудовлетворительное качество исследования, которое не позволяло четко визуализировать границы образования, хотя бы в одну из фаз контрастирования.

На первом этапе исследования DICOM-данные КТ-изображений были выгружены на внешний SSD-накопитель.

На втором этапе исследования была выполнена оценка КТ-изображений и определение КТ-признаков, характерных для ВПХК, ГЦР и солитарных

метастазов колоректального рака: размер опухоли, контуры образования, наличие гиперденсивного ободка при контрастном усилении, заполнение образования к венозной фазе контрастирования, дилатация внутрипеченочных желчных протоков, очаги отсева, сегментарная гипертрофия/атрофия паренхимы печени.

На третьем этапе исследования была выполнена 3D сегментация и текстурный анализ очагов без применения предварительной обработки изображений с помощью специализированного программного обеспечения <https://www.slicer.org/> 3D Slicer.

На четвертом этапе мы оценили, какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей-предикторов степени дифференцировки при сегментации очагов зоны интереса. Для этого использовалось несколько режимов обработки изображения:

- с приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 (RES);
- с ограничением по плотности от 0 до 300 HU в области интереса и приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм^3 (0-300 HU + RES);
- с применением wavelet-фильтров для обработки изображений с целью снижения уровня шума.

Было создано две модели: первая модель была основана на традиционных КТ-признаках, вторая модель на текстурных и клинических показателях (пол, возраст, размер образования (см), наличие желтухи или холангита, внутрипеченочных очагов отсева холангиокарциномы, вида резекции печени, а также положительного онкомаркера Ca 19-9 по результатам анализа крови).

На пятом этапе для решения первой задачи сравнивались текстурные показатели и КТ-признаки между группой пациентов с низкодифференцированным ВПХК и группой с умеренно- и высокодифференцированным ВПХК. Для решения второй задачи сравнивались текстурные показатели и КТ-признаки между ВПХК, ГЦР и гиповаскулярными метастазами колоректального рака. Для решения третьей задачи была создана

модель на основе традиционных КТ-признаков, для определения вероятности наличия мутаций, характерных для ВПХК (Рисунок 2).

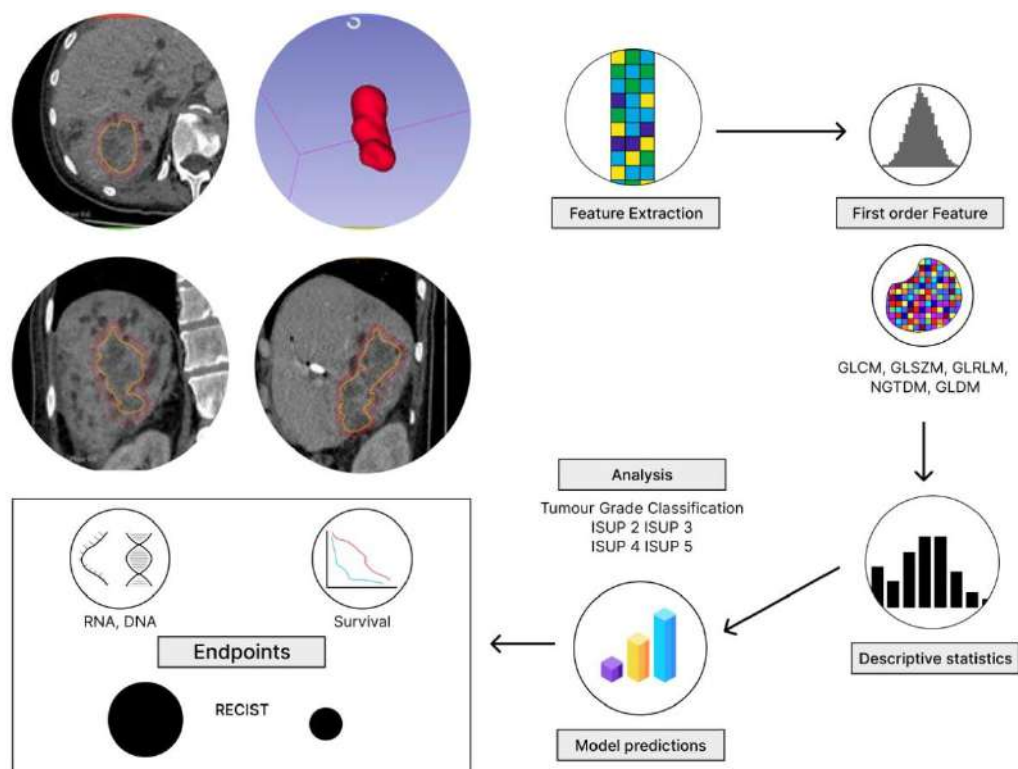


Рисунок 2 – Схема, демонстрирующая процесс получения и анализа радиогеномных данных

Примечание: Feature Extraction – извлечение признаков; First order feature – функция первого порядка; GLCM – матрица совпадений уровня серого, GLSZM – матрица распределения уровней серого по зонам объекта; GLRLM – матрица распределения уровней серого по длине; NGTDM – матрица разницы уровня серого в окрестностях; GLDM – матрица зависимости уровня серого в окрестностях; Descriptive statistics – описательная статистика; Analysis Tumour Grade Classification – анализ степени злокачественности опухоли; Model prediction – модели предсказания; Endpoints – конечные точки; RNA, DNA – РНК, ДНК; Survival – выживаемость; RECIST – критерии ответа солидных опухолей.

Для оценки дискриминативной способности текстурных показателей в отношении типов новообразований использовались тест Манна-Уитни и AUC с соответствующим точным 95% доверительным интервалом. При проведении анализа главных компонент для получения первой главной компоненты использовались переменные после стандартизации. Отбор предикторов в многофакторную модель осуществлялся с использованием L1 (LASSO) регуляризации. Отобранные предикторы включались в мультиномиальные лог-линейные модели. Для определения оптимального L2-штрафа для коэффициентов модели использовалась 10-блочная кросс-валидация и AUC

Хэнда-Тилла (AUC для мультиномиальных моделей) в качестве целевой метрики.

На шестом этапе выявили спектр и частоту мутаций в генах KRAS, BRAF, IDH1/2, MET при ВПХК, сопоставили с КТ-признаками ВПХК, а также результатами текстурного анализа и на основании полученных показателей разработали диагностические модели для оценки перспектив таргетной терапии.

Была сформирована единая база данных, сочетающая в себе текстурные показатели, КТ-признаки образований, данные морфологической верификации. Была произведена статистическая обработка базы данных пациентов. Результаты научной работы опубликованы в научных журналах, соответствующих критериям ВАК и Scopus.

Положения, выносимые на защиту

1. Приведение изображения к изотропному вокселю 1 мм³ и применение ограничения по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса позволяет вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ВПХК.
2. Применение текстурных показателей, полученных в венозную фазу контрастирования, позволяет на предоперационном этапе прогнозировать низкую степень дифференцировки ВПХК.
3. Применение диагностической модели на основе КТ-признаков образований и текстурных показателей позволяет дифференцировать ВПХК с ГЦР и одиночными метастазами.
4. Диагностическая модель на основе текстурных показателей может применяться для неинвазивного прогнозирования наличия мутаций, характерных для ВПХК.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенный алгоритм получения текстурных показателей образований печени и разработанные диагностические модели для определения наличия мутаций у пациентов с ВПХК, а также для предоперационного прогнозирования низкой степени дифференцировки ВПХК и дифференциальной диагностики

ВПХК с другими образованиями печени 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 и отделении лучевой диагностики ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова» ДЗМ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных определяется репрезентативным объёмом выборки, использованием современных методов лучевой диагностики и статистической обработки данных.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных конгрессах: на всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2024 г. Москва; на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2024 г. Москва; на всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 2024, 2025 гг., Москва; на всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 2024 г., Москва; на всероссийской конференции «Искусственный интеллект и Радиомика: от диагностики к лечению» 2024 г., Москва; на Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), г. Вена, Австрия в 2025 г.

Диссертационная работа апробирована на заседании Государственной экзаменационной комиссии в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №2А-25/та от 20.05.2025 г.)

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в составлении базы данных пациентов, сегментации выявленных образований печени, составления базы данных текстурных показателей, данных морфологического исследования, аналитической и статистической обработке полученных данных. Автор проанализировал 100 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), направлению «Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики», а также области исследования возможности применения текстурного анализа компьютерных томограмм органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике образований печени.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ в центральной печати. Из них 3 статьи – в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК. Также был запатентован калькулятор для дифференциальной диагностики, предикции степени дифференцировки и определения мутаций внутрипеченочной холангиокарциномы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 16 отечественных и 84 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 26 рисунками и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений в определении степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы

Была предпринята попытка разработки многофакторной модели прогнозирования вероятности низкодифференцированной ВПХК (Grade 3) с

использованием традиционных КТ-признаков. Была построена ROC-кривая с целью расчета площади под этой кривой (AUC), точности, специфичности и чувствительности многофакторной модели прогнозирования вероятности низкодифференцированной ВПХК (Grade 3) с использованием традиционных КТ-признаков. Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния на прогнозирование вероятности ВПХК низкой степени дифференцировки какого-либо отдельного признака полученная модель прогнозирования характеризовалась AUC равным 0,69 [95% ДИ: 0,56; 0,82].

Мы создали комбинированную модель для предсказания степени дифференцировки ВПХК с использованием клинических признаков и текстурных показателей венозной фазы. С этой целью мы извлекали текстурные признаки второго порядка из КТ-изображений с дальнейшим получением признаков более высокого порядка (с использованием wavelet-фильтров), преобразованных путем применения фильтров высоких (H) или низких (L) частот разложения. Полученная комбинированная модель характеризовалась значением псевдо- R^2 Найджелкерке равным 0,7, а значит, охватывала 70% дисперсии изучаемых предикторов, и AUC равным 0,97, что указывает на очень хорошее качество модели. При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности степени дифференцировки Grade 3 точки на 52% модель характеризовалась 71,1% точностью, 84,7 чувствительностью и 87,5% специфичностью (Рисунок 3).

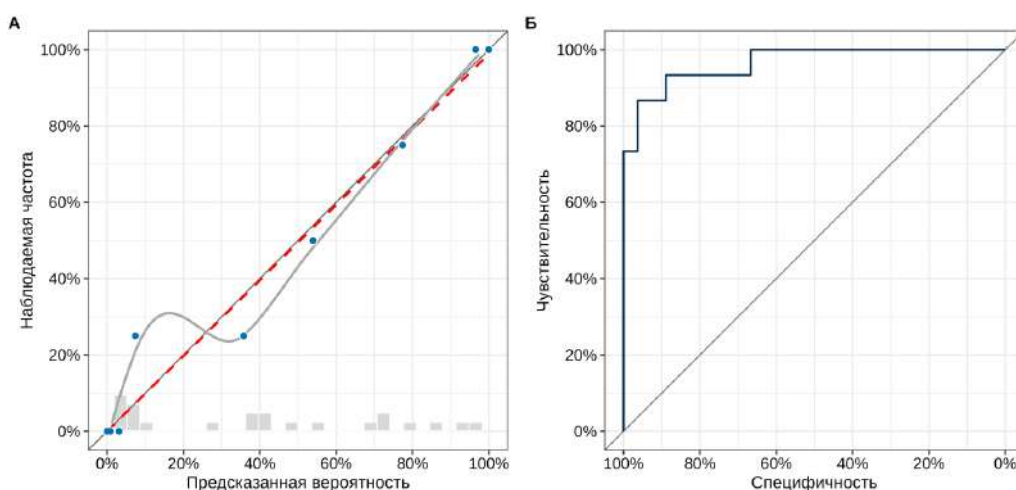


Рисунок 3 – Результаты ROC-анализа оценок вероятности Grade 3, полученные на основе моделей с применением текстурных и клинических показателей

Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений в дифференциальной диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы

Основная цель первого этапа была в построении высокочувствительной и высокоспецифичной модели для предсказания типа опухоли. С использованием традиционных КТ-признаков были построены ROC-кривые для трех ситуаций: способность модели дифференцировать ГЦР и ВПХК, МТС и ВПХК, ВПХК и остальные типы опухолей (ГЦР и МТС) (Рисунок 4).

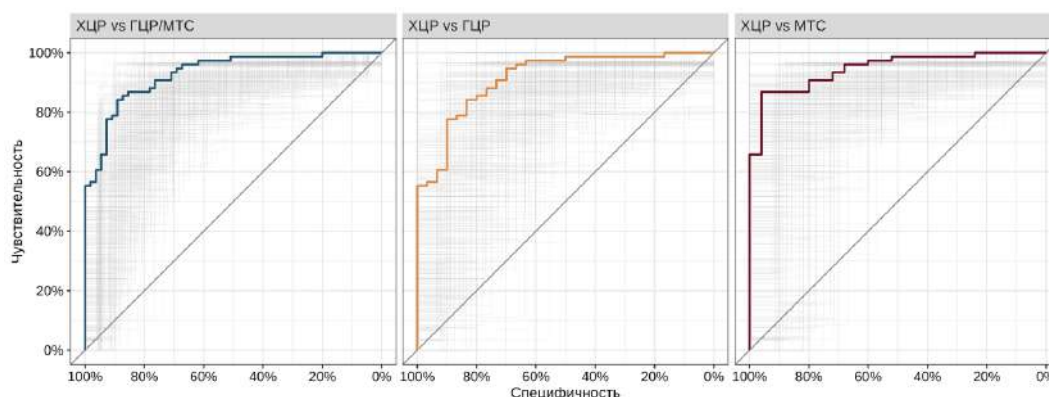


Рисунок 4 – ROC-кривые для предсказаний моделей по дифференцировке ВПХК, ГЦР и МТС с использованием традиционных КТ-признаков. Серым цветом выделены бутстрэп-оценки

В отношении модели для дифференциальной диагностики ВПХК с остальными типами опухолей (ГЦР и МТС) значение AUC составило 0,93, точность – 84,7%, чувствительность – 89,5%, специфичность – 78,2%.

Модель для дифференциальной диагностики ВПХК и ГЦР показала значение AUC, равное 0,92, точность – 85,8%, чувствительность – 89,5%, специфичность – 76,7%.

Для модели по дифференциальной диагностике ВПХК и МТС значение AUC составило 0,95, точность – 87,1%, чувствительность – 93,2%, специфичность – 71,4%. Таким образом, все полученные модели демонстрировали высокое качество предсказания типа опухоли.

На втором этапе при проведении текстурного анализа был сделан вывод, что модель, включающая 12 текстурных показателей венозной фазы контрастирования (таблица 1), отобранных методом L1-регуляризации, продемонстрировала самые высокие AUC, точность и коэффициент корреляции

Мэтьюса как в отношении дискриминации ВПХК и ГЦР, так и в отношении дифференцировки ВПХК и МТС, в том числе по сравнению с моделью, полученной путем отбора предикторов методом главных компонент. Ее точность оказалась равна 0,8, коэффициент корреляции Мэтьюса составил 0,64, а AUC Хэнда-Тилла – 0,94.

Таблица 1. Коэффициенты многофакторной мультиномиальной модели для диагностики типа опухоли с использованием текстурных показателей в венозную фазу контрастирования

Тип опухоли	Предиктор	β	SE	p
ГЦР	Свободный член / Intercept	-13	0,00016	–
	SurfaceVolumeRatio	-17	0,000021	<0,001
	DifferenceVariance	-4,7	0,00011	<0,001
	InverseVariance	51	0,000081	<0,001
	LeastAxisLength	0,054	0,0097	<0,001
	Correlation	-12	0,000064	<0,001
	JointAverage	0,0072	0,00086	<0,001
	SumAverage	0,014	0,0017	<0,001
	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	-87	0,0000038	<0,001
	Flatness	-2,4	0,00012	<0,001
	InterquartileRange	0,050	0,0057	<0,001
	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	0,000036	0,000022	0,095
	SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	-0,000029	0,0066	0,996
ВПХК	Свободный член / Intercept	-23	0,00029	–
	SurfaceVolumeRatio	-9,4	0,00011	<0,001
	DifferenceVariance	0,51	0,000073	<0,001
	InverseVariance	63	0,00014	<0,001
	LeastAxisLength	0,020	0,0036	<0,001
	Correlation	0,48	0,00013	<0,001
	JointAverage	0,0074	0,0017	<0,001
	SumAverage	0,015	0,0034	<0,001
	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	-32	0,000014	<0,001
	Flatness	-6,5	0,00015	<0,001
	InterquartileRange	0,0050	0,011	0,661
	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	0,000046	0,000021	0,027
	SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	-0,014	0,0044	0,001

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка регрессии, p – уровень статистической значимости

На Рисунке 5 изображены ROC-кривые для изучаемой модели. При дискриминации ВПХК и других типов опухолей (ГЦР и МТС) значение AUC составило 0,9, точность – 79,8%, чувствительность – 85,5%, специфичность – 71,7%. При дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР значение AUC составило 0,89, точность – 81,1%, чувствительность – 85,5%, специфичность – 70%. При дискриминации ВПХК и МТС значение AUC составило 0,92, точность – 82,8%, чувствительность – 85,5%, специфичность – 73,9%. Таким образом, изучаемая модель имела высокие качественные характеристики.

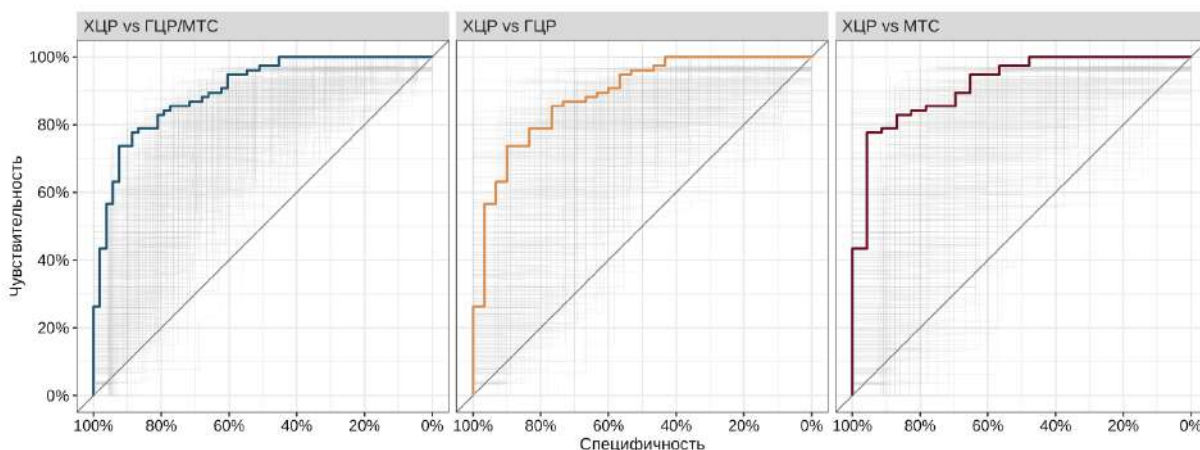


Рисунок 5 – ROC-кривые для модели предсказаний типа опухоли с использованием текстурных показателей в венозную фазу контрастирования. Серым цветом выделены бутстрэп-оценки

Оценка возможностей применения радиогеномики в диагностике мутаций генов при внутripеченочной холангиокарциноме

При создании многофакторной модели вероятности наличия мутаций в зависимости от нахождения того или иного КТ-признака значение AUC составило 0,74, что характеризовало ее как модель со средними прогностическими способностями. Модель характеризовалась 73,7% точностью, 10,5% чувствительностью и 94,7% специфичностью.

Наиболее чувствительной была признана модель прогнозирования наличия мутаций с включением 11 показателей артериальной фазы при сегментации изображений перитуморальной области без преобразований. Она была подвергнута дальнейшему математическому анализу для определения ее

качественных характеристик. В Таблице 2 представлена многофакторная модель для предсказания вероятности наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET с использованием отобранных 11 текстурных предикторов. На Рисунке 6 отражены графические характеристики модели прогнозирования наличия мутаций с использованием текстурных показателей артериальной фазы контрастирования перитуморальной области. Полученная модель имела значение псевдо- R^2 Найджелкерке равным 0,52 и AUC равным 0,92. Полученная модель характеризовалась 89,6% точностью, 93,3% чувствительностью и 88,5% специфичностью.

Таблица 2. Коэффициенты в полученной модели прогнозирования вероятности наличия мутации KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET в модели, включающей текстурные показатели артериальной фазы контрастирования перитуморальной области

Предиктор	β	SE	p	VIF
Свободный член / Intercept	1,7	13	0,892	–
Flatness	1,5	2,9	0,606	1,16
SurfaceArea	-0,00004	0,00003	0,173	2,77
SurfaceVolumeRatio	-0,3	5,1	0,953	1,53
Kurtosis	-0,021	0,033	0,517	2,09
Median	0,014	0,066	0,827	5
RootMeanSquared	0,033	0,050	0,508	5,08
InverseVariance	-6,6	23	0,771	1,52
MCC	-0,76	4,0	0,848	1,59
LongRunLowGrayLevelEmphasis	-30	14	0,029	2,31
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	-0,000000004	0,0000000048	0,407	1,6
Busyness	0,015	0,012	0,207	2,73

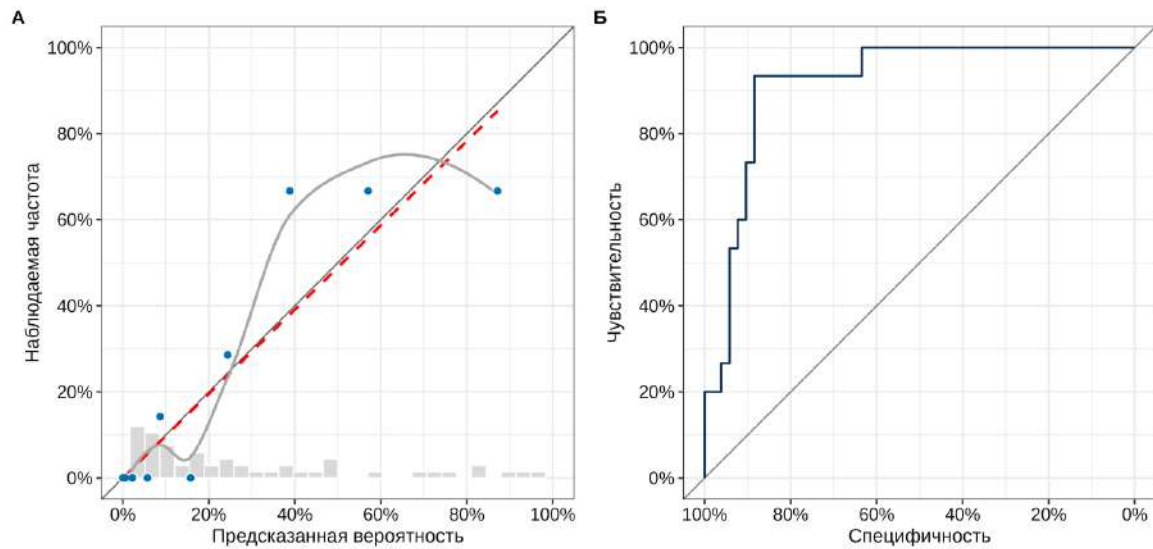


Рисунок 6 – Калибровочная кривая (А) и ROC-кривая (Б) для предсказаний наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET, полученных с использованием модели, включающей текстурные показатели артериальной фазы контрастирования перитуморальной зоны.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны две диагностические модели для определения степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы: на основе традиционных КТ-признаков ($AUC=0,56$) и комбинированная (клинические+текстурные показатели $AUC=0,97$). Комбинированная модель характеризовалась высокими 71,1% [95% ДИ: 59,5; 80,9] точностью, 84,7 % [95% ДИ: 24,5; 62,8] чувствительностью и 87,5% [95% ДИ: 74,8; 95,3] специфичностью, превосходя стандартный подход. Полученные результаты обосновывают внедрение текстурного анализа в диагностику внутрипеченочной холангиокарциномы.

2. Разработаны две диагностические модели для дифференциальной диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы с гепатоцеллюлярной карциномой и внутрипеченочными метастазами колоректального рака. В отношении модели, основанной на КТ-признаках, значение AUC составило 0,93 [95% ДИ: 0,89; 0,97], точность – 84,7% [95% ДИ: 77,4; 90,4], чувствительность – 89,5% [95% ДИ: 80,3; 95,3], специфичность – 78,2% [95% ДИ: 65; 88,2]. Вторая диагностическая модель, основанная на текстурных показателях, продемонстрировала высокий $AUC=0,94$, точность составила 79,8%, чувствительность – 85,5, специфичность – 71,7%. Статистически значимых различий между моделями не выявлено, что обосновывает применение многоступенчатого подхода для неинвазивной дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

3. Разработаны две диагностические модели вероятности наличия мутаций у пациентов с ВПХК. Модель, основанная на традиционных КТ-признаках, не показала значимых предикторов ($p>0,05$). Диагностическая модель с включением текстурных показателей оказалась наиболее чувствительной ($AUC=0,92$), характеризовалась 89,6% точностью, 93,3% чувствительностью и 88,5% специфичностью. Полученные результаты демонстрируют потенциал радиомического анализа для неинвазивного определения мутационного статуса ВПХК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При текстурном анализе гиперваскулярных образований печени на КТ-изображениях, выполненных с различными параметрами сканирования, перед расчетом текстурных признаков следует задавать фиксированный размер вокселя 1 мм^3 и использовать ограничение по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU.

2. Для получения текстурных показателей более высокого порядка целесообразно использовать wavelet-фильтрацию изображений.

3. Для неинвазивного предоперационного прогнозирования степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы следует использовать комбинированную модель, состоящую из клинических признаков и текстурных показателей венозной фазы, полученных после wavelet-HNL преобразования изображения опухоли.

4. Для дифференциальной диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы с гепатоцеллюлярной карциномой и внутрипеченочными метастазами колоректального рака предпочтительно использовать модель на основе традиционных КТ-признаков, таких как размер опухоли, контуры образования, наличие гиперденсивного ободка при контрастном усилении, заполнение образования к венозной фазе контрастирования, дилатация протоков, очаги отсева, сегментарная гипертрофия/атрофия паренхимы печени, а также выполнить сегментацию образования в венозную фазу и вычислить текстурные показатели SurfaceVolumeRatio, DifferenceVariance, InverseVariance, LeastAxisLength, JointAverage, SumAverage, SmallAreaLowGrayLevelEmphasis (SALGLE), Flatness, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis (LALGLE), SmallAreaHighGrayLevelEmphasis (SAHGLE).

5. Для определения наличия мутаций генов у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой следует выполнить сегментацию перитуморальной области в артериальную фазу и вычислить текстурные показатели Flatness, SurfaceVolumeRatio, Kurtosis, Median, RootMeanSquared,

InverseVariance, LongRunLowGrayLevelEmphasis (LRLGLE), LargeAreaHighGrayLevelEmphasis (LAHGLE), Busyness.

6. Для упрощения расчетов при прогнозировании степени гистологической дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы, определения наличия мутаций генов KRAS, BRAF, IDH1/2, MET у пациентов с наличием внутрипеченочной холангиокарциномы и а также для дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярной карциномой и внутрипеченочными метастазами колоректального рака целесообразно использовать онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-icc-radiomic-based-model.shinyapps.io/model/>.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка диагностической точности прогнозирования низкодифференцированной холангиокарциномы / А.Д. Смирнова, Г.Г. Кармазановский, М.Г. Ефанов [и др.]. – Текст непосредственный // Диагностическая и интервенционная радиология. – №18 (2 Приложение №1). – 122-128.
2. Радиомика и радиогеномика холангиокарциноме / А.Д. Смирнова, Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев [и др.]. – Текст непосредственный // Research'n Practical Medicine Journal – 2024 – Т. 11 – №. 1 – С. 54-69.
3. Диагностические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой после хирургического лечения / Е.В. Кондратьев, А.Д. Смирнова, Г.Г. [и др.]. – Текст непосредственный // Research'n Practical Medicine Journal. – 2024 – Т. 11 – №. 3 – С. 65-75.
4. Смирнова, А.Д. Роль компьютерной томографии в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы: предикторы рецидива образования после хирургического лечения / А.Д. Смирнова, Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев. – Текст непосредственный // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2024. – Т18. – №S1.1. – С. 63.
5. Smirnova A. Predictors of intrahepatic cholangiocarcinoma recurrence after surgical treatment Authorblock / A. Smirnova, E. V. Kondratyev // ECR. Vienna (Austria). February 26 – March 2, 2025. Electronic poster. <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2025/C-11697>. DOI: 10.26044/ecr2025/C-11697
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025614078 / Смирнова А.Д., Ревিশвили А.Ш., Кондратьев Е.В., Степанова Ю.А., Нуднов Н.В., Груздев И.С. ; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). - [Электронный ресурс]. – Режим

доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_80412262_75152718.PDF,
свободный. – Загл. с экрана. (Дата обращения 23.07.2025).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП – альфа-фетопротеин;
 ВИ – взвешенные изображения;
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
 ВПХК – внутривенная холангиокарцинома;
 ГЦР – гепатоцеллюлярный рак;
 ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение;
 ДИ – доверительный интервал;
 ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
 КВ – контрастное вещество;
 КТ – компьютерная томография;
 МРТ – магнитно-резонансная томография;
 МТС – метастаз;
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;
 УЗИ – ультразвуковое исследование;
 ХКЦ – холангиокарцинома;
 ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография;
 ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;
 3D – трехмерная (сегментация);
 AUC (area under curve) – площадь под кривой;
 HU (Hounsfield units) – единицы Хаунсфилда;
 LANGLE – текстурный признак LargeAreaHighGrayLevelEmphasis;
 LALGLE – текстурный признак LargeAreaLowGrayLevelEmphasis;
 LRLGLE – текстурный признак LongRunLowGrayLevelEmphasis;
 SANGLE – текстурный признак SmallAreaHighGrayLevelEmphasis;
 SALGLE – текстурный признак SmallAreaLowGrayLevelEmphasis.