

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

На правах рукописи

СМИРНОВА АЛЕКСАНДРА ДМИТРИЕВНА

**РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО
ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА**

3.1.25 Лучевая диагностика (Медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Нуднов Николай Васильевич

Москва - 2025 г.

Памяти моего учителя,
доктора медицинских наук, профессора, академика РАН
Кармазановского Григория Григорьевича

Нашу диссертацию мы посвящаем памяти моего учителя, Кармазановского Григория Григорьевича.

Я пришла к Григорию Григорьевичу, когда уже перестала верить в себя и свои силы. Он нашел для меня слова поддержки, время и дал надежду на осуществление моей заветной мечты. Мы начали плодотворно работать над темой моей диссертации в 2023 году. Григорий Григорьевич возродил во мне интерес к науке и благодаря ему я совершила квантовый скачок к достижению своей цели. Я всегда буду помнить моего наставника и благодарить судьбу за то, что свела меня с таким человеком.

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Классификация холангиокарциномы	14
1.2. Клиническая картина внутрипеченочной холангиокарциномы.....	15
1.3. Инструментальная диагностика внутрипеченочной холангиокарциномы	15
1.4. Современные подходы к лечению внутрипеченочной холангиокарциномы ..	17
1.5. Роль ультразвукового исследования в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы	19
1.6. Роль компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы	20
1.7. Радиомика (текстурный анализ)	24
1.8. Текстурный анализ в определении степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы.....	25
1.9. Текстурный анализ в дифференциальной диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы	27
1.10. Радиогеномика.....	30
1.11. Заключение	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Общая характеристика пациентов.....	34
2.2. Дизайн исследования	36
2.3. Методика выполнения КТ-исследования	39
2.4. Текстурный анализ КТ-изображений.....	41
2.5. Алгоритм проведения текстурного анализа при помощи программы 3d Slicer	44

ГЛАВА 3. РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений в определении степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы.....	49
3.1.1. Обсуждение результатов прогнозирования степени злокачественности внутрипеченочной холангиокарциномы.....	71
3.2. Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений в дифференциальной диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы	74
3.2.1 Дифференциальная диагностика внутрипеченочной холангиокарциномы, гепатоцеллюлярного рака и внутрипеченочных метастазов колоректального рака	87
3.3. Радиогеномика внутрипеченочной холангиокарциномы	89
3.3.1 Результаты радиогеномики внутрипеченочной холангиокарциномы.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

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 [1, 9, 12, 16].

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 [6, 34].

Помимо верной постановки диагноза также важна правильная оценка прогноза заболевания пациента. ВПХК низкой степени дифференцировки ассоциирована с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [9, 16]. Предоперационная оценка степени дифференцировки ВПХК предоставляет ценную информацию о прогнозе заболевания пациента и позволяет, при необходимости, скорректировать тактику его ведения [2, 3].

Ранее в литературе уже были описаны результаты предоперационного определения степени дифференцировки ВПХК на основании оценки контрастирования образования в артериальную и венозную фазы на КТ-изображениях. Однако данные работы не выявили статистически значимых признаков для определения той или иной степени дифференцировки [2, 4, 56, 59,

63]. Требуется разработка новых подходов к дифференциальной диагностике ВПХК с другими очаговыми образованиями печени в сложных диагностических случаях. Кроме того, перспективной задачей является возможность неинвазивной предоперационной оценки степени дифференцировки ВПХК. Одним из решений данной проблемы может стать применение текстурного анализа КТ-изображений.

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 [2, 14, 84].

На сегодняшний день использование текстурного анализа в клинической практике лимитировано отсутствием стандартизованных алгоритмов его выполнения, что является причиной низкой воспроизводимости полученных результатов [2, 8, 11, 14].

Положительные результаты опубликованных ранее работ, нацеленных на определение степени дифференцировки и дифференциальную диагностику ВПХК, могли быть связаны с использованием одного и того же КТ-томографа для проведения текстурного анализа диагностических изображений. Но в реальной практике пациенту чаще выполняются исследования на различных аппаратах, с разными параметрами получения изображений, которые влияют на воспроизводимость полученных текстурных признаков [69, 93].

В исследованиях, где параметры сканирования различались, применялись методы предварительной обработки и фильтрации изображений, что позволяло выявить дополнительные текстурные признаки-предикторы.

В настоящее время нет единого алгоритма предварительной обработки КТ-изображений для последующего текстурного анализа очагов ВПХК. До сих пор нет единого мнения о том, какая из фаз контрастного усиления более информативная для выполнения текстурного анализа ВПХК [51, 81]. Таким образом, применение текстурного анализа в определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ВПХК является задачей на перспективу. Однако решение данной проблемы требует сформулировать обоснованную методику выполнения текстурного анализа.

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 [74, 76, 78, 84].

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 [12, 79, 86]. Для подтверждения потенциала радиогеномики, определения соответствующих биомаркеров визуализации и определения того, какие радиогеномные ассоциации могут быть значимо внедрены в рутинную клиническую практику, требуются более крупные проспективные исследования и стандартизация [21, 33, 82].

Все вышеперечисленные проблемы стали причиной проведения данной научной работы. Её целью было изучить возможности текстурного анализа, а также радиогеномики у пациентов с наличием ВПХК.

Цель исследования

Изучить и оценить 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 внутрипеченочной холангиокарциномы с гепатоцеллюлярной карциномой и внутрипеченочными 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 неизнвазивного 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 внутрипеченочной 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 на основании 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 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 № 009-2023 от 10 ноября 2023 года). На основании критериев включения и исключения для участия в исследовании отобрали 131 пациента, с выполненными КТ-исследованиями органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и морфологически верифицированными новообразованиями печени. С помощью специализированного программного обеспечения <https://www.slicer.org/> 3D Slicer вручную была выполнена сегментация образований печени, рассчитаны текстурные показатели для каждого образования.

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, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 16 отечественных и 84 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 26 рисунками и 18 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Холангиокарцинома (ХКЦ) объединяет злокачественные образования из эпителия внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков [9]. Среди всех ХКЦ опухоли внутрипеченочных желчных протоков составляют примерно 10%, а внепеченочных протоков – 90% [6]. При этом внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) является второй по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований печени после гепатоцеллюлярной карциномы. ВПХК представляет собой злокачественное новообразование, исходящее из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, составляет 5–30 % от опухолей печени и менее 2 % от всех злокачественных заболеваний. В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости именно данной формы холангиокарцином [6, 9, 10]. В отличие от других форм внутрипеченочная холангиокарцинома отличается бессимптомным течением, и это обуславливает позднее обращение пациентов. Резектабельными являются только около 20% опухолей на момент выявления [1, 10]. Кроме того, неудовлетворительными являются отдаленные результаты хирургического лечения. Опубликованы исследования о 5-летней общей выживаемости до 40% в случае резекции печени без удаления регионарных лимфатических узлов [10, 16].

1.1. Классификация холангиокарциномы

Согласно положениям 8-го издания TNM, все ХКЦ подразделяют на 3 группы в зависимости от локализации первичной опухоли:

- опухоли внутрипеченочных желчных протоков,
- опухоли внепеченочных желчных протоков в области ворот печени (perihilar, проксимальных),
- опухоли внепеченочных дистальных желчных протоков.

Выделяют три макроскопически различных типа ХЦР согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019):

1. склерозирующий (скиррозный) – чаще развивается во внепеченочных

желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью;

2. нодулярный – чаще развивается при внутripеченочной локализации, характеризуется высокими инвазирующими свойствами и низкой резектабельностью;

3. папиллярный – характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью.

1.2. Клиническая картина внутripеченочной холангиокарциномы

Ранние симптомы ВПХК крайне неспецифичны: дискомфорт, тяжесть в правом подреберье или эпигастрии, снижение аппетита. Иногда проявления можно выявить при изменении биохимических анализов крови (повышение активности трансаминаз или показателей холестаза), а также увеличения уровня опухолевых маркеров в группе повышенного риска (желчекаменная болезнь, полипы желчного пузыря, первичный склерозирующий холангит, паразитарная инвазия), что, впрочем, также не является специфичным. Более значимые симптомы (боли в верхнем отделе живота, тошнота, рвота, потеря аппетита или даже отвращение к пище, снижение веса, желтуха, зуд, лихорадка, увеличение размеров печени и желчного пузыря, появление асцита) являются признаками поздних стадий заболевания [1, 16].

Холангиокарцинома внепеченочных желчных протоков, напротив, часто манифестирует механической желтухой при обструкции общего печеночного/общего желчного протоков или в связи с двухсторонним блоком правого и левого долевого протоков. До полной обструкции с развернутой картиной механической желтухи могут быть неспецифические жалобы на тяжесть в подреберье, лихорадка, озноб, в последующем – кожный зуд, посветление кала, потемнение мочи. На доклиническом или субклиническом уровне возможны отклонения в биохимическом анализе крови (маркеры цитолиза, холестаза) [9].

1.3. Инструментальная диагностика внутripеченочной холангиокарциномы

Инструментальная диагностика ВПХК имеет решающее значение для определения тактики хирургического лечения. Первичный диагностический поиск начинается с ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ не имеет специфических признаков: очаги гиперэхогенны - в 75% случаев, изоэхогенны - в 10%, гипоехогенны с неровными контурами - в 15%. Характерным признаком ВПХК на УЗИ является расширение желчных протоков проксимальнее опухоли [3]. Одним из ведущих методов диагностики ВПХК является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием, позволяющая с большой достоверностью верифицировать образования в печени. Тем не менее, существует ряд ограничений при МСКТ, ассоциированных с дифференциальной диагностикой с другими очаговыми поражениями печени [6, 43]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с применением гепатоспецифичных контрастных препаратов (гадоксетовая кислота) является наиболее информативным методом диагностики. Диффузное гетерогенное контрастирование с периферическим усилением в артериальную фазу – классический признак опухоли. Использование МРТ изображений с контрастированием позволяет проводить дифференциальную диагностику ГЦР и ВПХК [58]. МР-холангиопанкреатография также обладает диагностической ценностью более 93% и рекомендована для оценки уровня и степени блока желчных протоков [7]. Информативность ПЭТ ограничена у пациентов с внутripеченочной холангиокарциномой, данный метод не применяется в рутинной диагностике. Хотя ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F—ФДГ) имеет достаточно высокую чувствительность в выявлении масс-формирующих форм ВПХК, ее возможности ограничены в диагностике инфильтративных форм [43]. Такие инвазивные методы диагностики как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) не имеют решающего значения для первичной диагностики внутripеченочной холангиокарциномы, хотя позволяют в большинстве случаев получить четкую визуализацию желчных протоков, оценить протяженность и степень их поражения. Кроме того, они позволяют получить материал для морфологического подтверждения диагноза [1, 9]. Диагностическая

ценность этих методов при ВПХК значительно ниже, чем при ХЦР внепеченочных желчных протоков. Кроме того, применение этих методов связано с риском развития осложнений, таких как острый панкреатит, кровотечение [6].

1.4. Современные подходы к лечению внутрипеченочной холангиокарциномы

Единственным эффективным методом терапии, позволяющим добиться длительной ремиссии ВПХК, является хирургическое лечение. Как упоминалось ранее, отсутствие специфических клинических проявлений ВПХК приводит к тому, что заболевание выявляется на стадии распространенных опухолевых процессов, что обуславливает неудовлетворительные результаты лечения [9]. Средний размер опухоли у подавляющего большинства впервые выявленных пациентов составляет более 6 см, что уменьшает вероятность выполнения радикальной операции [1, 9, 16]. При внутрипеченочной холангиокарциноме операцией выбора является резекция печени с достижением гистологически «чистых» краев, что ассоциировано с прогнозом лучшей выживаемости [1]. Одним из наиболее важных факторов, определяющих предполагаемый объем операции, является предоперационная инструментальная диагностика. При этом важно оценить отношение опухоли к магистральным сосудам, что позволяет спрогнозировать технические трудности и возможную кровопотерю. Выбор объема и варианта резекции печени в первую очередь зависит от размера первичной опухоли, наличия внутриорганных отсеков и их локализации [7]. Для оценки резектабельности внутрипеченочной холангиокарциномы должны быть оценены следующие факторы, наличие которых является противопоказанием к резекции печени: (1) распространение опухолевого процесса на правую и левую долю (билобарное поражение) или атрофия одной доли печени с контралатеральным поражением внутрипеченочных желчных протоков; (2) выявление метастазов в лимфатических узлах при масс-формирующем типе холангиокарциномы; (3) сосудистая инвазия: вовлечение общей печеночной артерии или воротной вены; (4) наличие внутрипеченочных метастазов в другой доле,

наличие отдаленных внепеченочных метастазов; и (5) нарушение функциональных резервов печени [15].

Важным моментом при хирургическом лечении ВПХК является билиарная декомпрессия в предоперационном периоде. Билиарная гипертензия при ВПХК в отличие от воротной холангиокарциномы (опухоль Клацкина) встречается значительно реже и ее возникновение прямо или косвенно указывает о длительном существовании процесса (большие размеры опухоли) [1, 15]. Выявлено, что у примерно 15% пациентов внутрипеченочная холангиокарцинома может вызывать билиарную обструкцию с механической желтухой. В таких случаях существует необходимость в выполнении билиарной декомпрессии на предоперационном этапе [7]. Дренирование желчных протоков показано при уровне общего билирубина свыше 150 ммоль/л. Билиарное дренирование может быть выполнено в предоперационном периоде с целью улучшения функции печени, а также как паллиативное вмешательство. К тому же дренирование желчных протоков может улучшать регенерацию паренхимы печени и снизить риск печеночной недостаточности в послеоперационном периоде [15]. Билиарная декомпрессия может быть выполнена эндоскопически или чрескожно. Основной стратегией хирургического лечения ВПХК должно быть достижение микроскопически негативного края резекции [7, 9].

При положительном крае резекции ВПХК и метастазировании в лимфатические узлы варианты терапии включают следующее [24]:

1. химиолучевая терапия на основе фторпиримидина;
2. химиотерапия на основе фторпиримидина с последующей химиолучевой терапией на основе фторпиримидина;
3. химиолучевая терапия на основе фторпиримидина с последующей химиотерапией на основе фторпиримидина.

Низкая эффективность традиционной химиотерапии делает актуальным поиск методов лечения, улучшающих выживаемость в отдаленном периоде. Успехи современной молекулярной онкологии легли в основу создания нового направления в лечении злокачественных опухолей, разработки и поиска мишеней

для таргетной терапии [9].

Молекулярно-генетическое профилирование опухоли лежит в основе подбора таргетной терапии при целом ряде злокачественных опухолей. Для внутрипеченочной холангиокарциномы исследуются поражения генов ERBB2, IDH1/2, FGFR, BRAF, KRAS, PIK3CA, микросателлитная нестабильность [9, 24]. Таргетные препараты доступны в качестве терапии второй линии при холангиокарциноме со специфическими драйверными мутациями, включая селективные ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) для лечения распространенной холангиокарциномы, несущей слияние или перегруппировку гена FGFR2 и ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 для холангиокарциномы с мутацией IDH1 [24].

1.5. Роль ультразвукового исследования в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы

Ультразвуковой метод исследования чувствителен в определении механической желтухи и желчнокаменной болезни, но менее чувствительна в выявлении холангиокарцином [13]. Внепеченочные холангиокарциномы сложно визуализировать при УЗИ на фоне газа в желудке и двенадцатиперстной кишке. Внутрипеченочная холангиокарцинома по данным УЗИ характеризуется наличием в печени гипоэхогенного очагового образования неоднородной структуры, отсутствием четких контуров образования, расширением периферических внутрипеченочных желчных протоков, наличием перипротоковых гиперэхогенных изменений с вовлечением сосудистых структур портальных трактов [100]. Использование УЗИ с доплеровской методикой цветового кодирования поможет определить вовлечение печеночной паренхимы и оценить сосудистую инвазию. Чувствительность в обнаружении внутрипеченочной холангиокарциномы составляет 57%, специфичность – 94%, но результаты зависят от размеров образования. УЗИ позволяет выявить причастность воротной вены в 93% случаев, а ангиография – в 90%. Чувствительность и специфичность УЗИ в режиме дуплексного сканирования в обнаружении причастности воротной вены

составляют 93 и 99% соответственно [30]. К сожалению, инвазия печеночной артерии и истинное распространение ВПХК на желчные протоки методом УЗИ могут быть недооценены [61].

1.6. Роль компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы

Лучевые методы исследования, такие как мультиспиральная КТ с внутривенным контрастированием, МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов с последующей морфологической верификацией выявленных очаговых образований, играют решающую роль при диагностике ВПХК, а также в ее дифференциальной диагностике с другими очаговыми поражениями печени [6, 99]. На нативных томограммах ВПХК может выглядеть как гиподенсное образование с неровными контурами. Диагностическая ценность КТ увеличивается с применением внутривенного контрастирования, которое позволяет оценить особенности васкуляризации опухоли в различные фазы исследования (артериальная, венозная и отсроченная), наличие инвазии магистральных сосудов и уровень обструкции желчевыводящих путей [63].

Для ВПХК характерны такие признаки, как периферическое кольцевидное контрастное усиление и постепенное слабое накопление контрастного препарата к центру в артериальную, венозную фазы с максимальным заполнением объема образования в отсроченную фазу за счет значительного фиброзного компонента в структуре опухолевого узла [6, 59]. Ретракция капсулы печени – своеобразный, но не типичный томографический признак ВПХК. По нашим данным, представленным на конгрессе международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO) в Москве в 2018 г., ретракция капсулы печени наблюдалась в 74% случаев ВПХК, в 25% ГЦР и в 20% метастатического поражения печени [6].

При ВПХК наблюдается инвазия ветвей воротной вены или, реже, печеночных вен, однако в отличие от ГЦР, холангиокарцинома в редких случаях образует опухолевый тромб [56]. Долевая или сегментарная атрофия печени

обычно связана с сосудистой инвазией [6, 56]. Внутрипротоковая инвазия проявляется в виде участков утолщения стенки протока или перидуктальной паренхимы с измененным калибром пораженного протока. Обычно наблюдается некоторое проксимальное (т. е. периферическое) расширение желчных протоков [56].

По результатам наших исследований и исследований коллег были сделаны выводы, что наличие у пациентов с ВПХК таких КТ-признаков, как билиарная дилатация, ретракция капсулы, атрофия или гипертрофия паренхимы печени, а также наличие внутripеченочных метастазов было предиктором снижения безрецидивной выживаемости [4, 50, 57]. По данным нашего исследования наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с наличием внутripеченочных метастазов, совокупная доля выживших с продолжительностью жизни более 5 лет заболевания при наличии этого признака, оказалась всего 7 %. При этом медиана безрецидивной выживаемости была равна 15 месяцев [4].

КТ с динамическим контрастированием также используется в выявлении и дифференциальной диагностике ГЦР и ВПХК. Типичная ГЦР демонстрирует интенсивное контрастирование в артериальную фазу по сравнению с нормальной паренхимой печени и вымывание к портальной и отсроченной фазам [68]. Напротив, ВПХК демонстрирует слабоинтенсивное накопление контрастного препарата, преимущественно в портальную фазу исследования. В нашем исследовании мы проводили дифференциальную диагностику ВПХК с ГЦР по таким КТ-признакам, как билиарная дилатация, ретракция капсулы, очаги отсева и изменение объема паренхимы печени и пришли к выводу, что у пациентов с ВПХК чаще встречалась билиарная дилатация и наличие очагов отсева, однако по частоте встречаемости таких КТ-признаков, как ретракция капсулы и изменение объема паренхимы печени группы пациентов с ВПХК и ГЦР статистически значимо не отличались. Однако в клинической практике по-прежнему трудно дифференцировать ГЦР от ВПХК. Исследование Liu N. (2023) показало, что ВПХК небольших размеров (диаметром <3 см) и ВПХК на фоне цирроза печени (примерно в 7 % случаев) схожи по КТ-признакам с типичной ГЦК [42]. В связи с

возникновением трудностей в дифференциальной диагностике ВПХК необходимо использовать более сильные и независимые предикторы, такие как текстурный анализ и модели, построенные на глубоком машинном обучении.

МРТ с применением гепатоспецифичных контрастных препаратов (гадоксетовая кислота) является наиболее информативным методом в диагностике первичных образований печени. Использование МР-изображений с контрастированием позволяет проводить дифференциальную диагностику ГЦР и ВПХК [6, 72]. Протокол визуализации, как правило, включает в себя T1- и T2-взвешенные изображения, DWI, а также T1-взвешенные изображения с контрастированием, в том числе с выполнением гепатоспецифической фазы [6, 64]. Гадоксетовая кислота используется для дифференциальной диагностики и оценки распространенности холангиокарциномы [6, 59]. Большинство первичных опухолей гепатоцитов получают преимущественное кровоснабжение из печеночных артерий, тогда как здоровая паренхима печени получает большую часть кровоснабжения из воротной вены [42]. Это различие отражается на характере усиления внутрипеченочных опухолей и помогает отличить первичные опухоли гепатоцитов от фоновой паренхимы, а также дифференцировать подтипы внутрипеченочных опухолей. Классическим примером этого являются дифференциальные значения контрастного усиления ГЦК по сравнению с ВПХК. В отличие от первичных гепатоцитарных опухолей, внутрипеченочные билиарные опухоли часто остаются гипоинтенсивными в центре (с усилением обода или без него) относительно паренхимы печени в артериальной и портальной венозной фазах, усиливаясь наиболее заметно к отсроченной фазе, что отражает их десмопластическую природу [6, 42]. Степень десмоплазии при ВПХК не только различна, но также имеет прогностическое значение [42]. В частности, ВПХК с наличием гипоинтенсивного МР-сигнала в артериальной фазе с большей вероятностью демонстрируют лимфатическую, периневральную и желчную инвазию, что является неблагоприятным прогностическим фактором развития раннего рецидива в послеоперационном периоде [72]. В некоторых исследованиях определяли способы прогнозирования микрососудистой инвазии с помощью МРТ

с применением гадооксетовой кислоты [64].

Увеличение площади гиперинтенсивного ободка опухоли в артериальной фазе указывало на инвазивный рост при отсутствии капсулы, возникновение микрососудистой инвазии и быстрый рост с центральным некрозом. В исследовании Zhang L. и соавт. (2020) значения частоты увеличения площади гиперинтенсивного ободка и перитуморального повышения интенсивности паренхимы печени в артериальной фазе были выше в группе с наличием микроваскулярной инвазии, чем в группе без нее, разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Это явление связано с тем, что закрытие воротной вены или ее ветвей приводит к ауторегуляторному увеличению кровоснабжения печеночных артерий, что вызывает преходящее усиление артериального кровотока пораженного сегмента или доли, также известное как «транзиторная разница интенсивности печеночной артерии, THID» [34]. ВПХК в зависимости от наличия участков фиброза, некроза и муцина, как правило, имеет гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-взвешенных, а также слабогиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. На изображениях DWI ВПХК имеет ограничение диффузии по периферии и гипоинтенсивный МР-сигнал в центральной зоне образования [34]. DWI с высоким значением b-фактора может помочь в дифференциации ВПХК и ГЦР, однако холангиокарцинома может имитировать ГЦК и их дифференциация возможна только при гистологическом исследовании патологических тканей [58].

Полученные с помощью вышеперечисленных методов визуализации цифровые изображения опухоли отражают ее анатомические и функциональные изменения. Однако большая часть этих данных в значительной степени неспецифична и недостаточно информативна, не позволяет определить степень злокачественности новообразования и другие показатели, которые во многом влияют на прогноз заболевания и возможности комбинированной терапии. Использование новых методик анализа диагностических изображений, таких как искусственный интеллект, текстурный анализ, позволяет более глубоко изучить структуру новообразований по полученным данным неинвазивных методик КТ,

МРТ, ультразвуковое исследование (УЗИ) [69].

1.7. Радиомика (текстурный анализ)

В последнее время бурно развивается новое направление углубленного анализа цифровых изображений – радиомика. Годовой прирост числа опубликованных работ на эту тему составляет 177,8% ($p < 0,001$) [69]. Концепция радиомики впервые была предложена в 2012 г. [52]. Она включает в себя высокопроизводительное извлечение, анализ и интерпретацию количественных признаков из медицинских изображений [52]. Анализ текстур (текстурный анализ) изображений является частью радиомики и обеспечивает объективную количественную оценку неоднородной структуры опухоли путем распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей серого цвета в изображении [52, 69]. Учитывая неинвазивность радиомики, использование данного метода в будущем может позволить резко сократить потребность в инвазивных исследованиях, в том числе в биопсии, в процессе диагностики новообразований и принятия решений о тактике лечения. Внедрение в диагностический процесс радиомики может наделить методы визуализации новыми возможностями, и позволит проводить так называемую «виртуальную биопсию» [93]. Цель радиомики и, в том числе, текстурного анализа – построение стандартизированных прогностических моделей с выбранными функциями для определения клинических результатов [93]. С помощью извлеченных методом текстурного анализа из изображений параметров можно проводить оценку внутриопухолевой гетерогенности на гистологическом уровне.

Выполнение текстурного анализа включает в себя несколько этапов:

- 1) получение томографического изображения,
- 2) предварительная обработка изображения,
- 3) сегментация,
- 4) непосредственно сам текстурный анализ, отбор текстурных признаков-предикторов и построение диагностической модели [2, 8,11].

Текстурные признаки разделяют на несколько групп:

- показатели размера и формы (объем, округлость контуров, площадь и диаметр образования);
- показатели первого порядка или показатели гистограммы, построенной на основе значений плотности выделенной области интереса, без учета пространственного распределения пикселей или вокселей (среднее, медиана, коэффициент асимметрии, куртозис);
- показатели второго порядка, которые рассчитываются в различных направлениях в результате анализа матрицы изображения, с учетом пространственного распределения пикселей или вокселей (матрицы протяженности уровней серого, матрицы совместной встречаемости уровней серого);
- показатели более высокого порядка, которые получают после фильтрации изображений [2, 5, 84].

Исходя из анализа опубликованных работ, можно выделить несколько основных направлений применения текстурного анализа в диагностике ВПХК: определение степени гистологической дифференцировки опухоли;

- дифференциальная диагностика ВПХК с ГЦР и внутripеченочными метастазами колоректального рака;
- оценка микроваскулярной инвазии опухоли;
- оценка прогноза после лечения;
- оценка молекулярных характеристик опухоли.

1.8. Тексту́рный анализ в определении степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют три степени дифференцировки ВПХК: высоко-, умеренно- и низкодифференцированную. Очаг ВПХК может быть представлен одним или несколькими типами дифференцировки, при этом в гистологическом заключении указывают наиболее злокачественную степень дифференцировки [23]. Для ВПХК

низкой степени дифференцировки характерны более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [4]. По мнению некоторых авторов, при ВПХК низкой степени дифференцировки необходимы более обширные границы резекции и более частое наблюдение в послеоперационном периоде [50, 57]. Предоперационное определение степени дифференцировки ВПХК позволит получить ценную информацию о прогнозе пациента.

Количество работ, посвященных применению текстурного анализа КТ изображений в определении степени дифференцировки ВПХК ограничено.

При текстурном анализе КТ-изображений в венозную фазу Francesco Fiz и соавт (2023) выявили предикторы степени дифференцировки, указывающие на неоднородную структуру как образования (GLRLM_SRHGE), так и перитуморальной ткани (NGLDM_ZLNU, GLZLM_ZLNU) [80].

Zhu Y. и соавт, (2021) оценили способность радиомики в прогнозировании степени дифференцировки на основе КТ-изображений. Были ретроспективно проанализированы клинико-патологические характеристики, КТ-изображения с контрастным усилением и радиомические особенности 125 пациентов. Из 348 выделенных радиомических признаков на КТ-изображениях в артериальной и портальной фазах для последующего анализа были рассмотрены 20 наиболее стабильных признаков (15 признаков первого порядка и 5 текстурных признаков второго порядка, относящиеся к GLCM, NGTDM). Модель, построенная на основе текстурных показателей-предикторов дифференцировки, продемонстрировала высокую эффективность как в тренировочной группе (AUC 0,904, чувствительность 82,5%, специфичность 92,7%), так и в тестируемой группе (AUC 0,937, чувствительность 88,0%, специфичность 95,8%) [90].

В исследовании Н. Chu и соавт. (2021) для прогнозирования рецидива опухоли были разработаны радиомические модели, основанные на КТ-изображениях в венозную и артериальную фазы. Для прогнозирования степени дифференцировки комбинированная радиомически-клиническая модель при сегментации образования и перитуморальной области (5мм от края образования) показала наивысшую эффективность (AUC 0,805) [87].

Liang W. и соавт. (2018) построили модель, которая сочетает в себе возможности радиомики и клиническую стадию для прогнозирования степени дифференцировки у пациентов с ВПХК, перенесших резекцию печени. В общей сложности 467 текстурных признака были извлечены из изображений артериальной фазы на МРТ для каждого пациента. Из этих особенностей текстуры 98 признаков не показали существенной линейной внутренней корреляции. Радиомическая модель была разработана с использованием девяти признаков, все из которых были извлечены из разложенных изображений (которые были разложены с помощью трехмерного вейвлет-преобразования). Можно предположить, что вейвлет-преобразование является многомасштабным аналитическим методом, который может быть использован для дальнейшего изучения гетерогенности опухоли. Это первое исследование, в котором функции МРТ использовались для прогнозирования степени дифференцировки образования при ВПХК, была подтверждена ценность этой модели для клинического применения (AUC 0,90) [67].

1.9. Текстуриный анализ в дифференциальной диагностике внутривенной холангиокарциномы

Роль радиомики в дифференциальной диагностике ВПХК с ГЦР была проанализирована в трех исследованиях. Радиомика показала хорошие результаты с AUC в пределах от 0,7 до 0,854. Большинство авторов применяли вейвлет фильтрацию и фильтры Лапласа Гаусса. Фильтр Лапласа Гаусса сглаживает шум на изображениях и усиливает любые резкие изменения интенсивности, таким образом, подчеркивая контуры на изображении. Вейвлет-фильтры применяются при текстурном анализе ВПХК и преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотный или низкочастотный компоненты изображений [25, 27, 39, 48].

Исследование Hennemige T.P. и соавт. было посвящено дифференциальной диагностике между ВПХК и доброкачественными заболеваниями

(внутрипеченочный литиаз и абсцессы). Радиомические модели были извлечены из КТ изображений и имели высокие показатели AUC (более 0,8) как в обучающих, так и в проверочных наборах данных. Тем не менее, лучшие результаты были достигнуты, когда радиомическая модель была объединена с лабораторными и клиническими данными (CEA и CA 19–9, лихорадка), при этом значение AUC составляло 0,879 [48].

Ху Х. и соавт. (2022) разработали радиомическую модель на основе КТ-изображения, которая позволяет дифференцировать ВПХК и ГЦК. В радиомическую модель были интегрированы 43 выбранных текстурных признака с помощью логистической регрессии LASSO и была достигнута отличная диагностическая эффективность (AUC 0,847). Рассматривались показатели первого порядка ($n = 8$), GLDM ($n = 14$), GLRLM ($n = 8$), GLSZM ($n = 8$), NGTDM ($n = 5$) [27].

Некоторыми авторами сравнивались характеристики радиомической модели с комбинированной клинической, радиологической и рентгенологической моделью в пределах от 0,700 до 0,854. В двух исследованиях сравнивались характеристики радиомической модели в комбинации с клинической и радиологической моделью. Так, Banales J. M. и соавт. (2021) проводили исследования с моделью радиомики на основе MPT, в результате которого получили увеличение AUC на 0,100 в дифференциальной диагностике ВПХЦР и ГЦР путем добавления таких критериев, как пол пациента и LI-RADS (AUC = 0,900, точность = 0,800). В предоперационном текстурном анализе из 460 радиомических показателей, полученных от 115 пациентов с образованиями печени, показатели первого порядка, такие как куртозис, энтропия и среднее значение, показатели интенсивности уровня серого и текстуры, такие как Т-диапазон интенсивности, Т-медиана вейвлет-интенсивности, оказались наиболее статистически значимыми для постановки диагноза ВПХК [25]. Zhu Н. и соавт. (2021) проводили исследования с моделью радиомики на основе КТ, в результате которого получили увеличение AUC на 0,140 путем добавления к лабораторным анализам пациентов таких критериев, как значение АФП (альфа-фетопротеина), наличия гепатита В и внутриопухолевого некроза

(AUC = 0,942). В этом исследовании показано, что четыре признака текстуры статистически значимо различались между ВПХК и ГЦР, включая wavelet-HHH_GLSZM_SZNUN, original_shape_Flatness, wavelet HLH_firstorder_Median и WAVELETLL_GLSZM_SZNUN. Модель имела превосходные характеристики по сравнению как с клиническими, так и с радиологическими моделями (AUC = 0,942) [39].

Несмотря на наличие публикаций, посвященных успешному применению текстурного анализа при определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ВПХК, на данный момент применение радиомики в рутинной практике ограничено. Отсутствие стандартизованных методик выполнения текстурного анализа обуславливает низкую воспроизводимость полученных результатов [66].

Согласно данным Liu X. et al, (2021) на текущий момент нельзя однозначно утверждать, какая из методик - КТ или МРТ предпочтительнее. Авторы выполнили текстурный анализ КТ-изображений во все четыре фазы контрастного усиления, полученные на различных компьютерных томографах с одинаковыми параметрами сканирования, а также постконтрастных T1-ВИ с гепатоспецифическим контрастным веществом и внеклеточными МР-контрастными веществами, для дифференциальной диагностики ВПХК и ГЦР. При дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР применение МРТ показало более высокие значения площади под кривой (AUC 0,77), чем при КТ (AUC 0,64). При этом наиболее информативные показатели были получены в позднюю венозную фазу при МРТ и в отсроченную фазу при КТ [23].

Кроме того, в рамках одного и того же метода визуализации существует вариабельность полученных изображений в зависимости от используемых протоколов сканирования и оборудования, что также влияет на воспроизводимость результатов [81, 97]. Доля воспроизводимых текстурных показателей снижается при увеличении различий в скорости введения контрастного вещества и в пространственном разрешении пикселя. В то же время, наибольшее количество воспроизводимых признаков было обнаружено при использовании одной и той же

модели компьютерного томографа [51, 95].

Оптимистичные результаты ряда исследований могут быть обусловлены тем, что в них оценивали изображения, полученные на одном и том же КТ или МР-томографе или на различных аппаратах, но с одинаковыми параметрами сканирования, в частности толщиной среза [18, 37].

В тех работах, где параметры получения изображений различались, большинство авторов применяли методы предварительной обработки и фильтрации изображений, что позволяло повысить качество получаемых диагностических моделей. Большинство авторов применяли вейвлет фильтрацию. Вейвлет фильтры преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотный или низкочастотный компоненты изображений [71, 96].

Помимо этого, на сегодняшний день нельзя однозначно сказать, какая из фаз контрастного усиления более информативна для выполнения текстурного анализа ВПХК. В определении степени дифференцировки образования большинство авторов сходятся во мнении о высокой информативности артериальной и венозной фаз сканирования как при КТ, так и при МРТ [47, 98]. При определении микроваскулярной инвазии авторы предпочитали проводить МРТ с применением нативных T1 ВИ, T2 ВИ, DWI и ADC последовательностей [34, 72]. При текстурном анализе КТ и МР-изображений в дифференциальной диагностике ВПХК с ГЦР применение отсроченной фазы сканирования позволило повысить качество полученных диагностических моделей [44, 45, 62].

В настоящее время ведется работа по стандартизации выполнения текстурного анализа, разработке протоколов сканирования и выбору оптимальной обработки изображений, что позволит в будущем разработать оптимальную диагностическую модель для широко клинического применения.

1.10. Радиогеномика

Изменения в экспрессии генов тесно связаны с некоторыми фенотипическими признаками опухоли, в том числе и ее видом на диагностических

изображениях. Предпринята попытка использования радиомики для выявления некоторых генетических и иммуногистохимических признаков: Ki-67, VEGF и CK7 [77]. Этот подход представляет собой новую область, называемую радиогеномикой. Радиогеномика – это методика, фокусирующаяся на установлении взаимосвязей между диагностическими изображениями и молекулярными маркерами. Достижения в области радиогеномики могут внести весомый вклад в принятие клинических решений за счет разработки предиктивных и прогностических алгоритмов подбора персонализированной терапии и неинвазивного наблюдения за заболеванием. Этот многообещающий подход имеет несколько преимуществ по сравнению с современными методами молекулярного профилирования [78, 79]. Последние требуют инвазивных процедур забора ткани, в которых отсутствуют временные и пространственные измерения, поскольку они предоставляют информацию в один момент времени, как правило, из одного анатомического участка. Напротив, подход, основанный на использовании радиогеномики, может быть реализован в любой момент течения заболевания и в нескольких участках опухоли [54, 75]. Разнообразие современных методов визуализации и доступ к изображениям высокого разрешения создают благоприятные условия для исследований в этом направлении.

Banerjee S. и соавт. в многоцентровом исследовании использовали радиогеномику для прогнозирования метастазирования при раке печени. Была достигнута высокая эффективность исследования, несмотря на то что был произведен анализ только качественных характеристик изображений [17]. В своем исследовании Yang L. и соавт. (2018) обнаружили, что особенности радиомики колоректального рака на основе КТ были в значительной степени связаны с мутациями KRAS, NRAS, BRAF [22].

Hoivik E. и соавт. (2021) использовали радиогеномику для интеграции предоперационной МРТ с гистологией и молекулярными биомаркерами для выявления агрессивных особенностей опухоли. Корреляция между количественными характеристиками опухоли и экспрессией генов также была показана при исследовании ВПХК. Некоторые текстурные характеристики

опухоли были связаны со сверхэкспрессией некоторых маркеров гипоксии, таких как VEGF (67 %), EGFR (75 %) и CD24. Эти белки и другие маркеры гипоксии связаны с неоангиогенезом в структуре опухоли, который приводит к формированию аномального сосудистого русла, высокому интерстициальному давлению и гипоперфузии. Наблюдалась тенденция между уровнями экспрессии VEGF, CD24 и сочетанием энтропии, корреляции и однородности ($R^2 = 0,68$, $p = 0,1$) [20].

Эти результаты подтверждаются исследованием Segal E. (2007), который продемонстрировал аналогичную взаимосвязь между экспрессией VEGF и качественными характеристиками [38]. В исследовании Idris T. и соавт. (2019) изучали множественные параметры текстурного анализа, включая энтропию и стандартное отклонение в нативную фазу, стандартное отклонение в портальную фазу, энтропию и стандартное отклонение в паренхиматозную фазу. Имелись расхождения значений признаков первого порядка (энтропия, среднее значение и стандартное отклонение) в текстурном анализе у пациентов с мутацией IDH1/2 и без нее, преимущественно в портальную фазу, которые в дальнейшем использовались для построения Sig-классификатора методом опорных векторов [35].

1.11. Заключение

МСКТ – эффективный, распространенный и доступный инструмент для диагностики патологии печени. Однако стандартная методика имеет свои ограничения и часто требует дополнительных диагностических методов, от МРТ до тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ. Применение текстурного анализа демонстрирует перспективные возможности как в неинвазивной оценке степени гистологической дифференцировки ВПХК, так и в дифференциальной диагностике ВПХК с ГЦР и гиповаскулярными метастазами колоректального рака. Однако применение данного типа анализа требует дальнейшего изучения для систематизации и стандартизации полученных данных. Необходимо разработать обоснованную методику выполнения текстурного анализа, позволяющую

анализировать КТ-данные, полученные в различных центрах с разными параметрами сканирования, а также сравнить результаты моделей, полученных на основе текстурных показателей и на основе параметров контрастирования изображений. Результаты исследований также демонстрируют, что, текстурные признаки коррелируют с мутациями генов, однако существуют ограничения, так как ВПХК является редким образованием, вследствие чего возникают сложности в изучении большой популяции пациентов без проведения многоцентровых исследований. Необходимо дальнейшее изучение метода радиогеномики, с помощью которого можно будет получить данные о клинически значимых молекулярных маркерах ВПХК для применения персонализированного подхода в лечении пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

В исследование был включен 131 пациент с очаговыми образованиями печени. Пациенты с очаговыми образованиями печени, прошедшие хирургическое лечение (резекция сегмента печени или билобарная резекция) и получившие консультацию специалистов НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и МКНЦ им. А.С. Логинова в период с июля 2012 года по июль 2023 года. У пациентов, вошедших в исследование учитывались такие клинические характеристики, как наличие желтухи и холангита, также пациентам был проведен анализ крови на определение уровня онкомаркера Са 19-9, повышение которого может указывать на наличие злокачественных образований гепатобилиарной зоны.

Методом ретроспективного анализа были изучены истории болезни пациентов, амбулаторные карты, проведенные КТ-исследования брюшной полости, результаты патоморфологического и молекулярно-генетического исследования. После анализа базы данных в исследование включили 131 пациента: 76 пациентов с морфологически верифицированной ВПХК (51 женщина и 25 мужчин) с данными предоперационных КТ-исследований, которым впоследствии была выполнена хирургическая резекция печени, 30 пациентов с морфологически верифицированной ГЦР (14 женщин и 16 мужчин), а также 25 пациентов с гиповаскулярными солитарными метастазами печени (12 женщин и 13 мужчин). Медиана возраста пациентов с интерквартильным размахом в 25% и 75% (M(25%;75%)) для всей отобранной выборки составила 64(29;82) года. В свою очередь, данный показатель для женщин оказался равен 67(42;79) годам, а для мужчин – 70 (29;82) годам. Также пациентов разделили на две группы в зависимости от степени дифференцировки ВПХК, полученной по данным патоморфологического исследования удаленного макропрепарата: 1-я группа – Grade 3 (n=30); 2-я группа – Grade1+ Grade2 (n=46, из которых Grade1 – 1 пациент, а Grade2 – 45 пациентов). (Рисунок 2.1).

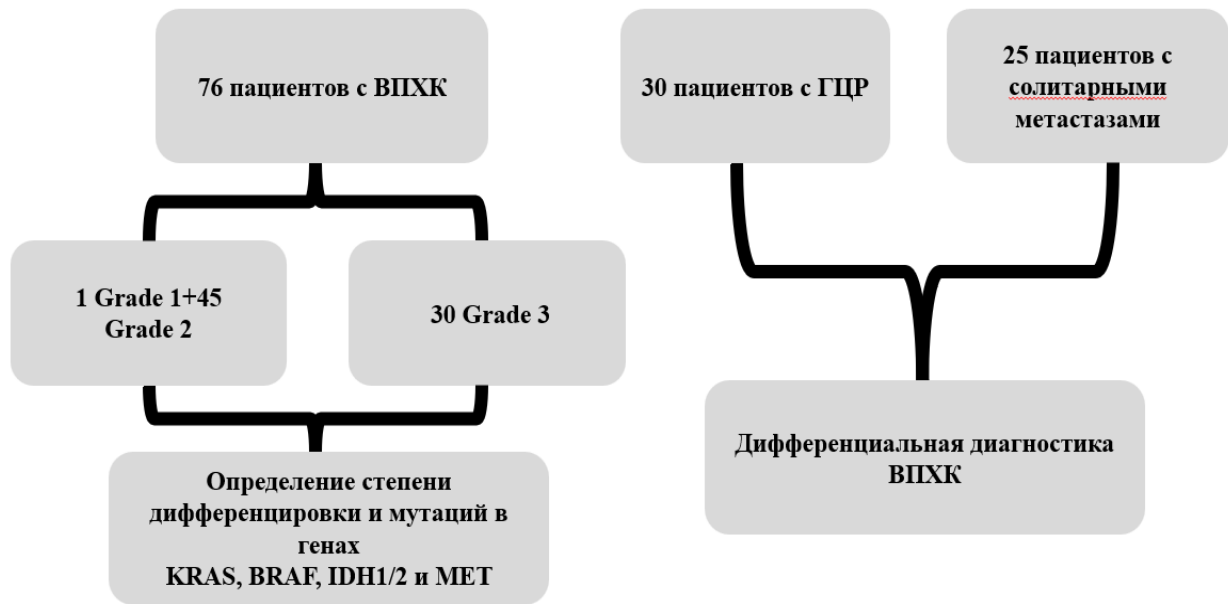


Рисунок 2.1 – Пациенты, включенные в исследование

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.

Всего для оценки возможностей текстурного анализа в определении степени гистологической дифференцировки внутripеченочной холангиокарциномы включили 76 пациентов с данными предоперационных КТ-исследований, которым была выполнена хирургическая резекция печени по поводу ВПХК с последующим указанием степени дифференцировки. Пациенты были разделены на две группы. В группу низкодифференцированных ВПХК вошли 30 пациентов. В группу умеренно и высокодифференцированных образований вошли 46 пациентов (1 высокодифференцированная ВПХК и 45 умеренно дифференцированных).

2.2. Дизайн исследования

Клиническая часть исследования проходила в несколько этапов:

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. При этом определялись такие параметры, как размеры образования, контуры образования, наличие гиперденсивного ободка у образования, заполнение образования к венозной фазе, наличие дилатации протоков, ретракция капсулы, очаги отсева, а также атрофия или гипертрофия окружающей паренхимы.

Размер образования оценивали путем измерения максимального диаметра в аксиальном сечении. Контуры образования были определены как ровные или

неровные. Интенсивность накопления контрастного препарата по периферии оценивалась в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (абсолютный показатель контрастирования). Также измерялась плотность крупных сосудов: аорты и воротной вены – в артериальную и венозную фазы сканирования, соответственно (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2. – КТ-признаки, характерные для ВПХК (указаны стрелками): а) ретракция капсулы; б) гипертрофия паренхимы печени; в) дилатация внутрипеченочных желчных протоков; г) очаги отсева ВПХК.

На третьем этапе исследования была выполнена 3D сегментация врачом-рентгенологом и текстурный анализ очагов ВПХК без применения предварительной обработки изображений и с применением заданного размера вокселя 1 мм³, Вейвлет-фильтров, ограничений по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU во все четыре фазы контрастирования (нативную, артериальную, венозную, отсроченную). Кроме того, была выполнена 3D

сегментация и текстурный анализ очагов ГЦР и солитарных гиповаскулярных метастазов с применением заданного размера вокселя 1 мм³ и ограничением по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU. Сегментация и текстурный анализ выполнялись с помощью ПО 3D Slicer.

Условиями использования данного программного обеспечения является обязательное упоминание разработчиков при публикации научных работ. Интеллектуальная собственность по условиям использования принадлежит авторам научной публикации. Полученные данные заносились в таблицы вместе с данными гистологического исследования.

На четвертом этапе оценили, какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей-предикторов степени дифференцировки при сегментации.

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.

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 (Рисунок 2.3).

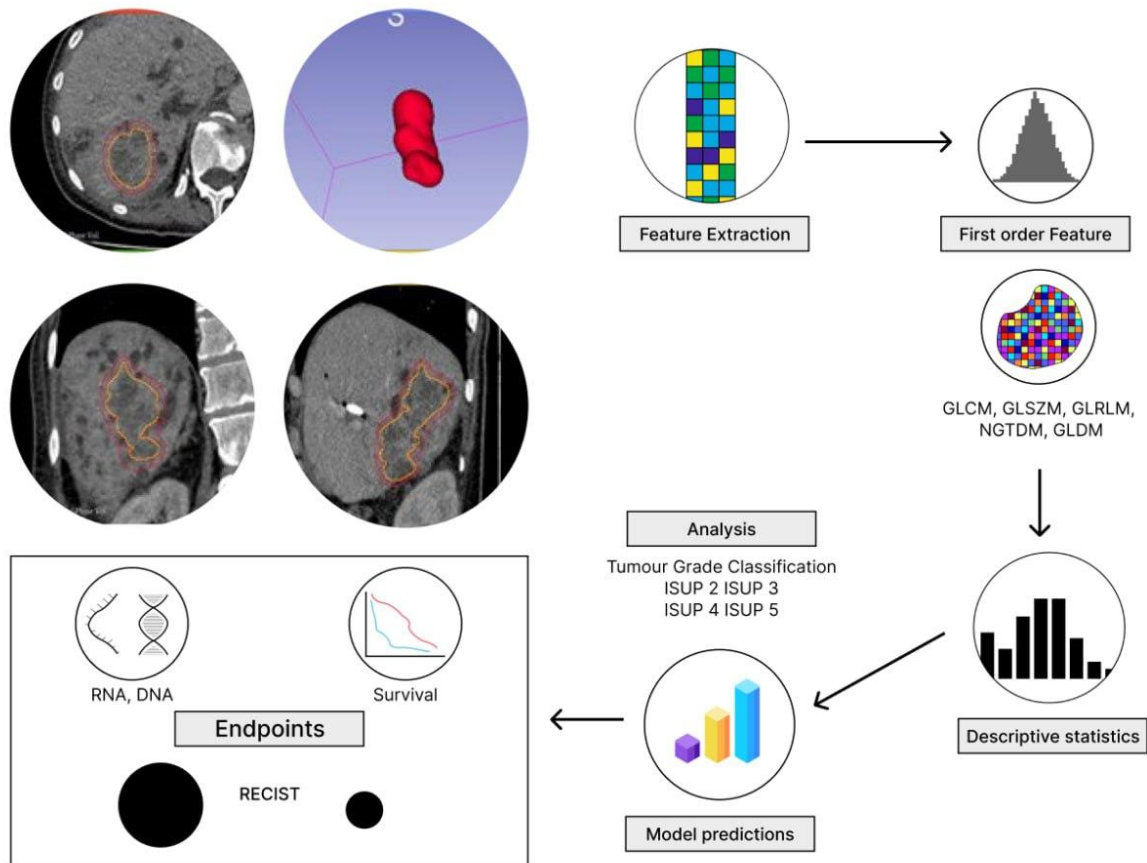


Рисунок 2.3 – Схема, демонстрирующая процесс получения и анализа радиогеномных данных

2.3. Методика выполнения КТ-исследования

В работу были включены данные пациентов с выполненными КТ-исследованиями в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, МКНЦ им. А.С. Логинова, а также в других медицинских учреждениях по общепринятому протоколу КТ-исследования органов брюшной полости, получивших заключение врачей-рентгенологов НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского и МКНЦ им. А.С. Логинова (консультация диска, второе мнение). КТ-исследования в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского были выполнены по стандартному протоколу с использованием КТ-томографа Philips Ingenuity 64. Применялись приведенные ниже характеристики сканирования: толщина среза 1,5 мм, напряжение на рентгеновской трубке – 100 кВ, реконструкционный интервал 0,75 мм (Рисунок 2.4, 2.5). Контрастное вещество с концентрацией йода 350-370 мг/мл вводилось с

помощью автоматического инжектора со скоростью 3,5-4 мл/с и сопровождалось введением 25 мл физиологического раствора с той же скоростью. Для расчёта необходимого объема контрастного препарата использовали формулу 1 мл/кг массы тела пациента, но не более 100 мл (максимальный объем контрастного препарата в предзаряженном шприце или в колбе). Исследование с контрастированием выполнялось по методике «bolus tracking» с установкой трекера 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, Siemens и Toshiba (Canon). Толщина среза составляла от 1 до 5 мм, напряжение на рентгеновской трубке составляло от 100 до 140 кВ.



Рисунок 2.4 – Топограмма при выполнении КТ ОБП. Желтыми сплошными линиями указаны границы КТ-сканирования, красные пунктирные линии отражают кранио-каудальное направление сканирования

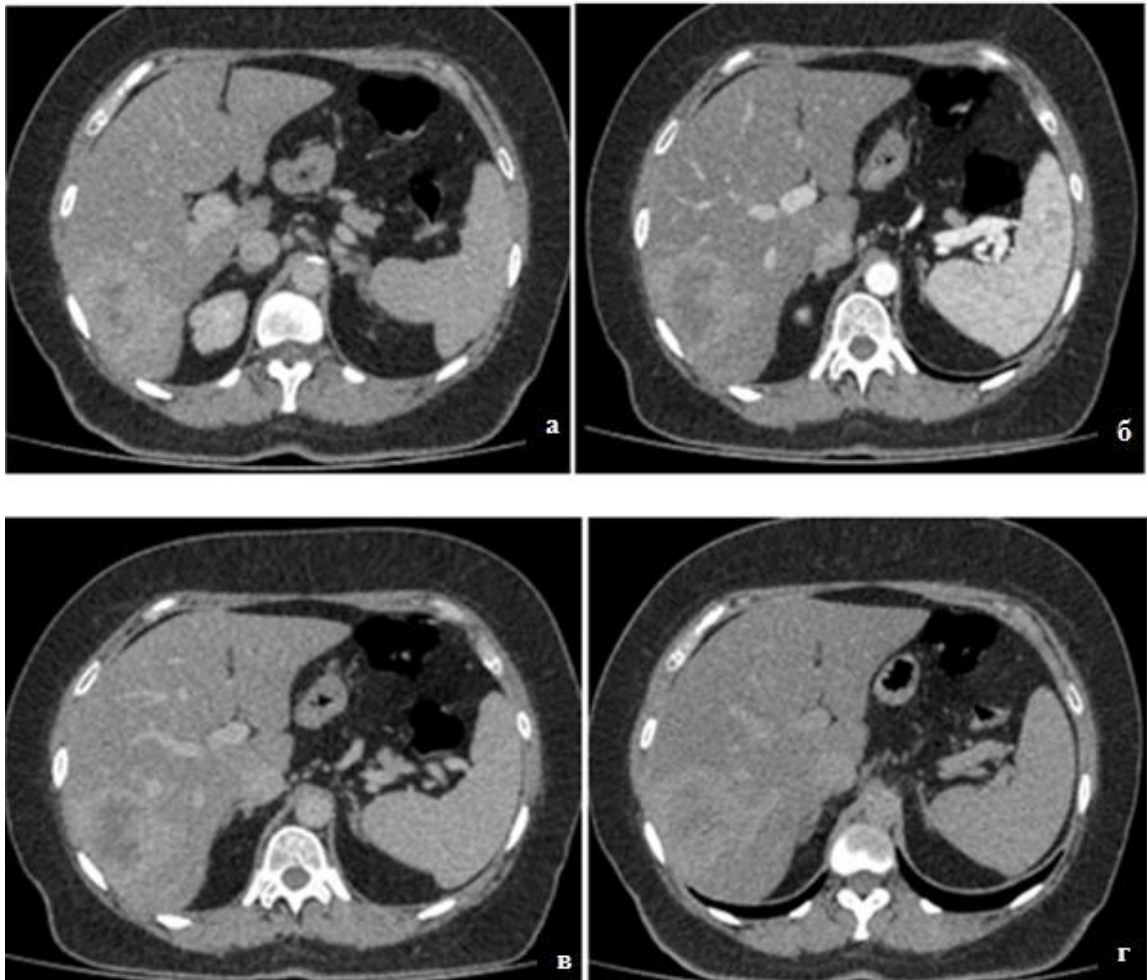


Рисунок 2.5 – КТ-изображения внутрипеченочной холангиокарциномы. Обращает внимание на себя наличие гиперденсивного ободка в артериальную и венозную фазы (б, в) сканирования, а также заполнение образования контрастным препаратом в отсроченную фазу (г)

2.4. Текстурный анализ КТ-изображений

Врачом-рентгенологом была выполнена 3D-сегментация и текстурный анализ очагов ВПХК во все четыре фазы контрастирования. Для каждой фазы осуществлен расчет четырех вариантов вычисления текстурных показателей:

- без предварительной обработки изображения;
- с приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм³ (RES);
- с ограничением по плотности от 0 до 300 HU в области интереса и приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм³ (0-300 HU + RES);

- с применением wavelet-фильтров для обработки изображений с целью снижения уровня шума.

Предварительная обработка изображений с приведением его к изотропному вокселю 1 мм³ и ограничением по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса является оптимальной, поскольку позволяет повысить согласованность полученных результатов при сегментации и вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ВПХК.

КТ-текстуальный анализ проводился с помощью программного обеспечения 3d Slicer (version 5.7.0, www.slicer.org/). Сегментация образований проводилась по определенной методике. Объем опухоли выделялся на аксиальных срезах в венозную фазу сканирования с помощью специальных инструментов (Draw, Sphere brush, fill between slices). Объем перитуморальной ткани сегментировался строго в диаметре 5 мм от опухоли с помощью инструментов (Logical operations, Margin). Затем остальные фазы были вручную, синхронизированы по срезам для получения идентичной области интереса (ROI), которая охватывает опухоль и перитуморальную ткань без выхода за пределы края поражения во все фазы КТ-сканирования (Рисунок 2.6).

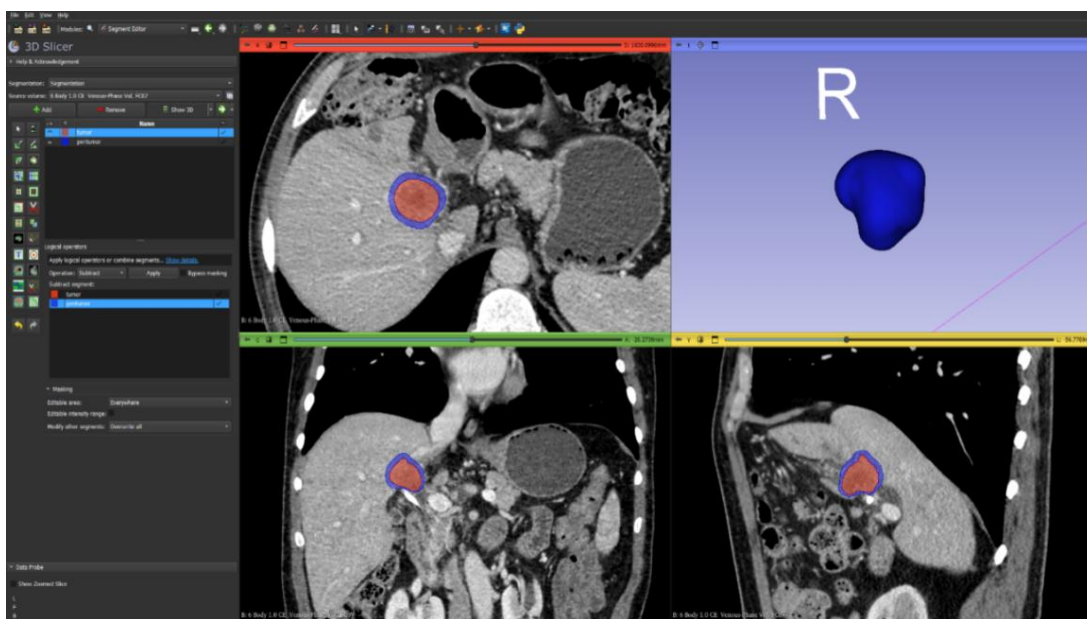


Рисунок 2.6 – Ручное сегментирование опухоли и перитуморальной ткани для получения данных текстурного анализа области интереса

Для вычислений данных текстурного анализа использовался модуль PyRadiomics (Рисунок 2.7).

Для каждой конкретной фазы контрастирования выполнили 4 варианта вычисления текстурных показателей:

- 1) Без предварительной обработки изображения;
- 2) С приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм³ (RES);
- 3) С ограничением по плотности от 0 до 300 HU в области интереса и приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм³ (0-300 HU + RES);
- 4) С применением wavelet-фильтров для обработки изображений с целью снижения уровня шума.

Кроме того, применялись три уровня фильтрации изображений: edge, periodic, reflect для получения текстурных показателей более высокого порядка. Параметры дискретизации были следующие: размер ячейки 10, количество уровней серого 400.

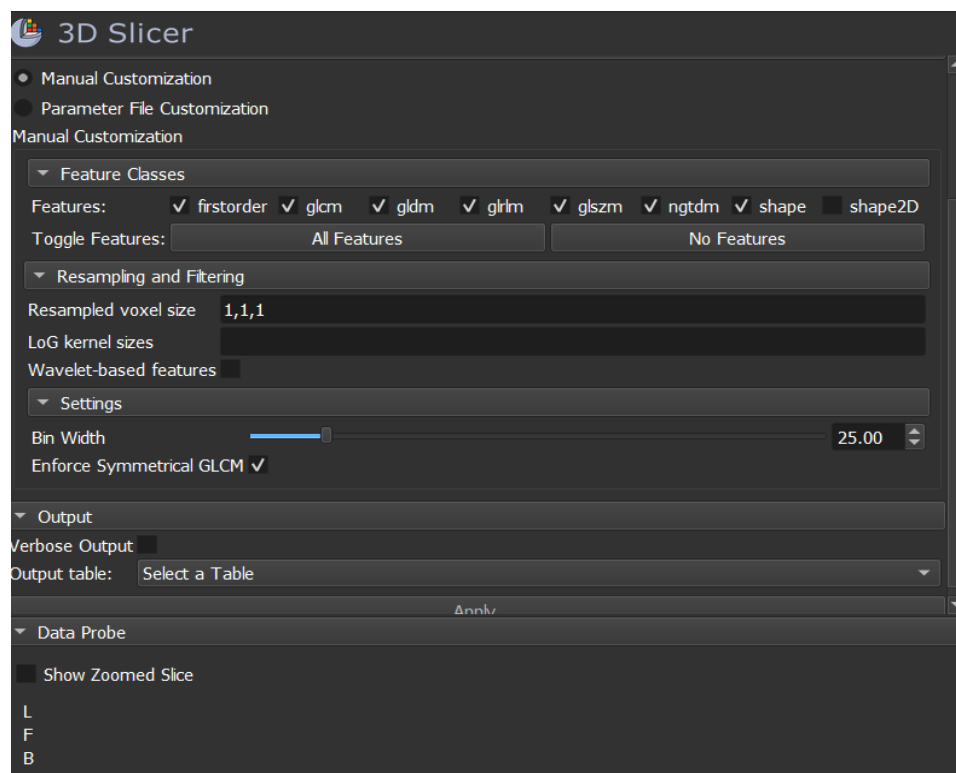


Рисунок 2.7 – Модуль PyRadiomics для получения радиомических показателей зоны интереса. На изображении отмечены дополнительные фильтры для получения текстурных показателей более высокого порядка

2.5. Алгоритм проведения текстурного анализа при помощи программы 3d Slicer

1. Анонимизация пациента
2. Загрузка исследования в базу данных. Выбор нужной фазы исследования для дальнейшей разметки (Рисунок 2.8).
3. Поиск целевой патологии, выставление необходимого порога плотности в модуле Trashhold и разметка двух классов (tumor, peritumor) в модуле Segment Editor с применением встроенных инструментов: draw, paint, erase, fill between slices (Рисунок 2.9).
4. Загрузка модуля PyRadiomics. Выбор соответствующей разметки и объема для этой разметки в разделе Inputregions, Inputimage Volume соответственно. Выбор необходимых переменных для расчета показателей радиомики и получение итоговой таблицы в разделе Extraction Customization. Для копирования выделенного ROI в оставшиеся фазы исследования (для примера на артериальную) необходимо загрузить артериальную фазу. Для этого необходимо перейти во вкладку Add dicom data и двойным кликом нажать на артериальную фазу (Рисунок 2.10).
5. Далее следует перейти во вкладку Data, где следует отключить «видимость» венозной фазы и включить «видимость» артериальной фазы с помощью значка глаза. Часто происходит небольшое смещение внутренних органов из-за особенностей сканирования и дыхательных артефактов. Чтобы правильно переместить разметку в пространственном положении другой, в данном случае артериальной фазы необходимо справа от разметки нажать на квадрат ПКМ → create new transform. После этого на появившейся разметке с названием «Transform» нажать ПКМ → Edit Properties (Рисунок 2.11).
6. В открывшемся меню с помощью ползунков в разделе Transform нужным образом переместить разметку в пространственном отношении артериальной фазы. Для ротации разметки можно использовать ползунки во вкладке Rotation (Рисунок 2.12).

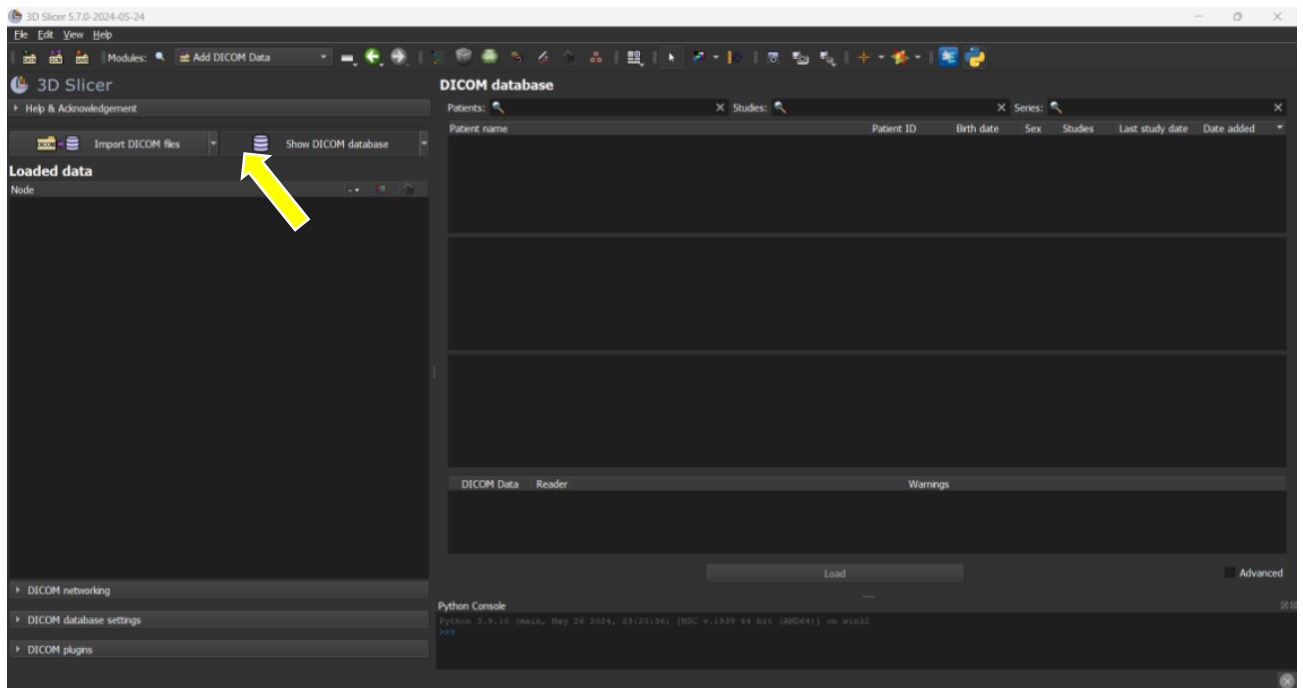


Рисунок 2.8 – Модуль PyRadiomics. Открытие изображений

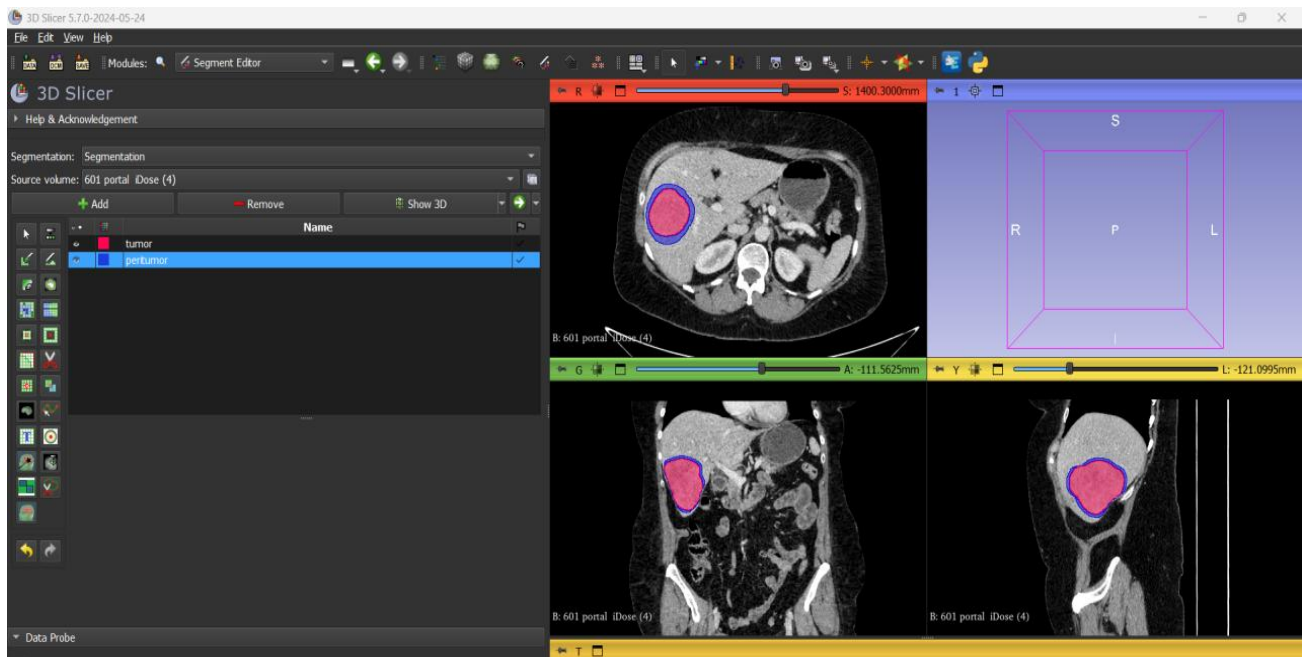


Рисунок 2.9 – Модуль PyRadiomics. Выбор венозной фазы контрастирования, сегментация изображения, а также выбор активной ROI

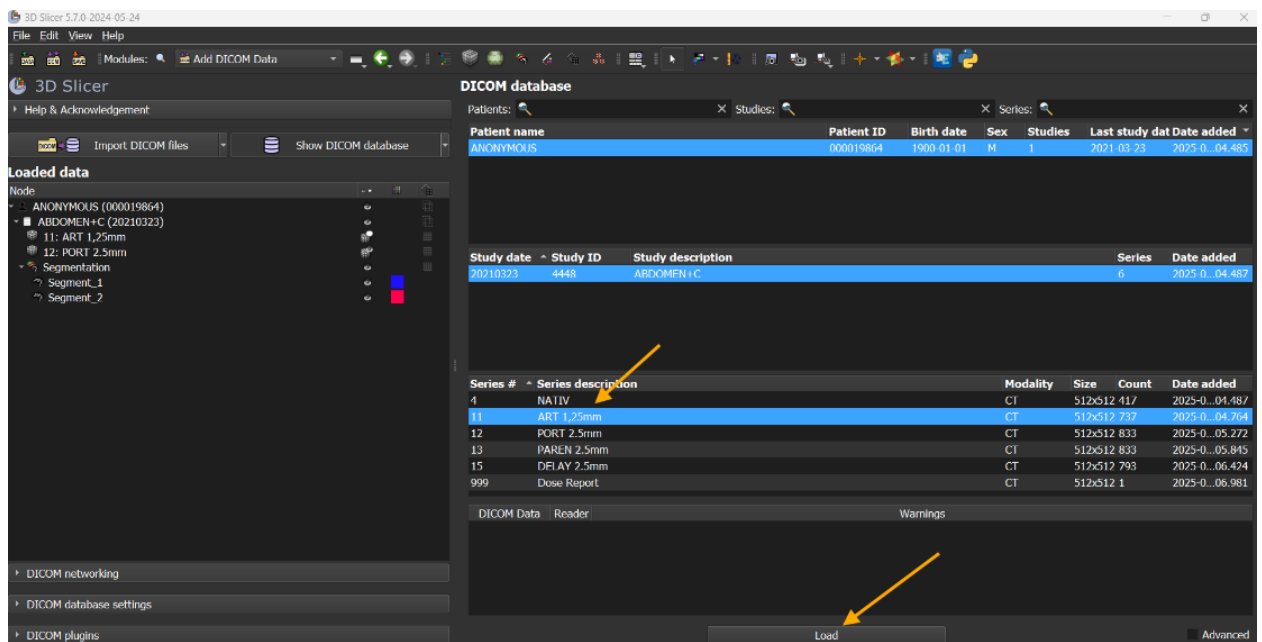


Рисунок 2.10 – Модуль PyRadiomics. Загрузка артериальной фазы для копирования разметки

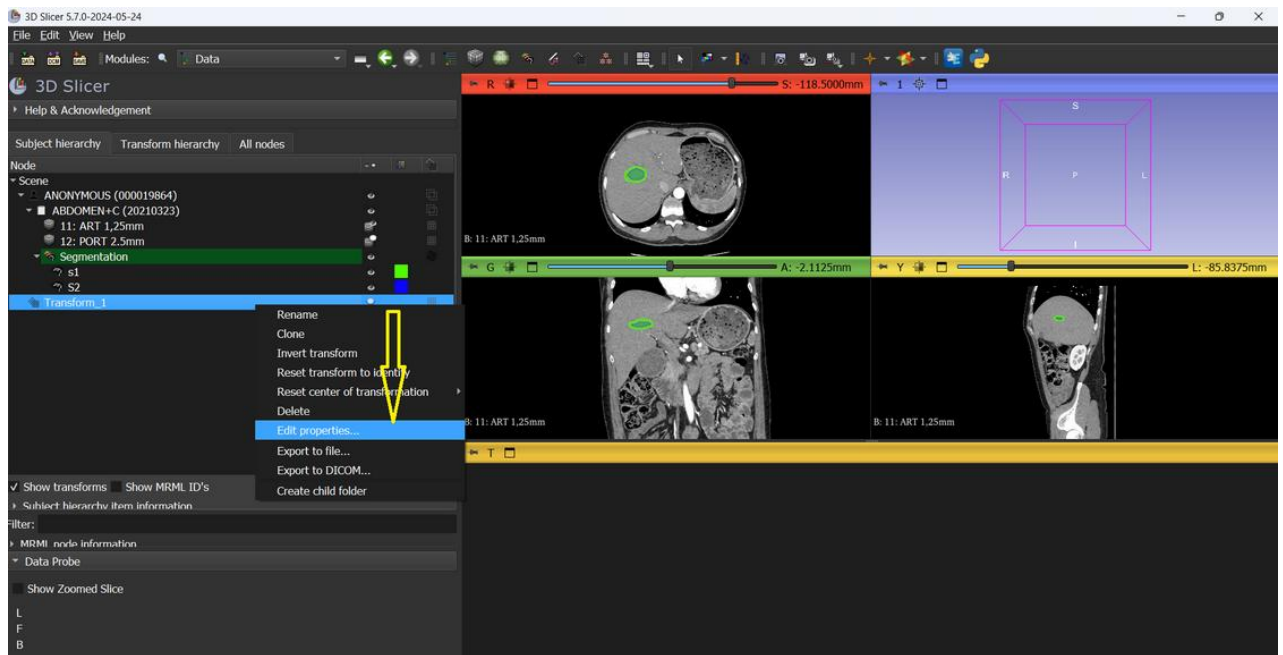


Рисунок 2.11 – Перемещение разметки в пространственном положении в артериальную фазу

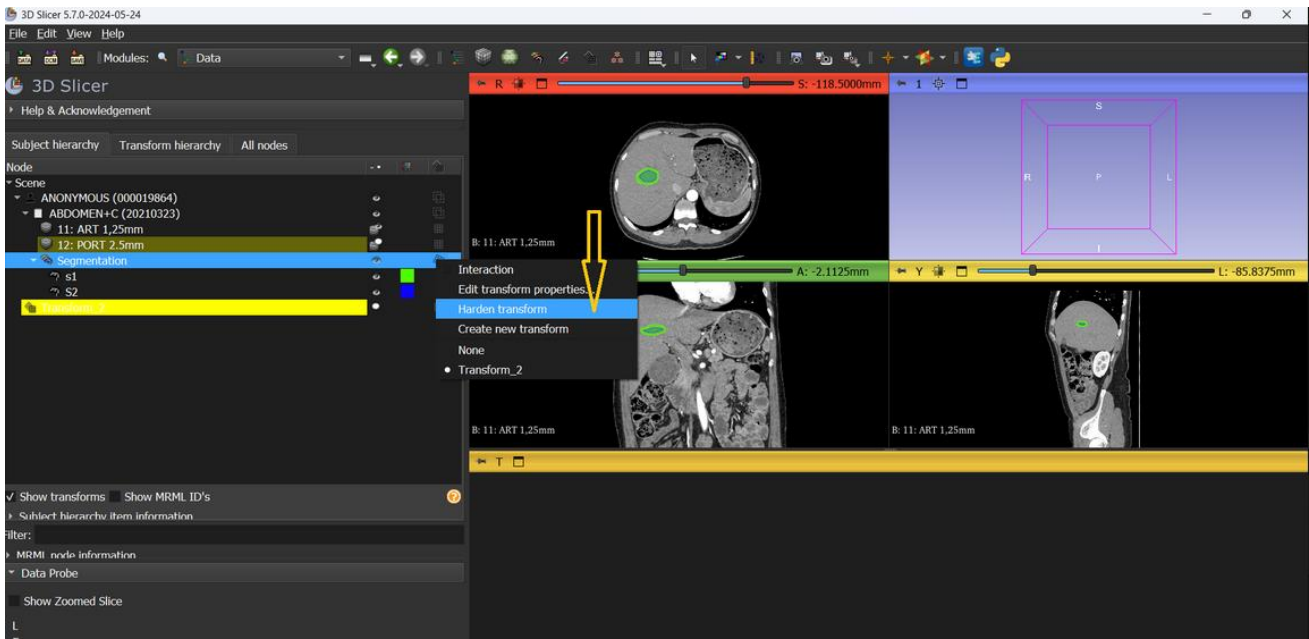


Рисунок 2.12 – Модуль PyRadiomics.Фильтрация изображения

7. После завершения перемещения необходимо вернуться во вкладку «Data», справа от основной разметки нажать на квадрат →после этого можно приступить к расчету радиомики и сохранению нужных файлов (Рисунок 2.13).

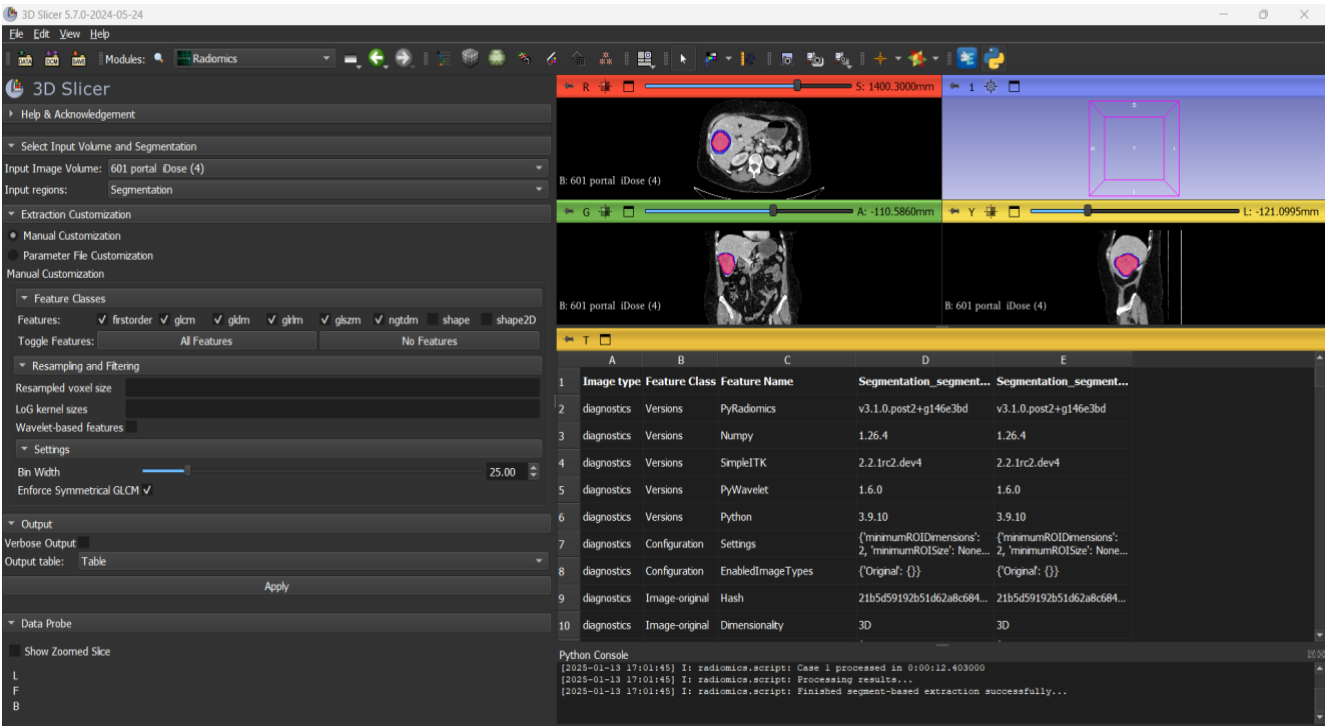


Рисунок 2.13 – Модуль PyRadiomics. Расчет текстурных признаков

8. Правильное сохранение результатов для соблюдения структуры при дальнейших статистических вычислениях. Полученные результаты текстурного анализа автоматически открываются и сохраняются в файлах.xls (ПО Excel, Microsoft) (Рисунок 2.14).

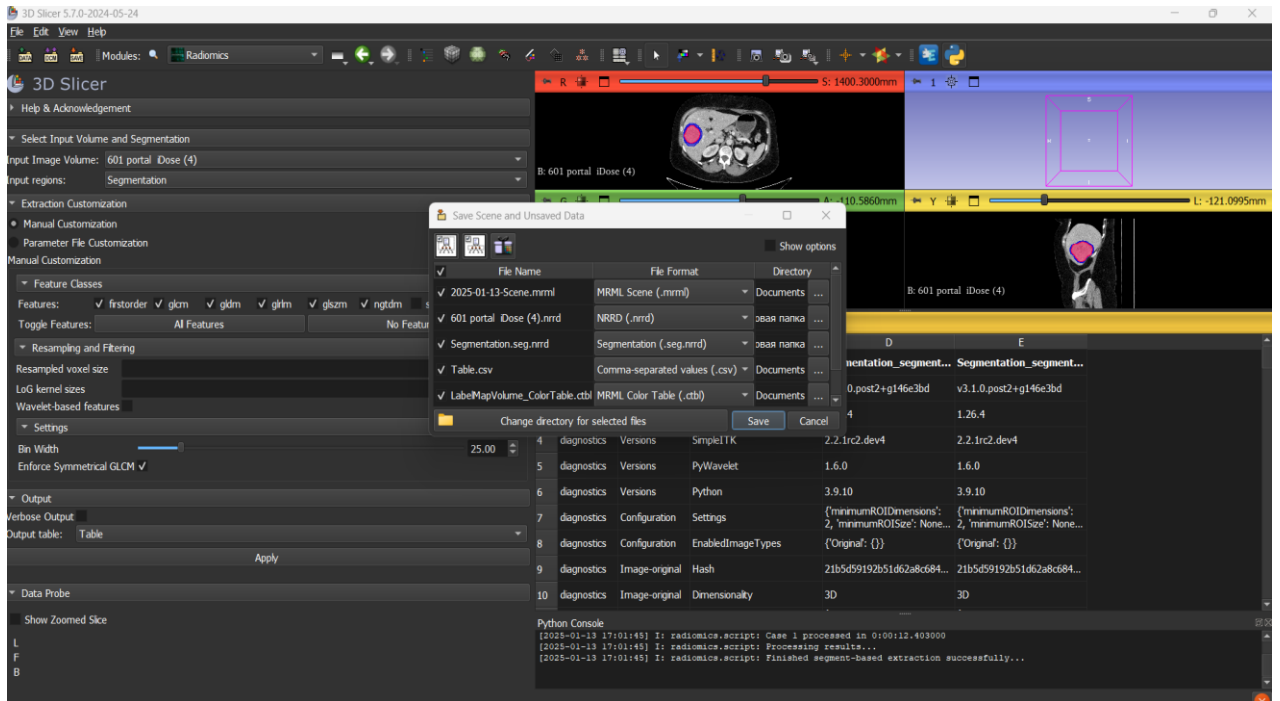


Рисунок 2.14 – Модуль PyRadiomics. Расчет текстурных признаков

ГЛАВА 3. РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

На первом этапе статистического анализа была проведена оценка традиционных КТ-изображений.

В Таблице 3.1 представлены результаты сравнительной оценки традиционных КТ-признаков образования в зависимости от степени дифференцировки опухоли (Grade 1-2 или Grade 3), полученной с использованием методов одномерного статистического анализа (теста Манна-Уитни – для размера опухоли и хи-квадрата Пирсона – для остальных признаков). Статистически значимых различий между двумя группами пациентов обнаружено не было.

Также нами была предпринята попытка разработки многофакторной модели прогнозирования вероятности низкодифференцированной ВПХК (Grade 3) с использованием традиционных КТ-признаков. В Таблице 3.2 представлены расчетные данные этой многофакторной модели, включающей традиционные КТ-признаки визуализации объемного образования.

Далее 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 (Рисунок 3.1 Б). Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния на прогнозирование вероятности ВПХК низкой степени дифференциации какого-либо отдельного признака, что можно наблюдать в Таблице 2 ($p > 0,05$), полученная модель прогнозирования характеризовалась AUC равным 0,69 [95% ДИ: 0,56; 0,82]. Таким образом, качество модели можно было оценить, как среднее (AUC находится в интервале от 0,6 до 0,7).

Таблица 3.1 – КТ-признаки опухоли у пациентов с ВПХК, включенных в исследование

Характеристика	Все пациенты n=76	Grade 1-2 n=46	Grade 3 n=30	p
Размер опухоли (см)	6 (3,9;9,3)	5,3 (3,5;8,6)	6,5 (4,4;11)	0,159
Четкие полициклические контуры	53 (69,7%)	34 (70,8%)	19 (67,9%)	0,785
Гиперденсивный ободок при контрастном усилении	62 (81,6%)	40 (83,3%)	22 (78,6%)	0,605
Заполнение к венозной фазе	64 (84,2%)	39 (81,3%)	25 (89,3%)	0,518
Дилатация протоков	42 (55,3%)	30 (62,5%)	12 (42,9%)	0,097
Ретракция капсулы	48 (63,2%)	32 (66,7%)	16 (57,1%)	0,406
Очаги отсева	16 (21,1%)	9 (18,8%)	7 (25%)	0,519
Сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы	19 (25%)	9 (18,8%)	10 (35,7%)	0,099

Однако скорректированное значение AUC оказалось равным 0,56, что переносит полученную нами модель в категорию прогнозирования низкого качества (AUC находится в интервале от 0,5 до 0,6). Корректировка значений была сделана для того, чтобы приблизить данные изучаемой выборки к генеральной совокупности. Указанная процедура реализовывалась через математический бутстрэп (bootstrap) – метод многократной генерации экспериментальных выборок (B=500) на основании имеющейся с последующим статистическим расчетом интересующих нас метрик, их объединением и анализом. Построение ROC-кривой с скорректированными данными делает скорректированное значение AUC более надежными.

Таблица 3.2 – Коэффициенты многофакторной модели прогнозирования вероятности наличия низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3) на основании традиционных КТ-признаков визуализации образования

Предиктор	β (SE)	ОШ	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	-0,02 (1,07)	0,98	0,11; 8,04	0,982	–
Размер опухоли (см)	0,05 (0,08)	1,05	0,89; 1,25	0,527	1,55
Четкие полициклические контуры	-0,18 (0,64)	0,84	0,24; 3,01	0,779	1,35
Гиперденсивный ободок при контрастном усилении	-0,01 (0,86)	0,99	0,18; 5,56	0,995	1,78
Заполнение к венозной фазе	-0,04 (0,87)	0,96	0,18; 6,06	0,966	1,37
Дилатация протоков	-0,96 (0,58)	0,38	0,12; 1,17	0,097	1,31
Ретракция капсулы	-0,84 (0,64)	0,43	0,12; 1,49	0,188	1,53
Очаги отсева	0,15 (0,65)	1,16	0,31; 4,12	0,814	1,15
Сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы	1,01 (0,71)	2,73	0,69; 11,61	0,158	1,57

Примечание: β – коэффициенты регрессии, SE – стандартная ошибка регрессии, ОШ – отношение шансов, p – уровень статистической значимости, VIF – коэффициент инфляции дисперсии.

В качестве порогового значения (точки отсечения) предсказанной вероятности наличия низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3) по J-статистике Юдена оптимальной была выбрана величина 52%. При ней полученная модель характеризовалась 72,4% [95% ДИ: 60,9; 82] точностью, 39,3% [95% ДИ: 21,5; 59,4] чувствительностью и 91,7% [95% ДИ: 80; 97,7] специфичностью.

Дополнительно для изучения успешности модели в плане предсказания вероятности разных значений признаков была построена калибровочная кривая. Она имела волнообразный ход и отклонения от диагонали в обе стороны с тенденцией к занижению риска наличия низкодифференцированной опухоли (Рисунок 3.1 А), что согласуется с данными чувствительности и специфичности.

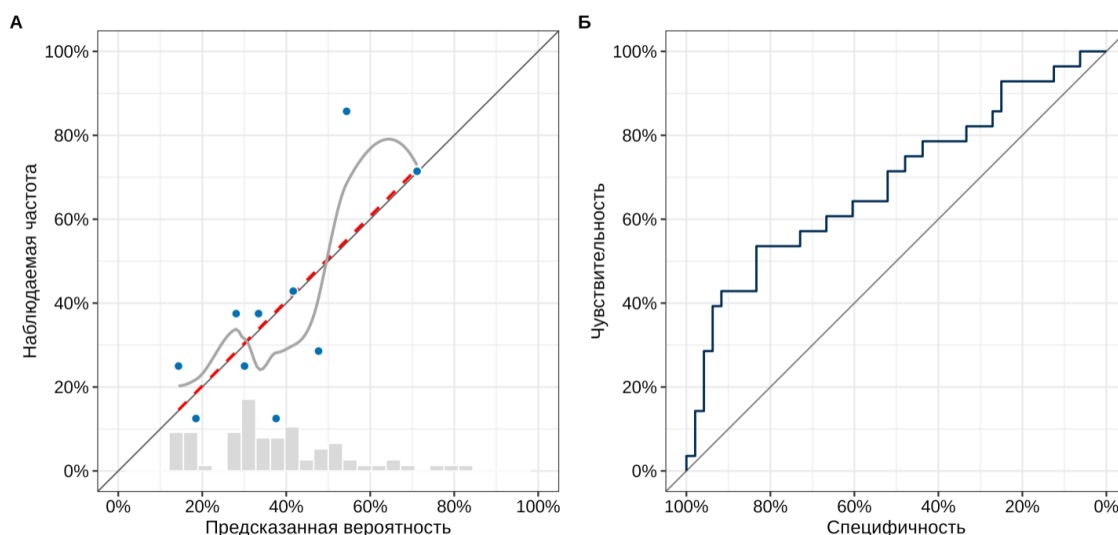


Рисунок 3.1 – Калибровочная кривая (А) и ROC-кривая (Б) для предсказаний, полученных с использованием модели прогнозирования вероятности наличия низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3)

Следующим этапом исследовательской работы нами была создана многофакторная модель прогнозирования степени дифференцировки ВПХК (Grade 1-2 или Grade 3), разработанная с использованием клинических и демографических характеристик пациентов, включающих в себя пол, возраст (лет), размер образования (см), наличие желтухи или холангита, внутривенных очагов отсева холангиокарциномы, вида резекции печени, а также положительного онкомаркера Ca 19-9 по результатам анализа крови.

Сначала был проведен одномерный статистический анализ с использованием хи-квадрата Пирсона для обнаружения различий изучаемых признаков в двух группах пациентов, результаты которого представлены в Таблице 3.3. Выявлена статистически значимая разница между группами Grade 1-2 и Grade 3 в отношении возраста и размера опухоли. Проанализировав полученные данные, мы пришли к выводам, что пациенты со степенью дифференцировки опухоли Grade 3 характеризовались статистически значимо меньшим возрастом ($p=0,012$). Также для пациентов со степенью дифференцировки опухоли Grade 3 был характерен больший размер образования при сравнении с группой пациентов со степенью дифференцировки опухоли Grade 1-2 ($p=0,016$).

Таблица 3.3 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ВПХК, включенных в исследование

Характеристика	Все пациенты n=76	Grade 1-2 n=48	Grade 3 n=28	p
Мужской пол	25 (32,9%)	16 (33,3%)	9 (32,1%)	0,915
Возраст (лет)	65,9 ($\pm 10,2$) 67 (63; 72,3)	68,1 ($\pm 8,8$) 69,5 (64; 74)	62,1 ($\pm 11,3$) 64 (58; 70,3)	0,012
Размер опухоли (см)	6 (3,9; 9,3)	5,3 (3,5; 8,6)	6,5 (4,4; 11)	0,016
Желтуха	21 (27,6%)	14 (29,2%)	7 (25%)	0,695
Холангит	9 (11,8%)	5 (10,4%)	4 (14,3%)	0,718
Очаги отсева	16 (21,1%)	9 (18,8%)	7 (25%)	0,519
Большая резекция	49 (64,5%)	34 (70,8%)	15 (53,6%)	0,129
Ca 19-9	45 (59,2%)	31 (64,6%)	14 (50%)	0,212

Далее мы провели многофакторный регрессионный анализ с расчетом коэффициента регрессии (β) и отношения шансов (ОШ) для каждого признака. Статистически значимое влияние на прогнозирование вероятности наличия низкодифференцированной ВПХК было получено только в отношении возраста. При проведении однофакторного анализа увеличение возраста пациента на каждый год было ассоциировано со снижением шансов обнаружения степени дифференцировки Grade 3 в среднем в 1,06 раз [95% ДИ: 1,01; 1,12] ($p=0,019$). В Таблице 3.4 представлены расчетные данные многофакторной модели, разработанной с использованием клинических характеристик пациентов.

Таблица 3.4 – Коэффициенты многофакторной модели прогнозирования вероятности наличия низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3) на основании клинических данных

Предиктор	β (SE)	ОШ	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	3,97 (2,05)	–	–	–	–
Мужской пол	-0,14 (0,6)	0,87	0,26; 2,79	0,82	1,15
Возраст	-0,07 (0,03)	0,94	0,88; 0,99	0,012	1,11
Размер опухоли (см)	0,08 (0,08)	1,08	0,93; 1,26	0,31	1,22
Желтуха	-0,89 (0,9)	0,41	0,06; 2,11	0,32	2,18
Холангит	1,51 (1,13)	4,53	0,54; 50,24	0,181	2,14
Очаги отсева	0,14 (0,66)	1,15	0,31; 4,24	0,829	1,17
Большая резекция	-0,75 (0,54)	0,47	0,16; 1,35	0,163	1,04
Ca 19-9	-0,34 (0,56)	0,71	0,23; 2,15	0,545	1,16

Примечание: β – коэффициенты регрессии, SE – стандартная ошибка регрессии, ОШ – отношение шансов, p – уровень статистической значимости, VIF – коэффициент инфляции дисперсии.

В качестве дискриминативных и калибровочных характеристик полученной модели был рассчитан псевдо- R^2 Найджелкерке и определена площадь под ROC-кривой (AUC). Псевдо- R^2 Найджелкерке оказался равным 0,21. Таким образом, модель охватывала всего 21% вариаций величины признаков, что считается довольно низким показателем. AUC с включением исходных значений признаков принял значение 0,72 [95% ДИ: 0,6; 0,84], а с использованием трансформированных значений, полученных после процедуры бутстрэпа, – 0,61, показав тем самым среднее качество изучаемой модели (скорректированное AUC находится в диапазоне 0,6-0,7) (Рисунок 3.2 Б).

При использовании в качестве порогового значения, полученного с помощью J-статистики Юдена, точки в 41% модель прогнозирования вероятности наличия низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3) на основании клинических данных характеризовалась 69,7% [95% ДИ: 58,1; 79,8] точностью, 60,7% [95% ДИ: 40,6; 78,5] чувствительностью и 75% [95% ДИ: 60,4; 86,4] специфичностью.

Анализ калибровочной кривой (Рисунок 3.2 А) выявил риск отклонения рассчитанной вероятности от реальной в отношении ситуации наличия низкой степени дифференцировки ВПХК (кривая отклоняется в обе стороны от диагонали выше порогового значения в 41%). А так как начальные отделы кривой оказались близки к диагонали, можно сделать косвенный вывод о лучшем качестве модели в отношении предсказания отсутствия низкодифференцированной опухоли.

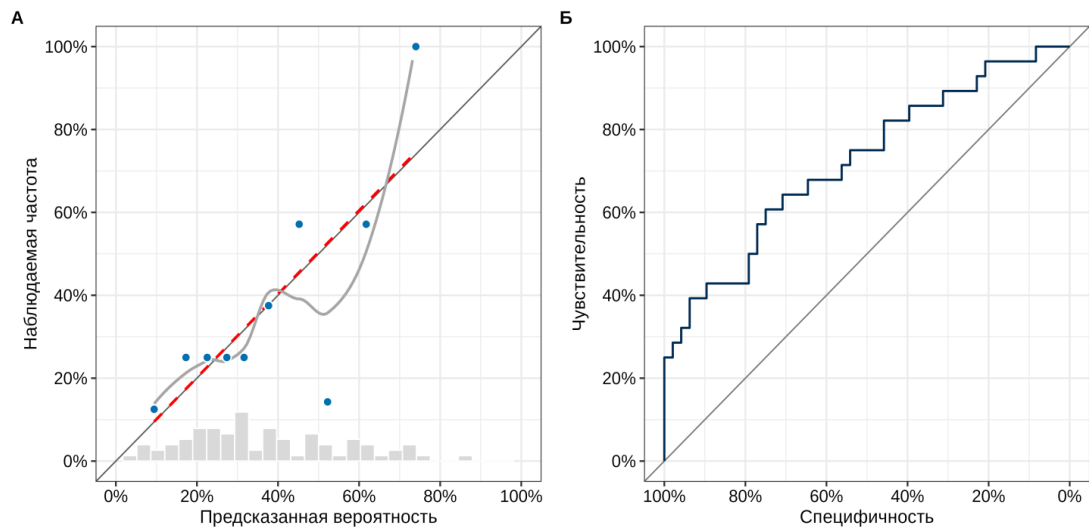


Рисунок 3.2 – Калибровочная кривая (А) и ROC-кривая (Б) для предсказаний, полученных с использованием модели прогнозирования вероятности наличия низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3) на основании клинических данных

Следующим шагом исследовательской работы была проверка гипотезы о том, что анализ текстурных показателей КТ-изображений может иметь лучшие дифференциально-диагностические характеристики для определения степени злокачественности ВПХК по сравнению с общепринятой оценкой традиционных КТ-признаков. Кроме того, мы были заинтересованы в поиске наиболее информативных режимов КТ-обследования. С этой целью на третьем этапе 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.

Известно, что wavelet-фильтры, преобразованные путем применения фильтров высоких частот разложения, отображают неоднородную структуру образования, а wavelet-фильтры, преобразованные путем применения низких частот разложения, отображают однородную структуру образования. Таким образом, фильтры с преобладанием фильтров высоких частот разложения (wavelet-HHH, wavelet-HNL, wavelet-LHH, wavelet-HLH) больше нацелены на выявление неоднородностей в структуре опухоли и перитуморальной области, а фильтры с преобладанием фильтров низких частот разложения (wavelet-LLH, wavelet-HLL, wavelet-LLL, wavelet-LHL) необходимы для оценки однородности структуры новообразования перитуморальной зоны. Кроме того, в зависимости от фазы контрастирования регистрируемые данные будут изменяться. По совокупности полученных изображений можно судить о внутренней структуре опухоли и характере изменения тканей вокруг нее, что имеет важное диагностическое значение в плане оценки риска низкой дифференцировки образования.

На Рисунке 3.3 через логит-регрессию графически представлены результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей со степенью дифференцировки опухоли в зависимости от фазы контрастирования и локализации зон сегментации. Мы видим неодинаковое распределение статистически значимых предикторов, полученных с помощью wavelet-фильтров, в разные фазы контрастирования в опухолевой, перитуморальной и смешанной зонах сегментации. В частности, на графиках видно, что наибольшее количество статистически значимых предикторов (отграничены пунктирной линией) ассоциации текстурных показателей со степенью дифференцировки опухоли наблюдается в венозную фазу (оранжевые точки), что особенно ярко демонстрирует перитуморальная зона.

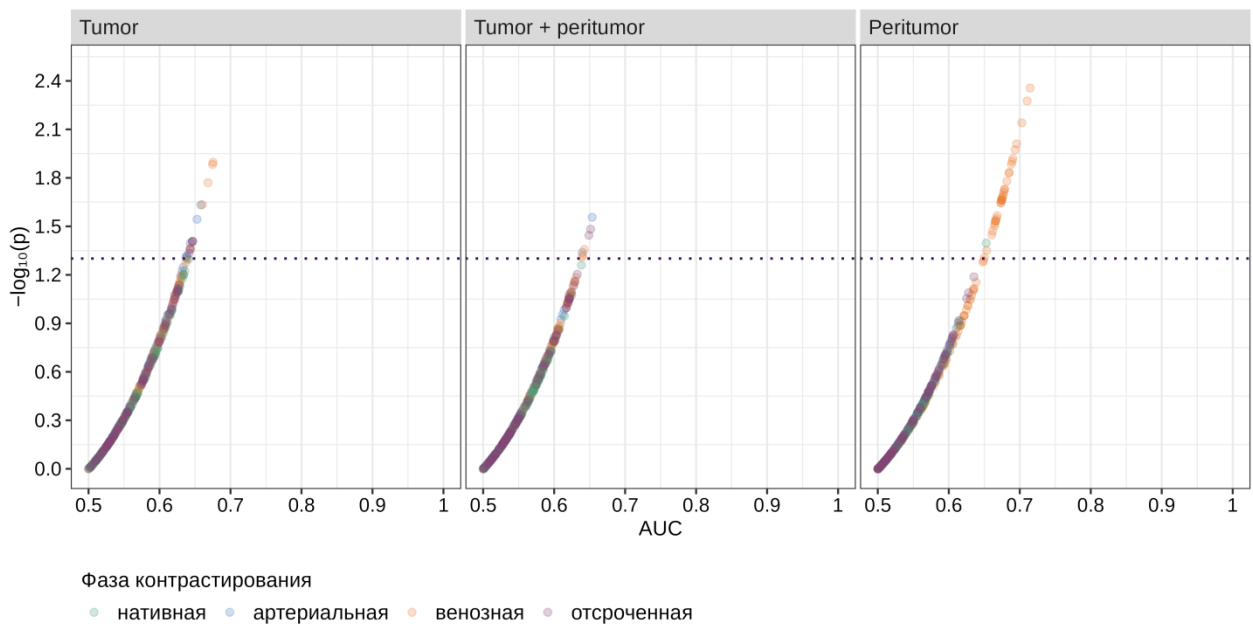


Рисунок 3.3 – Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей со степенью дифференцировки в зависимости от фазы контрастирования и локализации

Однако этих данных явно недостаточно для непосредственного клинического применения. Поэтому далее мы провели ряд математических расчетов для поиска наиболее информативных режимов анализа КТ-изображений. Логично предположить, что лучшими дифференциально-диагностическими качествами будут обладать режимы, которые содержат наибольшее количество признаков, ассоциированных с разной степенью злокачественности опухоли. В Таблице 3.5 представлены числовые результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей со степенью дифференцировки опухоли в зависимости от фазы контрастирования, локализации и типа обработки изображения. Аналогично графическим данным, представленных на Рисунке 3.3, наибольшим числом статистически значимых предикторов низкой степени дифференцировки опухоли (Grade 3) характеризовалась венозная фаза при анализе изображений перитуморальной области, особенно после преобразований с использованием wavelet-фильтров с преобладанием фильтров высоких частот разложения: wavelet-HNL (60 – 64,5% от всех предикторов), wavelet-HHH (53 – 57% от всех предикторов) и wavelet-LHH (51 – 54,8% от всех предикторов).

Полученные результаты закономерны, учитывая неоднородность гистологической структуры злокачественных новообразований с низкой степенью дифференциации.

В артериальной фазе контрастирования наиболее информативными с точки зрения количества статистически значимых предикторов были преобразования wavelet-HNL и wavelet-HNN при проведении сегментации области опухоли (39 (41,9% от всех предикторов) и 38 (40,9% от всех предикторов) параметров, статистически значимо ассоциированных со степенью дифференцировки, соответственно) и зоны опухоли с перитуморальной областью (37 (39,8% от всех предикторов) и 39 (41,9% от всех предикторов) параметров, статистически значимо ассоциированных со степенью дифференцировки, соответственно).

Наименьшей информативностью с точки зрения количества статистически значимо ассоциированных со степенью дифференцировки опухоли предикторов обладали изображения в нативной и отсроченной фазе контрастирования независимо от области сегментации.

Исходя из полученных данных, можно прийти к выводу, что текстурные признаки, полученные при сегментации перитуморальной области в венозную фазу и опухолевого образования в артериальную фазу, после преобразований wavelet-HNL и wavelet-HNN в целом статистически значимо ассоциировались со степенью дифференцировки опухоли ($p < 0,05$).

В Таблице 3.6 представлены результаты анализа ассоциации текстурных показателей со степенью дифференцировки опухоли через включение в диагностическую модель первых главных компонент, объясняющих $\geq 80\%$ дисперсии (разброса результатов) текстурных показателей, в зависимости от использования различных фильтров при сегментации изображения. Анализ главных компонент помогает выделить из всего массива предикторов (текстурных компонент) те, обнаружение которых будет в большей степени связано с риском наличия низкой дифференцировки опухоли (Grade 3). Это позволяет существенно сократить количество данных, которые могут быть полезны для

дифференциальной диагностики, и убрать из поля зрения «бесполезные» параметры.

Наиболее информативными для предсказания степени дифференцировки опухоли после преобразования по методу главных компонент были текстурные показатели венозной фазы контрастирования при использовании wavelet-HNL фильтра в области опухоли (AUC 0,86 [95% ДИ: 0,72; 0,99]), wavelet-HNN фильтра в области опухоли и перитуморальной области (AUC 0,83 [95% ДИ: 0,71; 0,96]) и wavelet-LLL фильтра в области перитуморальной области (AUC 0,82 [95% ДИ: 0,69; 0,95]).

В нативную и отсроченную фазы не было найдено регрессионных моделей с первыми главными компонентами, объясняющими $\geq 80\%$ дисперсии текстурных показателей в качестве предикторов. В артериальную фазу модели с первыми главными компонентами, объясняющими $\geq 80\%$ разброса результатов текстурных показателей, были найдены, но их AUC не превышала 0,8, что было расценено нами как показатель недостаточно высокого качества модели предсказания степени дифференцировки опухоли

Следующим нашим шагом было создание математической модели для предсказания степени дифференцировки ВПХК с помощью определенных, отобранных через L1-регуляризацию (LASSO-регуляризацию), текстурных показателей и сравнение их AUC с AUC модели, построенной на основе традиционных КТ-признаков (Таблица 3.7). Особенность L1-регуляризации – её склонность занулять большие коэффициенты, из-за чего она часто используется для отбора наиболее информативных признаков. В этом плане регрессия по методу LASSO близка по своей функции с методом главных компонент и в нашем случае она используется со схожей целью – выделить самые значимые для прогнозирования низкой степени дифференцировки ВПХК предикторы из множества текстурных показателей.

Наиболее высокой способностью в отношении возможности прогнозировать степень дифференцировки опухоли обладали регрессионные модели с включением 12 текстурных показателей нативной фазы при сегментации изображений

перитуморальной области без преобразований ($AUC=0,95$ [95% ДИ: 0,89; 1]), модели с включением 6 текстурных показателей венозной фазы при анализе изображений опухоли после wavelet-HNL преобразования ($AUC=0,97$ [95% ДИ: 0,92; 1]) и модели с включением 6 текстурных параметров артериальной фазы при одновременной сегментации области опухоли и перитуморальной зоны после wavelet-HNL преобразования ($AUC=0,91$ [95% ДИ: 0,82; 0,1]).

Учитывая неплохие прогностические возможности ранее полученной модели предсказания степени дифференцировки ВПХК, основанной на клинических и демографических признаках, в надежде получить лучшие статистические результаты, мы объединили данные параметры с текстурными предикторами, определенными в ходе L1-регуляризации. В результате была создана комбинированная математическая модель для предсказания степени дифференцировки ВПХК (Таблица 3.8). Наилучшие результаты также продемонстрировали модели с включением 12 текстурных показателей нативной фазы при сегментации изображений перитуморальной области без преобразований ($AUC=0,96$ [95% ДИ: 0,91; 1]), модели с включением 6 текстурных показателей венозной фазы при анализе изображений опухоли после wavelet-HNL преобразования ($AUC=0,97$ [95% ДИ: 0,92; 1]) и модели с включением 6 текстурных параметров венозной фазы при сегментации опухоли и перитуморальной зоны после wavelet-HNL преобразования ($AUC=0,9$ [95% ДИ: 0,8; 0,99]). Однако мы получили визуально лучшие результаты в отношении венозной фазы при анализе изображения опухоли при wavelet-HNL преобразовании ($AUC=0,84$ [95% ДИ: 0,7; 0,98] и в отношении анализа изображений одновременной сегментации области опухоли и перитуморальной области при wavelet-LLL преобразовании ($AUC=0,83$ [95% ДИ: 0,7; 0,96]).

Таблица 3.5 – Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей со степенью дифференцировки в зависимости от фазы контрастирования, локализации и типа обработки изображения

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	0/107 (0%)	0/107 (0%)	1/107 (0,9%)	6/107 (5,6%)	2/107 (1,9%)	0/107 (0%)	5/107 (4,7%)	3/107 (2,8%)	35/107 (32,7%)	6/107 (5,6%)	2/107 (1,9%)	0/107 (0%)
wavelet-LLH	–	–	–	2/93 (2,2%)	6/93 (6,5%)	4/93 (4,3%)	0/93 (0%)	27/93 (29%)	30/93 (32,3%)	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	1/93 (1,1%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	2/93 (2,2%)	20/93 (21,5%)	30/93 (32,3%)	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	8/93 (8,6%)	6/93 (6,5%)	0/93 (0%)	2/93 (2,2%)	20/93 (21,5%)	51/93 (54,8%)	–	–	–
wavelet-HLL	–	–	–	0/93 (0%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	1/93 (1,1%)	0/93 (0%)	23/93 (24,7%)	–	–	–
wavelet-HLH	–	–	–	23/93 (24,7%)	15/93 (16,1%)	4/93 (4,3%)	24/93 (25,8%)	12/93 (12,9%)	45/93 (48,4%)	–	–	–
wavelet-HHL	–	–	–	39/93 (41,9%)	37/93 (39,8%)	11/93 (11,8%)	34/93 (36,6%)	23/93 (24,7%)	60/93 (64,5%)	–	–	–
wavelet-HHH	–	–	–	38/93 (40,9%)	39/93 (41,9%)	24/93 (25,8%)	48/93 (51,6%)	41/93 (44,1%)	53/93 (57%)	–	–	–
wavelet-LLL	–	–	–	0/93 (0%)	0/93 (0%)	2/93 (2,2%)	6/93 (6,5%)	24/93 (25,8%)	30/93 (32,3%)	–	–	–

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor – околоопухолевая зона.

Данные представлены в виде: количество найденных значимых предикторов/общее число предикторов (процентное соотношение).

Таблица 3.6 – Дискриминативные характеристики (AUC [95% ДИ]) логистических регрессионных моделей для предсказания степени дифференциации опухоли с включением первых главных компонент, объясняющих $\geq 80\%$ дисперсии текстурных показателей

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	4 PC / 85% 0,67 [0,54; 0,8]	4 PC / 83,1% 0,62 [0,48; 0,76]	4 PC / 82,1% 0,59 [0,44; 0,73]	4 PC / 84,9% 0,68 [0,55; 0,81]	4 PC / 83,3% 0,63 [0,5; 0,76]	4 PC / 82,2% 0,62 [0,48; 0,75]	4 PC / 83,3% 0,67 [0,54; 0,79]	4 PC / 81,3% 0,65 [0,52; 0,79]	4 PC / 81,7% 0,74 [0,62; 0,87]	4 PC / 81,8% 0,7 [0,56; 0,83]	4 PC / 81,4% 0,66 [0,53; 0,79]	4 PC / 81,3% 0,62 [0,49; 0,76]
wavelet-LLH	–	–	–	3 PC / 83,5% 0,6 [0,43; 0,77]	3 PC / 83,1% 0,71 [0,55; 0,87]	3 PC / 83,9% 0,71 [0,55; 0,87]	3 PC / 83,8% 0,61 [0,43; 0,79]	3 PC / 83,7% 0,76 [0,6; 0,92]	3 PC / 84,8% 0,74 [0,56; 0,93]	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	3 PC / 84,8% 0,72 [0,56; 0,88]	3 PC / 82,6% 0,61 [0,43; 0,79]	3 PC / 81,9% 0,56 [0,37; 0,74]	3 PC / 85,1% 0,69 [0,52; 0,86]	3 PC / 83% 0,7 [0,54; 0,87]	3 PC / 82,9% 0,75 [0,59; 0,9]	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	3 PC / 83,4% 0,67 [0,5; 0,84]	3 PC / 83,8% 0,68 [0,52; 0,84]	3 PC / 80,6% 0,68 [0,52; 0,84]	3 PC / 83,7% 0,65 [0,47; 0,83]	3 PC / 84,9% 0,73 [0,56; 0,89]	3 PC / 81,8% 0,74 [0,58; 0,91]	–	–	–
wavelet-HLL	–	–	–	3 PC / 81,7% 0,61 [0,44; 0,78]	3 PC / 82,8% 0,62 [0,45; 0,8]	3 PC / 83,2% 0,61 [0,43; 0,79]	3 PC / 83,4% 0,58 [0,39; 0,76]	3 PC / 81,7% 0,66 [0,48; 0,84]	3 PC / 81,6% 0,7 [0,52; 0,88]	–	–	–

Продолжение Таблицы 3.6

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
wavelet-HLH	–	–	–	3 PC / 80,6% 0,71 [0,55; 0,87]	3 PC / 81,5% 0,69 [0,52; 0,85]	4 PC / 84,8% 0,65 [0,48; 0,82]	3 PC / 84,2% 0,71 [0,53; 0,89]	3 PC / 83,4% 0,75 [0,59; 0,91]	3 PC / 80,5% 0,72 [0,56; 0,89]	–	–	–
wavelet-HHL	–	–	–	3 PC / 83,3% 0,72 [0,56; 0,87]	3 PC / 83,1% 0,72 [0,57; 0,88]	3 PC / 80,8% 0,67 [0,51; 0,84]	3 PC / 82,4% 0,86 [0,72; 0,99]	3 PC / 82,2% 0,72 [0,55; 0,89]	4 PC / 85% 0,77 [0,62; 0,92]	–	–	–
wavelet-HHH	–	–	–	3 PC / 81,3% 0,72 [0,57; 0,88]	3 PC / 81,3% 0,73 [0,58; 0,88]	4 PC / 82,7% 0,71 [0,55; 0,88]	3 PC / 84,3% 0,71 [0,54; 0,88]	4 PC / 85,6% 0,83 [0,71; 0,96]	4 PC / 83,2% 0,79 [0,65; 0,94]	–	–	–
wavelet-LLL	–	–	–	3 PC / 80,9% 0,62 [0,44; 0,79]	4 PC / 86,5% 0,72 [0,55; 0,88]	4 PC / 85,8% 0,71 [0,55; 0,88]	4 PC / 84,8% 0,71 [0,55; 0,87]	4 PC / 82,6% 0,79 [0,65; 0,93]	4 PC / 82% 0,82 [0,69; 0,95]	–	–	–

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor – околоопухолевая зона; PC (PrincipalComponent) – главные компоненты. Данные представлены в виде: количество главных компонент / %охвата дисперсий /AUC [95% ДИ]

Таблица 3.7 –Дискриминативные характеристики (AUC [95% ДИ]) логистических регрессионных моделей для предсказания степени дифференцировки ВПХК с использованием отбора текстурных показателей с помощью L1-регуляризации

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	–	–	12,0,95 [0,89; 1] p<0,001	1,0,62 [0,49; 0,75] p=0,291	–	–	–	4,0,82 [0,72; 0,93] p=0,124	2,0,79 [0,68; 0,9] p=0,196	4,0,75 [0,62; 0,87] p=0,466	–	6, 0,76 [0,63; 0,88] p=0,339
wavelet-LLH	–	–	–	–	3,0,78 [0,64; 0,91] p=0,068	4,0,75 [0,61; 0,9] p=0,083	–	1,0,74 [0,58; 0,9] p=0,159	1,0,71 [0,53; 0,9] p=0,124	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	1,0,64 [0,45; 0,82] p=0,689	1,0,6 [0,41; 0,78] p=0,906	–	–	1,0,7 [0,53; 0,88] p=0,331	1,0,76 [0,59; 0,92] p=0,143	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	1,0,65 [0,47; 0,82] p=0,628	–	–	1,0,6 [0,42; 0,78] p=0,760	–	4,0,78 [0,63; 0,93] p=0,060	–	–	–
wavelet-HLL	–	–	–	–	–	–	1,0,69 [0,53; 0,86] p=0,329	–	1,0,73 [0,55; 0,91] p=0,215	–	–	–
wavelet-HLH	–	–	–	–	–	1,0,67 [0,5; 0,85] p=0,368	3,0,78 [0,63; 0,93] p=0,075	3,0,74 [0,58; 0,9] p=0,153	6,0,81 [0,67; 0,96] p=0,015	–	–	–

Продолжение Таблицы 3.7

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
wavelet-HHL	–	–	–	1,0,74 [0,58; 0,89] p=0,217	1,0,75 [0,59; 0,9] p=0,205	1,0,69 [0,52; 0,85] p=0,362	6,0,97 [0,92; 1] p<0,001	3,0,8 [0,66; 0,94] p=0,052	2,0,76 [0,61; 0,92] p=0,089	–	–	–
wavelet-HHH	–	–	–	1,0,81 [0,7; 0,93] p=0,022	5,0,85 [0,74; 0,96] p=0,005	7,0,88 [0,77; 0,98] p=0,002	2,0,75 [0,59; 0,9] p=0,090	6,0,91 [0,82; 1] p=0,002	4,0,77 [0,59; 0,95] p=0,042	–	–	–
wavelet-LLL	–	–	–	–	1,0,62 [0,45; 0,79] p=0,770	2,0,72 [0,56; 0,89] p=0,262	–	3,0,8 [0,66; 0,94] p=0,066	4,0,87 [0,76; 0,98] p=0,007	–	–	–

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor – околоопухолевая зона.

Данные представлены в виде: количества предикторов, AUC [95% ДИ] и p-значений для сравнения AUC соответствующей модели с AUC модели с традиционными КТ-признаками

Таблица 3.8 –Дискриминативные характеристики (AUC [95% ДИ]) логистических регрессионных моделей для предсказания степени дифференцировки ВПХК с включением в качестве предикторов текстурных и клинических признаков

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	–	–	12, 0,96 [0,91; 1] p<0,001	1, 0,76 [0,65; 0,87] p=0,069	–	–	–	4, 0,84 [0,75; 0,94] p=0,013	2, 0,78 [0,67; 0,9] p=0,058	4, 0,78 [0,65; 0,9] p=0,07	–	6, 0,77 [0,65; 0,89] p=0,067
wavelet-LLH	–	–	–	–	3, 0,78 [0,64; 0,91] p=0,048	4, 0,76 [0,61; 0,9] p=0,055	–	1, 0,74 [0,58; 0,91] p=0,105	1, 0,69 [0,5; 0,89] p=0,141	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	1, 0,7 [0,53; 0,87] p=0,263	1, 0,64 [0,46; 0,83] p=0,513	–	–	1, 0,73 [0,56; 0,9] p=0,138	1, 0,77 [0,62; 0,93] p=0,071	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	1, 0,72 [0,55; 0,89] p=0,111	–	–	1, 0,66 [0,47; 0,84] p=0,234	–	4, 0,78 [0,62; 0,93] p=0,053	–	–	–
wavelet-HLL	–	–	–	–	–	–	1, 0,71 [0,54; 0,88] p=0,144	–	1, 0,73 [0,56; 0,91] p=0,166	–	–	–
wavelet-HLH	–	–	–	–	–	1, 0,72 [0,54; 0,89] p=0,099	3, 0,84 [0,7; 0,98] p=0,003	3, 0,76 [0,6; 0,91] p=0,062	6, 0,8 [0,65; 0,95] p=0,026	–	–	–

Продолжение Таблицы 3.8

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
wavelet-HHL	–	–	–	1, 0,74 [0,58; 0,9] p=0,101	1, 0,77 [0,62; 0,92] p=0,063	1, 0,68 [0,52; 0,85] p=0,275	6, 0,97 [0,92; 1] p<0,001	3, 0,83 [0,69; 0,98] p=0,003	2, 0,77 [0,61; 0,93] p=0,07	–	–	–
wavelet-HHH	–	–	–	1, 0,84 [0,73; 0,96] p=0,002	5, 0,85 [0,74; 0,96] p=0,005	7, 0,88 [0,77; 0,98] p=0,002	2, 0,78 [0,63; 0,92] p=0,017	6, 0,9 [0,8; 0,99] p=0,003	4, 0,78 [0,61; 0,95] p=0,047	–	–	–
wavelet-LLL	–	–	–	–	1, 0,66 [0,49; 0,83] p=0,332	2, 0,73 [0,57; 0,88] p=0,177	–	3, 0,83 [0,7; 0,96] p=0,014	4, 0,86 [0,75; 0,98] p=0,008	–	–	–

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor – околоопухолевая зона.

Данные представлены в виде: количества предикторов, AUC [95% ДИ] и p-значений для сравнения AUC соответствующей модели с AUC модели с традиционными КТ-признаками

Обобщенные ROC-кривые для оценки качества математических моделей предсказания степени дифференцировки опухоли с использованием отобранных в результате L1-регуляризации текстурных признаков и моделей, построенных с учетом как текстурных показателей, так и клинических признаков, для различных фаз контрастирования и областей сегментации изображений без преобразований представлены на Рисунках 3.4 и 3.5, соответственно. Визуальные различия кривых для перитуморальной зоны (Peritumor) и области, объединяющей перитуморальную зону и зону опухоли (Tumor+Peritumor), незначительны и могут считаться идентичными, что обусловлено сходными значениями AUC [95% ДИ] в отношении однотипных прогностических моделей: 0,82 [0,72; 0,93] против 0,84 [0,75; 0,94] для смешанной зоны сегментации в венозную фазу; 0,95 [0,89; 1] против 0,96 [0,91; 1] для перитуморальной области в нативную фазу; 0,76 [0,63; 0,88] против 0,77 [0,65; 0,89] для перитуморальной области в отсроченную фазу.

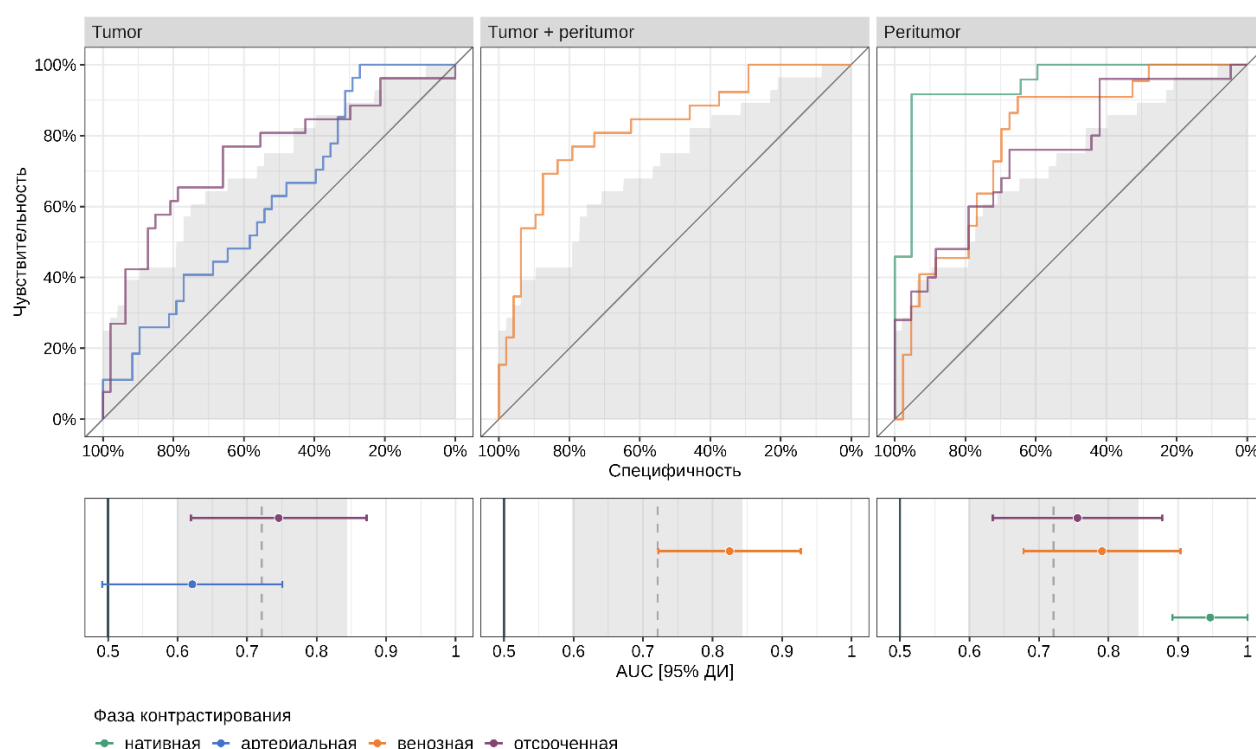


Рисунок 3.4 – ROC-кривые для предсказаний степени дифференцировки ВПХК с использованием моделей, полученных в результате отбора текстурных показателей с помощью L1-регуляризации, при сегментации изображений без преобразований

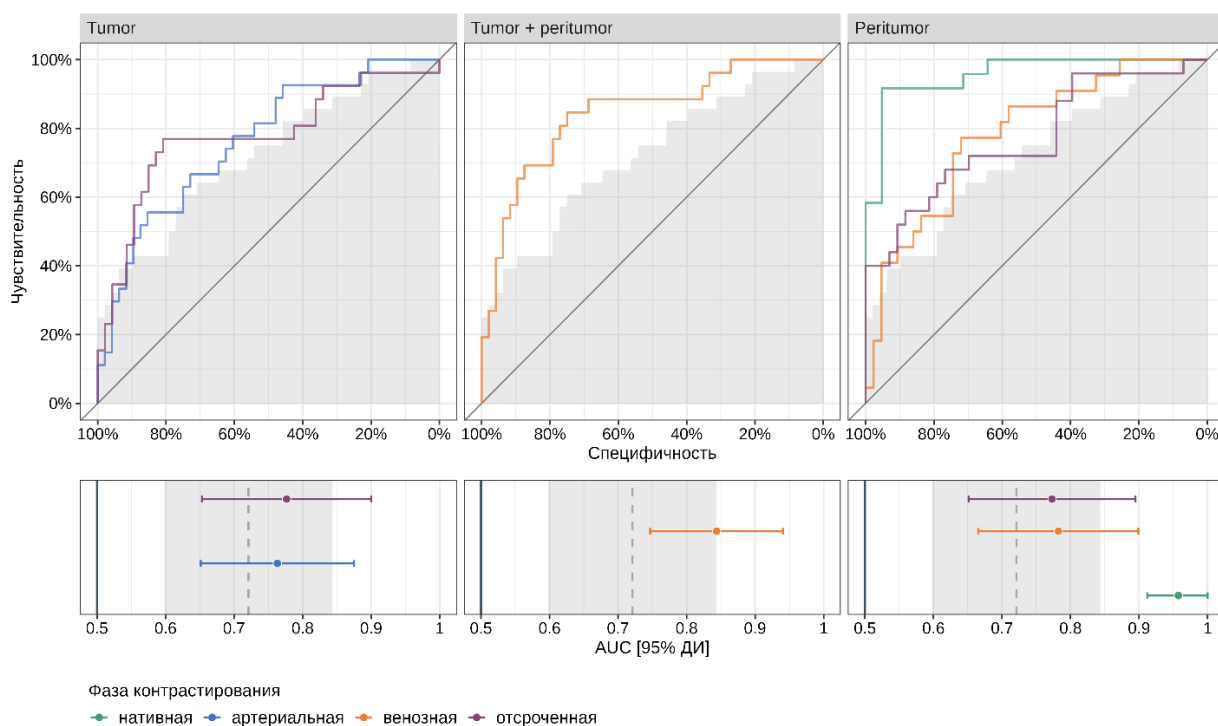


Рисунок 3.5 – ROC-кривые для предсказаний степени дифференцировки ВПХК, полученных с использованием логистических регрессионных моделей с включением в качестве предикторов текстурных показателей и клинических признаков при сегментации изображений без преобразований

Но для области объемного образования (Tumor) отмечаются визуальные различия ROC-кривых для комбинированной модели предсказания, включающей текстурные показатели и клинические признаки, и модели с использованием только текстурных признаков, отобранных через L1-регуляризацию, в отношении и артериальной фазы, и отсроченной фазы: величины AUC 0,76 [0,65; 0,87] против 0,62 [0,49; 0,75] для артериальной фазы и 0,78 [0,65; 0,9] против 0,75 [0,62; 0,87] – для отсроченной, соответственно. Однако, учитывая тот факт, что данные прогностические модели включали всего 1 предиктор, их нельзя считать надежными и в дальнейшем в исследовании они не участвовали.

С учетом количества ценных предикторов и величины AUC мы посчитали комбинированную модель для предсказания степени дифференцировки ВПХК с использованием клинических признаков и текстурных показателей венозной фазы, полученных после wavelet-HNL преобразования изображения опухоли, одной из

самых перспективных. Данная математическая модель характеризовалась значением псевдо- R^2 Найджелкерке равным 0,7, а значит, охватывала 70% дисперсии изучаемых предикторов, и AUC равным 0,97 [95% ДИ: 0,92; 1] (скорректированное значение после процедуры бутстрэпа – 0,82), 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% [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 (Рисунок 3.6 Б).

Для сравнения и проверки жизнеспособности модели мы также оценили данные показатели для точки отсечения 50%, так как данная точка была бы удобна для клинициста: значения прогноза менее 50% трактовались бы как большая вероятность наличия степени дифференцировки Grade 1 или Grade 2, а значения прогноза более 50% – как большая вероятность наличия степени дифференцировки Grade 3. При использовании такого порогового значения предсказанной вероятности степени дифференцировки Grade 3 полученная модель имела точность 69,7% [95% ДИ: 58,1; 79,8], чувствительность – 60,9% [95% ДИ: 24,5; 62,8] чувствительностью и специфичность – 85,4% [95% ДИ: 72,2; 93,9], что несколько хуже по сравнению с результатами, полученными при пороговом значении в 52%.

Анализ калибровочной кривой выявил у модели сложности в правильном прогнозировании степени дифференцировки ВПХК при реальном наличии градаций Grade 1 и 2 – кривая отклоняется от диагонали в обе стороны ниже порогового значения в 52%, а далее идет близко к диагонали. Таким образом, вероятность правильного прогнозирования реальной степени дифференцировки Grade 3 представляется весьма точной (Рисунок 3.6 А).

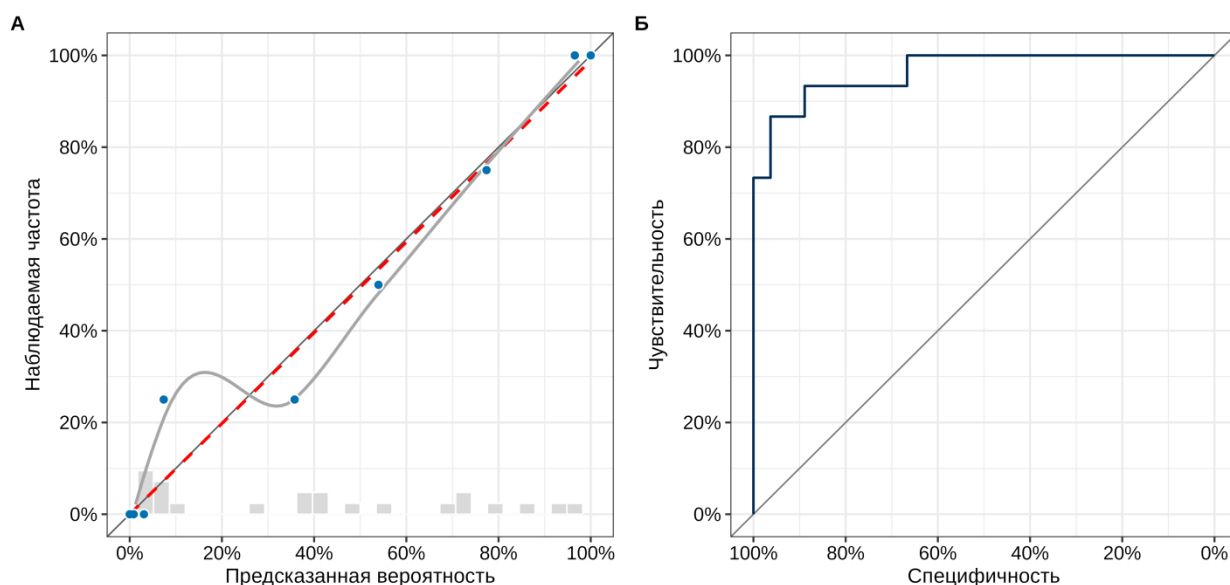


Рисунок 3.6 – Калибровочная кривая (А) и ROC-кривая (Б) для предсказаний, полученных с использованием модели

3.1.1. Обсуждение результатов прогнозирования степени злокачественности внутрипеченочной холангиокарциномы

Количество публикаций, посвященных текстурному анализу в оценке степени дифференцировки опухоли, дифференциальной диагностике, а также радиогеномике внутрипеченочной холангиокарциномы недостаточно, так как данное образование является редко встречающейся патологией по сравнению с гепатоцеллюлярной карциномой и метастатическим поражением печени.

Однако в крупных медицинских центрах с большим объемом оперативных вмешательств на гепатобилиарной зоне аккумулируется достаточное количество пациентов, у которых затруднительно определить правильную тактику лечения. При сравнении комбинированной модели для предсказания степени дифференцировки ВПХК с использованием клинических признаков и текстурных показателей венозной фазы, полученных после wavelet-HNL преобразования изображения опухоли, с моделью предсказания степени дифференцировки ВПХК с использованием только традиционных КТ-признаков, было обнаружено статистически значимое преимущество первой модели: AUC 0,97 против AUC 0,56 при $p < 0,001$. Преимущество модели связано с тем, что текстурные признаки,

полученные после wavelet-HNL преобразования, характерны для неоднородной структуры образований G2/3.

Среди КТ-характеристик мы выбрали для отбора такие параметры, дилатация протоков, гипертрофия или атрофия паренхимы, ретракция капсулы, очаги отсева, так как по данным научных публикаций, в том числе выполненных в нашем Центре, они являются наиболее точными в определении степени дифференцировки [4, 49, 50]. Полученные нами данные также сопоставимы с уже опубликованными результатами Baheti A. и соавт. (2020), которые также определили, что для степени дифференцировки Grade 3 характерна совокупность таких признаков, как гипертрофия или атрофия паренхимы печени, очаги отсева, однако они не учитывали такие КТ-признаки, как дилатация протоков, ретракция капсулы [31].

В исследовании Sun D. и соавт. определили, что дилатация протоков чаще встречается у низкодифференцированной ВПХК. В отличие от исследования коллег нами не было обнаружено статистически значимого влияния отдельных признаков на прогнозирование степени дифференцировки ВПХК ($p > 0,05$) [49].

Дополнительное использование текстурных показателей совместно с клиническими характеристиками 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. По результатам нашего исследования более информативной в определении низкодифференцированной ВПХК оказалась венозная фаза при сегментации перитуморальной области и непосредственно образования ($AUC=0,97$). Полученные нами результаты моделирования на основе текстурных показателей согласуются с данными Francesco F. и соавт. (2023) о наибольшей информативности венозной фазы контрастирования для прогнозирования степени дифференцировки ВПХК. Авторы отметили, что высокая степень злокачественности опухоли (Grade 3) была связана с повышенным накоплением

контрастного препарата в портальную фазу, а также с гетерогенностью структуры как опухоли (показатель GLDM_SDLGLE), так и перитуморальной области (высокие значения GLZLM_GLNU). Исследователи при определении степени дифференцировки получили $AUC = 0,76$ на основании модели, состоящей из текстурных и клинических характеристик, но не учитывали стандартные КТ-признаки образований [80]. В исследовании Qian et al. определили, что радиомическая модель превосходит клиническую ($AUC\ 0,95$ против $0,73$), однако Wang X et al. не подтвердили такие результаты [19, 40]. Peng et al. наблюдали недостоверные показатели радиомики в определении степени дифференцировки ВПХК ($AUC = 0,65$) [91]. Однако у вышеперечисленных исследований имелись ограничения: выполнялся текстурный анализ только венозной или артериальной фазы сканирования, использовались показатели радиомики без применения дополнительных фильтров, также количество пациентов с низкодифференцированной ВПХК было недостаточным для текстурного анализа. В нашем исследовании наибольшее количество пациентов было с наличием ВПХК G2/3, также при сегментации ВПХК мы использовали текстурные показатели более высокого порядка (с использованием wavelet-фильтров), преобразованных путем применения фильтров высоких (H) или низких (L) частот разложения, что привело к полной воспроизводимости данных. При помощи нашей диагностической модели можно с точностью 71,1 % выявить ВПХК G2/3.

Таким образом, разработанная нами комбинированная модель прогнозирования степени дифференцировки ВПХК, включающая в себя клинические признаки и текстурные показатели венозной фазы при сегментации образования и перитуморальной области, позволяет провести предоперационное неинвазивное определение степени дифференцировки ВПХК и дает возможность скорректировать тактику ведения и кратность наблюдения в послеоперационном периоде под конкретного пациента.

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

В исследование было включено 76 пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой (ВПХК), 30 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и 25 пациентов с наличием солитарных внутрипеченочных метастазов колоректального рака (МТС).

На первом этапе для дифференциальной диагностики ВПХК были отобраны КТ-признаки, характерные как для ВПХК, так и для ГЦР и МТС: размер опухоли, контуры образования, наличие гиперденсивного ободка при контрастном усилении, заполнение образования к венозной фазе контрастирования, дилатация внутрипеченочных желчных протоков протоков, очаги отсева, сегментарная гипертрофия/атрофия паренхимы печени.

В Таблице 3.9 представлены коэффициенты мультиномиальной модели (β) и уровни статистической значимости (p) для предсказания типа опухоли с включением КТ-характеристик опухоли в качестве предикторов. Учитывая величину модуля β и значение p , статистически значимое влияние на вероятность наличия ГЦР оказывают размер опухоли, заполнение в венозной фазе контрастирования и обнаружение очагов отсева. В отношении ВПХК – размер опухоли, обнаружение очагов отсева и дилатация протоков. Заполнение в венозной фазе для ВПХК оказалось не информативно. Полученная модель характеризовалась точностью 0,85. Скорректированное значение точности модели после «приближения» показателей выборки к генеральной совокупности через процедуру бутстрэпа оказалось равным 0,78. Для анализа корреляции между реальными и предсказанными моделью результатами был рассчитан коэффициент корреляции Мэтьюса, которых составил 0,73 (скорректированное значение – 0,61), то есть результаты модели совпадали с реальными в 73% случаев или, по скорректированным данным, – 61%, что ниже показателя точности. Учитывая тот факт, что изучаемая модель на основе традиционных КТ-характеристик ориентировалась на разграничение трех типов опухолей (небинарная

классификация), рассчитывался AUC Хэнда-Тилла, который оказался равен 0,95 (скорректированное значение – 0,88).

Таблица 3.9 – Коэффициенты многофакторной мультиномиальной модели для диагностики типа опухоли с использованием КТ-характеристик в качестве предикторов

Тип опухоли	Предиктор	β	SE	p
ГЦР	Свободный член / Intercept	-3,1	1,2	–
	Размер опухоли (см)	1,3	0,40	<0,001
	Четкие полициклические контуры	-0,57	1,2	0,626
	Гиперденсивный ободок при КУ	2,5	1,3	0,053
	Заполнение к венозной фазе	-5,6	1,4	<0,001
	Дилатация протоков	-0,0086	1,5	0,995
	Ретракция капсулы	-0,019	1,3	0,988
	Очаги отсева	8,8	0,60	<0,001
	Сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы	8,6	99	0,931
ВПХК	Свободный член / Intercept	-4,0	1,3	–
	Размер опухоли (см)	1,3	0,39	<0,001
	Четкие полициклические контуры	-2,1	1,1	0,053
	Гиперденсивный ободок при КУ	1,8	1,1	0,087
	Заполнение к венозной фазе	-1,2	1,3	0,359
	Дилатация протоков	3,4	1,1	0,002
	Ретракция капсулы	1,4	1,0	0,164
	Очаги отсева	10	0,6	<0,001
	Сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы	7	99	0,943

Примечание: SE – стандартная ошибка регрессии

Основная цель данного этапа исследования 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 3.7).

В отношении модели для дифференциальной диагностики ВПХК с остальными типами опухолей (ГЦР и МТС) 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].

Модель для дифференциальной диагностики ВПХК и ГЦР показала значение AUC, равное 0,92 [95% ДИ: 0,86; 0,97], точность – 85,8% [95% ДИ: 77,7; 91,9], чувствительность – 89,5% [95% ДИ: 80,3; 95,3], специфичность – 76,7% [95% ДИ: 57,7; 90,1].

Для модели по дифференциальной диагностике ВПХК и МТС значение AUC составило 0,95 [95% ДИ: 0,91; 0,99], точность – 87,1% [95% ДИ: 79; 93], чувствительность – 93,2% [95% ДИ: 84,7; 97,7], специфичность – 71,4% [95% ДИ: 51,3; 86,8]. Таким образом, все полученные модели демонстрировали высокое качество предсказания типа опухоли.

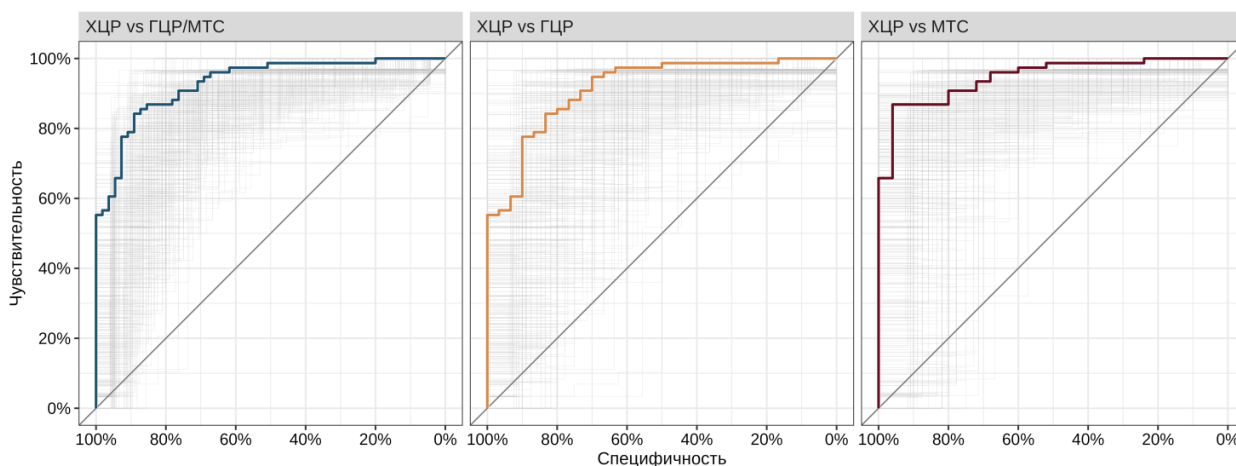


Рисунок 3.7 – ROC-кривые для предсказаний моделей по дифференцировке ВПХК, ГЦР и МТС с использованием традиционных КТ-признаков. Серым цветом выделены бутстрэп-оценки

По аналогии с поиском наилучшей модели для предсказания степени дифференцировки ВПХК, на втором этапе исследовательской работы по выявлению математических способов разграничения типа опухоли мы проводили статистический анализ моделей с использованием текстурных показателей КТ-

изображений. Для этого после 3D-сегментации образований определялась взаимосвязь между текстурными показателями и типом образования при помощи однофакторного регрессионного анализа. На Рисунке 3.8 представлены результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с типом опухоли. Лучшими режимами для оценки КТ-изображений считались те, которые включали наибольшее количество статистически значимых для дифференцировки типа опухолей текстурных признаков.

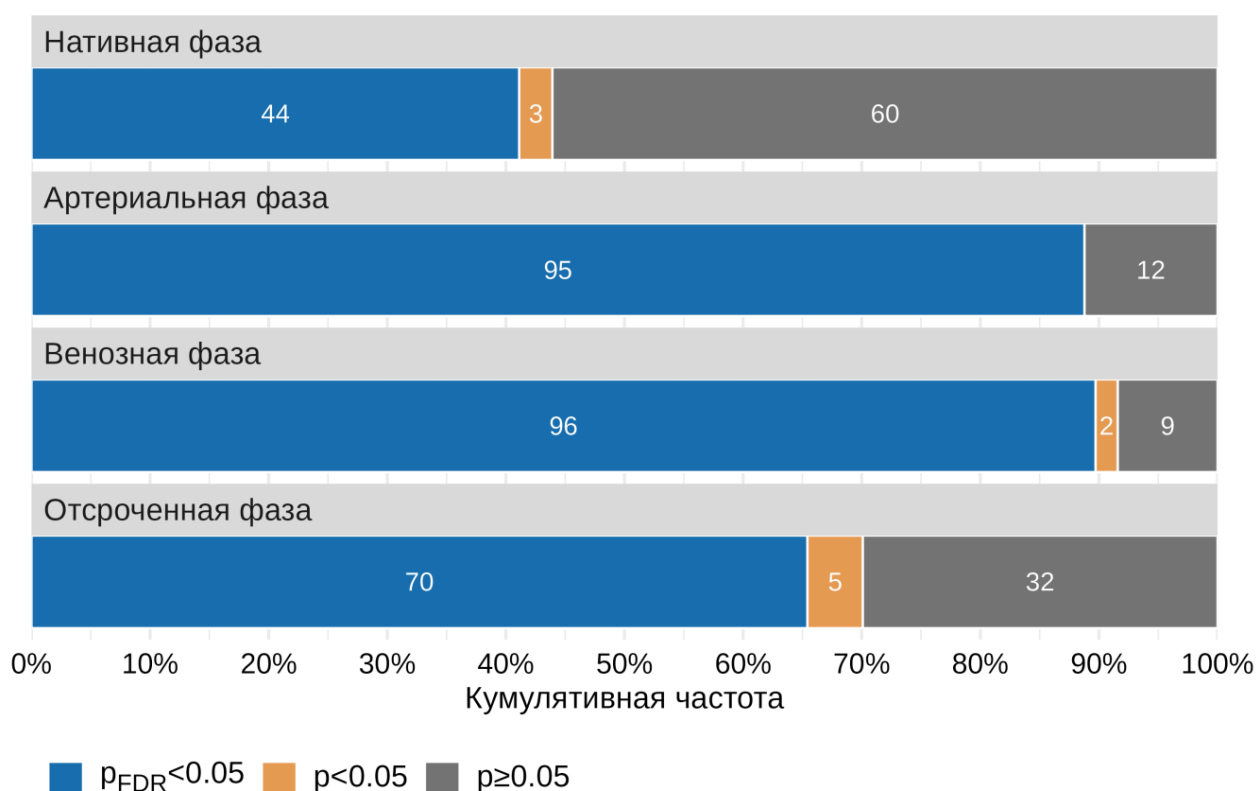


Рисунок 3.8 – Количество статистически значимых предикторов типа опухоли по результатам однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с типом опухоли, где p_{FDR} – уровень значимости после введения поправки на множественные сравнения

Наибольшее число статистически значимых предикторов типа опухоли было выявлено среди текстурных показателей венозной и артериальной фаз контрастирования (98 (91,6%) параметров и 95 (88,8%) параметров с $p < 0,05$, соответственно). Среди показателей отсроченной фазы было выявлено 75 (70,1%)

статистически значимых ($p < 0,05$) предикторов типа опухоли. Среди показателей нативной фазы – 47 (43,9%) статистически значимых ($p < 0,05$) предикторов.

Далее был проведен однофакторный анализ ассоциации текстурных показателей для двух пар изучаемых типов опухолей – ВПХК и ГЦР, ВПХК и МТС. В дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР (Рисунок 3.9 А) наибольшее число статистически значимых предикторов типа опухоли было выявлено среди текстурных показателей венозной и артериальной фазы (по 68 (63,6%) параметров с $p < 0,05$). Среди показателей отсроченной фазы было выявлено 44 (41,1%) статистически значимых ($p < 0,05$) предикторов, а среди параметров нативной фазы – 36 (33,6%) статистически значимых ($p < 0,05$) дискриминирующих предикторов.

При анализе роли текстурных показателей в дифференциальной диагностике ВПХК и МТС (Рисунок 3.9 Б) наибольшее число статистически значимых предикторов также было обнаружено среди текстурных показателей венозной (79 (73,8%) показателей с $p < 0,05$ и) и артериальной фазы (81 (75,7%) показатель с $p < 0,05$). Среди показателей отсроченной фазы было выявлено 70 (65,4%) статистически значимых ($p < 0,05$) предикторов. Среди показателей нативной фазы – 42 (39,3%) статистически значимых ($p < 0,05$) предиктора.

Таким образом, на основании однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с типом опухоли можно сделать вывод, что наибольшим числом предикторов, позволяющих дифференцировать ВПХК от ГЦР и МТС, характеризуются артериальная и венозная фазы контрастирования. Это может быть связано с тем, что ВПХК отличается интенсивным накоплением контрастного препарата и заполнением образования в венозную фазу за счет наличия фиброзного компонента.

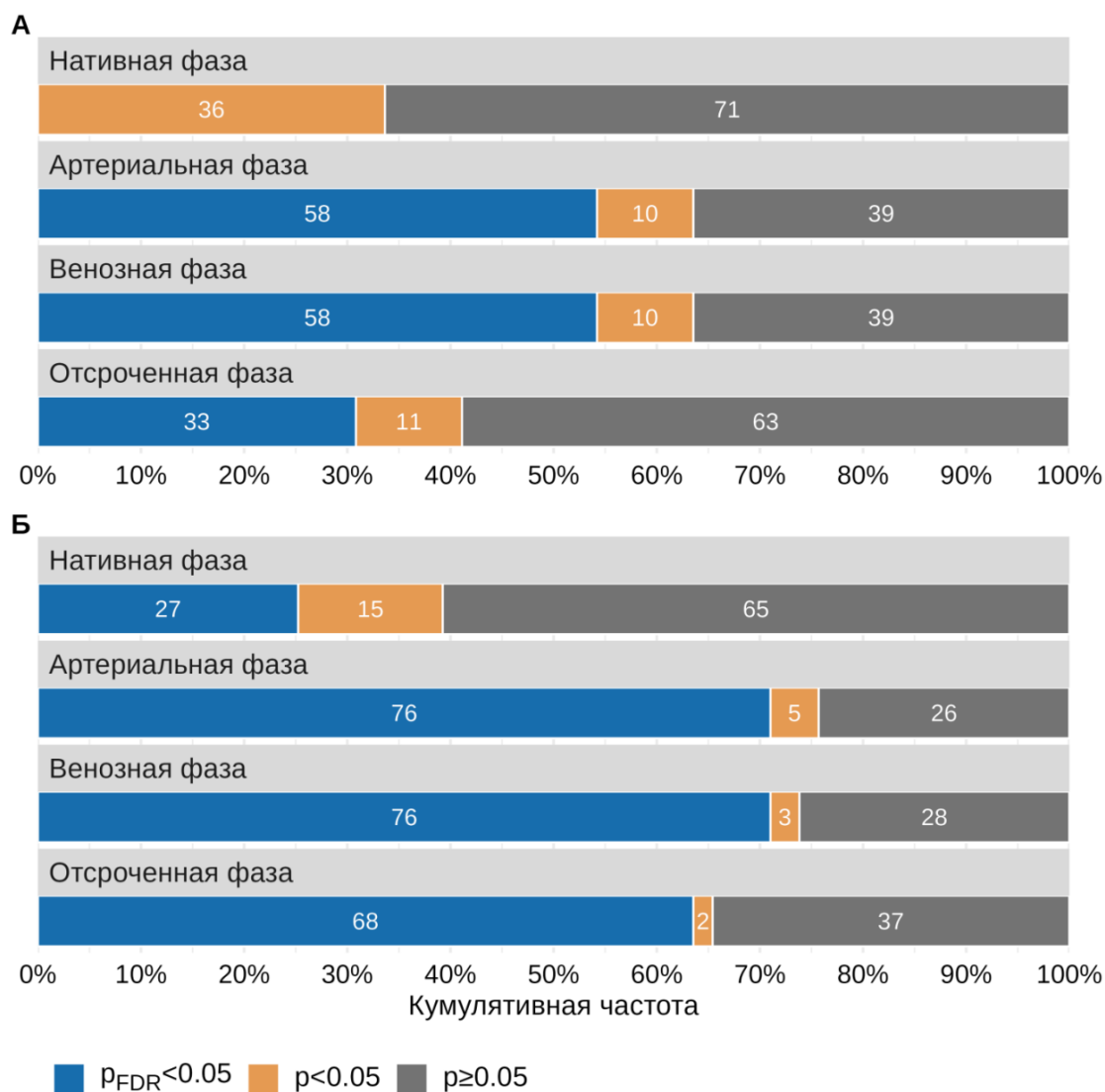


Рисунок 3.9 – Количество статистически значимых предикторов типа опухоли по результатам однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с типом опухоли: А – ВПХК против ГЦР, Б – ВПХК против МТС, где p_{FDR} – уровень значимости после введения поправки на множественные сравнения

Учитывая большое количество предикторов, изучаемых в артериальную и венозную фазы контрастирования, и гипотетическое наличие среди них ценных и индифферентных параметров, появилась необходимость вычленения из всего массива текстурных показателей самых информативных с помощью математических методов. Как и в случае построения моделей предсказания степени дифференцировки ВПХК, для сужения количества диагностически значимых предикторов использовались методы главных компонент и L1-регуляризация.

В Таблице 3.10 представлены результаты анализа ассоциации четырех первых главных компонент текстурных показателей разных фаз контрастирования, определяющих $\geq 80\%$ вариантов значений признака, с типом опухоли. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что наиболее информативными с точки зрения дифференциальной диагностики ВПХК и ГЦР являются текстурные показатели венозной фазы контрастирования. Существенных отличий AUC для бинарной классификации ВПХК и МТС в зависимости от фазы контрастирования выявлено не было. Однако, учитывая лучшие значения точности и коэффициента Мэтьюса, для дифференциации ВПХК и МТС также более показательна венозная фаза контрастирования.

Таблица 3.10 – Дискриминативные характеристики мультиномиальных моделей для дифференциальной диагностики ВПХК, ГЦР и МТС с включением первых четырех главных компонент

Фаза	Доля объясняемой дисперсии	Точность	Корреляция Мэтьюса	ВПХК vs ГЦР, AUC[95% ДИ]	ВПХК vs МТС, AUC[95% ДИ]
нативная	84,2%	0,67	0,38	0,68 [0,56; 0,79]	0,89 [0,82; 0,97]
артериальная	84,4%	0,69	0,42	0,78 [0,68; 0,87]	0,9 [0,83; 0,98]
венозная	84%	0,74	0,53	0,85 [0,78; 0,93]	0,9 [0,82; 0,98]
отсроченная	82,9%	0,7	0,43	0,75 [0,66; 0,85]	0,89 [0,82; 0,97]

В Таблице 3.11 представлены результаты многофакторного анализа предикторов типа опухоли среди текстурных показателей, отобранных путем метода L1-регуляризации, в зависимости от фазы контрастирования. В данном случае высокие значения AUC для математической модели демонстрировали оценка текстурных показателей как венозной фазы, так и артериальной фазы контрастирования (0,91 [95% ДИ: 0,86; 0,96] и 0,93 [95% ДИ: 0,88; 0,98], соответственно). Причем AUC венозной фазы при отборе предикторов методом L1-регуляризации был выше, чем аналогичный показатель при отборе предикторов методом главных компонент (0,93 [95% ДИ: 0,88; 0,98] против 0,85 [95% ДИ: 0,78; 0,93], соответственно). Существенных отличий AUC для дифференциации ВПХК

и МТС в зависимости от фазы контрастирования выявлено не было. Но с учетом лучших значений коэффициента корреляции Мэтьюса и точности более показательной для различения ВПХК и МТС также можно считать венозную фазу контрастирования.

Модель, включающая 12 текстурных показателей венозной фазы контрастирования, 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 (скорректированное значение на генеральную совокупность через процедуру бутстрэпа – 0,69), коэффициент корреляции Мэтьюса составил 0,64 (скорректированное значение – 0,69), а AUC Хэнда-Тилла – 0,94 (скорректированное значение – 0,83).

Таблица 3.11 – Дискриминативные характеристики мультиномиальных моделей дифференцировки различных типов опухолей, полученных с использованием отбора предикторов с помощью L1-регуляризации

Фаза	Предикторы	Точность	Корреляция Мэтьюса	ВПХК vs ГЦР, AUC[95% ДИ]	ВПХК vs МТС, AUC[95% ДИ]
нативная	SurfaceVolumeRatio, LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis, LeastAxisLength, Flatness	0,73	0,5	0,72 [0,62; 0,83]	0,9 [0,83; 0,98]
артериальная	SurfaceVolumeRatio, MaximumProbability, LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis, LeastAxisLength, Id, JointAverage, Flatness, MCC, SumAverage, SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	0,77	0,57	0,91 [0,86; 0,96]	0,94 [0,89; 0,99]
венозная	SurfaceVolumeRatio, DifferenceVariance, InverseVariance, LeastAxisLength, Correlation, JointAverage, SumAverage, SmallAreaLowGrayLevelEmphasis, Flatness, InterquartileRange, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis, SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	0,8	0,64	0,93 [0,88; 0,98]	0,95 [0,9; 1]
отсроченная	SurfaceVolumeRatio, LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis, LeastAxisLength, Flatness	0,72	0,48	0,76 [0,66; 0,85]	0,9 [0,82; 0,98]

Таким образом, она была определена как наиболее перспективная. В числе предикторов, отобранных с помощью метода L1-регуляризации, можно выделить:

- SufaceVolumeRatio – коэффициент отношения площади поверхности образования к его объему, указывающий на неровные контуры;
- DifferenceVariance – разница дисперсии, отражающая неоднородность образования и выявляющая значения высокой интенсивности, отклоняющиеся от среднего значения;
- InverseVariance – обратная дисперсия, которая определяет области с высоким уровнем серого;
- LeastAxisLength – наименьшая длина оси, используемая в том числе для расчета объема области образования и отражения гетерогенности опухоли;
- JointAverage – средняя интенсивность уровня серого;
- SumAverage – сумма средних, как мера неоднородности, которая определяет взаимосвязь между низкими и высокими значениями интенсивности;
- SmallAreaLowGrayLevelEmphasis (SALGLE) – акцентированные малые области низкого уровня серого, необходимая для измерения доли низких значений уровня серого в образовании;
- Flatness – степень плоскости объема относительно его длины, что указывает на неровность контуров образования;
- LargeAreaLowGrayLevelEmphasis (LALGLE) – акцентированные области низкого уровня серого, позволяющие определить зоны с более низкими значениями уровня серого в образовании;
- SmallAreaHighGrayLevelEmphasis (SAHGLE) – акцентированные малые области высокого уровня серого, которые определяют зоны с более высокими значениями уровня серого в образовании.

Наиболее значимыми являлись характеристики матрицы зон размера уровня серого (GLSZM), которые определяют степень гетерогенности и интенсивности контрастирования образования.

Следующим этапом исследовательской работы было определение качества модели по дискриминации образований в соответствии с типом опухолей,

включающей 12 текстурных показателей венозной фазы контрастирования, отобранных методом L1-регуляризации. В Таблице 3.12 представлены результаты многофакторного анализа предикторов типа опухоли, используемых для ее построения.

На Рисунке 3.10 изображены ROC-кривые для изучаемой модели. При дискриминации ВПХК и других типов опухолей (ГЦР и МТС) значение AUC составило 0,9 [95% ДИ: 0,85; 0,95], точность – 79,8% [95% ДИ: 71,9; 86,4], чувствительность – 85,5% [95% ДИ: 75,6; 92,5], специфичность – 71,7% [95% ДИ: 57,7; 83,2]. При дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР значение AUC составило 0,89 [95% ДИ: 0,82; 0,96], точность – 81,1% [95% ДИ: 72,4; 88,1], чувствительность – 85,5% [95% ДИ: 75,6; 92,5], специфичность – 70% [95% ДИ: 50,6; 85,3]. При дискриминации ВПХК и МТС значение AUC составило 0,92 [95% ДИ: 0,86; 0,98], точность – 82,8% [95% ДИ: 73,9; 89,7], чувствительность – 85,5% [95% ДИ: 75,6; 92,5], специфичность – 73,9% [95% ДИ: 51,6; 89,8]. Таким образом, изучаемая модель имела высокие качественные характеристики.

На третьем этапе мы сравнили эффективность диагностических моделей, полученных на основе традиционных КТ-признаков опухолевых образований, и моделей с использованием текстурных признаков, выделенных из сегментированных КТ-изображений и отсортированных методом L1-регуляризации. Были получены следующие результаты.

Модели с включением в качестве предикторов текстурных показателей нативной и отсроченной фазы характеризовались статистически значимо меньшим AUC (0,76 [95% ДИ: 0,67, 0,85], $p < 0,001$ и 0,78 [95% ДИ: 0,7, 0,86], $p = 0,001$, соответственно) при дискриминации ВПХК и других типов опухолей (ГЦР или МТС) по сравнению с моделью с включением традиционных КТ-признаков (AUC=0,93 [95% ДИ: 0,89; 0,97]). Различия при сравнении моделей с включением текстурных показателей артериальной (AUC=0,88 [95% ДИ: 0,82, 0,93], $p = 0,118$) и венозной (AUC=0,9 [95% ДИ: 0,85, 0,95], $p = 0,308$) фазы исследования не были статистически значимыми.

Таблица 3.12 – 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

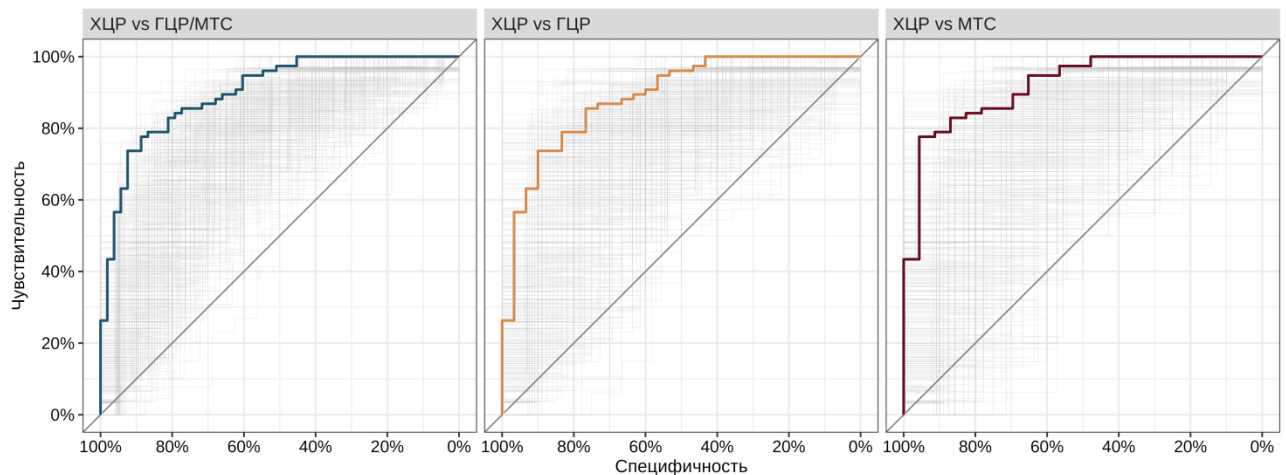


Рисунок 3.10 – ROC-кривые для модели предсказаний типа опухоли с использованием текстурных показателей в венозную фазу контрастирования.

Серым цветом выделены бутстрэп-оценки

При дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР значение AUC многофакторных моделей с включением текстурных показателей нативной ($AUC=0,72$ [0,62; 0,83], $p<0,001$) и отсроченной ($AUC=0,76$ [0,66; 0,85], $p=0,001$) фазы контрастирования были статистически значимо ниже по сравнению с моделью с включением традиционных КТ-признаков ($AUC=0,92$ [95% ДИ: 0,86; 0,97]). Различия при сравнении с моделями, основанными на включении текстурных показателей артериальной ($AUC=0,91$ [0,86; 0,96], $p=0,333$) и венозной ($AUC=0,93$ [0,88; 0,98], $p=0,478$) фазы исследования, не были статистически значимыми.

При дискриминации ВПХК и МТС значение AUC моделей с включением текстурных показателей нативной ($AUC=0,9$ [0,83; 0,98], $p=0,09$) и отсроченной ($0,9$ [0,82; 0,98], $p=0,089$) фазы контрастирования статистически значимо не отличались по сравнению с моделью с включением традиционных КТ-признаков ($AUC=0,95$ [95% ДИ: 0,91; 0,99]). Различия при сравнении с моделями с включением текстурных показателей артериальной ($AUC=0,94$ [0,89; 0,99], $p=0,106$) и венозной ($AUC=0,95$ [0,9; 1], $p=0,317$) фазы исследования также не были статистически значимыми.

3.2.1 Дифференциальная диагностика внутрипеченочной холангиокарциномы, гепатоцеллюлярного рака и внутрипеченочных метастазов колоректального рака

Количество публикаций, посвященных дифференциальной диагностике ВПХК, ГЦР и МТС ограничено, так как ВПХК является достаточно редкой первичной опухолью печени.

В результате исследования мы выявили статистически значимо различающиеся текстурные показатели и КТ-признаки в дифференциальной диагностике ВПХК, ГЦР и МТС и основании этих данных мы построили диагностические модели.

В отношении дифференциальной диагностики ВПХК ГЦР и МТС наиболее значимыми были такие КТ-признаки, как размер опухоли, обнаружение очагов отсева и дилатация внутрипеченочных желчных протоков.

Полученные данные сопоставимы с данными исследования Tian H и соавт. (2024), которые также определили, что дилатация внутрипеченочных желчных протоков является отличительным признаком ВПХК, однако авторы также выявили, что наличие гиперденсивного ободка может являться одним из ключевых КТ-признаков в дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР ($AUC=0,84$) [41].

При проведении текстурного анализа наша модель впервые включает данные нативной и отсроченной фаз КТ-сканирования, а также помимо текстурных показателей, учитывает КТ-признаки. В ранее опубликованных работах использовались данные, извлеченные только из артериальной и венозной фаз КТ-сканирования [10, 26, 83, 85].

При дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР нами установлено, что данные нативной и отсроченной фаз сканирования обладали наименьшей информативностью ($AUC=0,76$) при сравнении с данными венозной и артериальной фаз, а также при сравнении с моделью, основанной на традиционных КТ-признаках ($AUC=0,95$ против $AUC=0,93$).

Полученные нами данные сходны с результатами Liu X. и соавт. (2021), которые также извлекли наибольшее количество дифференцирующих текстурных показателей из портальной фазы КТ-изображений ГЦР и ВПХК ($AUC = 0,71$) [23].

Нами была создана модель по дискриминации образований в соответствии с типом образования, включающей 12 текстурных показателей венозной фазы контрастирования, отобранных методом L1-регуляризации ($AUC = 0,95$).

Аналогичная нашей диагностическая модель Xiaoliang Xu и соавт. (2022) на основе текстурных показателей, полученных при 3D-сегментации в портальную фазу, продемонстрировала перспективные результаты в дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР: AUC 0,855 в тренировочной подгруппе и 0,847 – в тестируемой подгруппе [27]. Однако в рамках нашего исследования мы не производили разделение набора данных на 2 поднабора (обучающий/тренировочный и тестовый) поскольку общий размер выборки мал. Деление малого размера выборки на 2 поднабора привело бы к усугублению проблем при отборе предикторов и оценке регрессионных коэффициентов с использованием тренировочного поднабора, при этом оценки out-of-sample предсказательны характеристик полученной модели также были неточными и характеризовались большой дисперсией. В связи с малым размером выборки нами были предприняты следующие меры: 1) для снижения риска переобучения использовалась LASSO-регрессия для отбора предикторов (регрессия со штрафом на большие значения коэффициентов) 2) проводилась оценка скорректированных характеристик модели с использованием непараметрического бутстрепа, который позволяет также проводить экстраполяцию на новых пациентов.

В числе отобранных при сегментации венозной фазы радиомических предикторов наиболее значимыми оказались характеристики матрицы зон размера уровня серого (GLSZM), которые определяют степень интенсивности контрастирования и гетерогенности образования. Данные параметры отражают разницу между характером накопления контрастного препарата ВПХК и ГЦР. Mahmoudi S и соавт. в качестве радиомических признаков также использовали признаки GLSZM и GLRLM (матрица длин серий уровня серого), необходимые для

количественной оценки гетерогенности образования путем отражения взаимосвязи между соседними вокселями [29].

Таким образом, для дифференциальной диагностики ВПХК можно применять многоступенчатый подход анализа изображений, включающий в себя построение моделей, основанных на традиционных КТ-признаках и текстурных показателях, извлеченных из КТ-изображений. Разработанные нами диагностические модели на основе КТ-изображений, позволяют отличить ВПХК от ГЦР и МТС, что может облегчить дифференциальную диагностику в будущем.

3.3. Радиогеномика внутрипеченочной холангиокарциномы

Для решения третьей задачи мы включили 22 пациента, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование блоков гистологического материала у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой. 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).

В Таблице 3.13 представлены результаты одномерного сравнительного анализа двух групп пациентов, имеющих и не имеющих мутации KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET, по методу хи-квадрата Пирсона в отношении КТ-признаков опухоли. Статистически значимых отличий между группами по признаку наличия мутаций в отношении КТ-признаков установлено не было.

Следующей попыткой обнаружить статистически значимые закономерности был расчет многофакторной модели вероятности наличия мутаций в зависимости от нахождения того или иного КТ-признака (Таблица 3.14). Статистически значимых прогностических предикторов обнаружено не было ($p > 0,05$). Однако, учитывая тот факт, что 95% ДИ для ОШ наличия сегментарной атрофии/гипертрофии паренхимы не содержал 1, условно можно считать данный показатель статистически значимым.

Таблица 3.13 – Сравнительный анализ КТ-признаков ВПХК по наличию или отсутствию мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET

Характеристика	Нет мутаций n=57	Есть мутации n=19	p
Размер опухоли (см)	6 (4; 10)	6 (3,8; 8,3)	0,966
Четкие полициклические контуры	37 (64,9%)	16 (84,2%)	0,113
Гиперинтенсивный ободок при контрастном усилении	44 (77,2%)	18 (94,7%)	0,168
Заполнение к венозной фазе	47 (82,5%)	17 (89,5%)	0,719
Дилатация протоков	31 (54,4%)	11 (57,9%)	0,79
Ретракция капсулы	35 (61,4%)	13 (68,4%)	0,583
Очаги отсева	10 (17,5%)	6 (31,6%)	0,208
Сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы	17 (29,8%)	2 (10,5%)	0,129

Полученная модель демонстрировала значение псевдо- R^2 Найджелкерке равное 0,21 и AUC равное 0,74 [95% ДИ: 0,62; 0,86] (скорректированное значение на генеральную совокупность – 0,62), что характеризовало ее как модель со средними прогностическими способностями. При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности наличия мутаций 20% (оценка оптимального порога проводилась по J-статистике Юдена) точность изучаемой модели составила 63,2% [95% ДИ: 51,3; 73,9], чувствительность – 94,7% [95% ДИ: 74; 99,9] и специфичность – 52,6% [95% ДИ: 39; 66] (Рисунок 3.11 Б).

Однако точка отсечения 20% может быть неудобной для клинического использования, поэтому аналогичные расчеты были проведены для порогового значения 50%, когда значения ниже 50% рассматривались бы как меньшая вероятность наличия мутации, а значения выше 50% – как большая вероятность наличия мутаций. Таким образом, при использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности наличия мутаций 50% полученная модель характеризовалась 73,7% [95% ДИ: 62,3; 83,1] точностью, 10,5% [95% ДИ: 1,3; 33,1] чувствительностью и 94,7% [95% ДИ: 85,4; 98,9] специфичностью.

Таблица 3.14 – Коэффициенты многофакторной модели предсказания наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET в зависимости от КТ-признаков

Предиктор	β (SE)	ОШ	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	-3,99 (1,62)	—	—	—	—
Размер опухоли (см)	-0,01 (0,11)	0,99	0,79; 1,22	0,902	1,45
Четкие полициклические контуры	0,84 (0,8)	2,31	0,53; 13,07	0,295	1,18
Гиперинтенсивный ободок при контрастном усилении	1,11 (1,25)	3,03	0,33; 68,69	0,374	1,27
Заполнение к венозной фазе	0,95 (0,97)	2,58	0,43; 22,09	0,327	1,25
Дилатация протоков	0,83 (0,69)	2,29	0,62; 9,59	0,228	1,41
Ретракция капсулы	0,29 (0,7)	1,34	0,35; 5,75	0,676	1,34
Очаги отсева	0,91 (0,72)	2,49	0,60; 10,68	0,208	1,26
Сегментарная атрофия/гипертрофия паренхимы	-1,79 (0,95)	0,17	0,02; 0,93	0,061	1,34

Примечание: β – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка регрессии, ОШ – отношение шансов, VIF – коэффициент инфляции дисперсии

Неудовлетворительная чувствительность модели видна и на калибровочном графике (Рисунок 3.11 А), отражающем явную недооценку реальной вероятности нахождения мутаций.

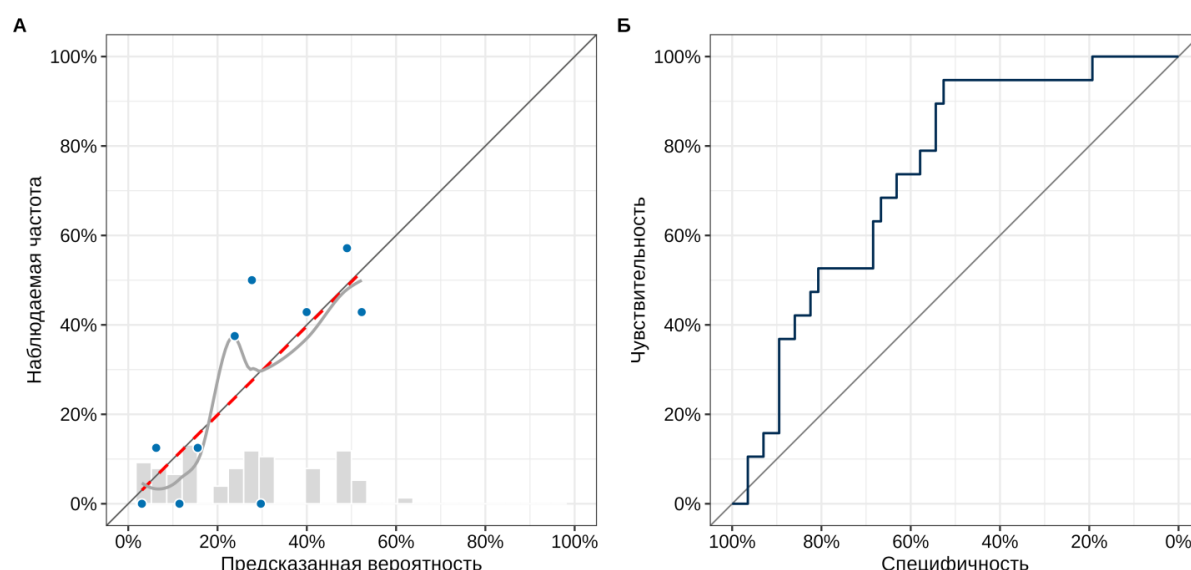


Рисунок 3.11 – Калибровочная кривая (А) и ROC-кривая (Б) для модели предсказания наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET в зависимости от КТ-признаков

Следующим этапом поиска предикторов обнаружения мутаций был анализ текстурных показателей, полученных из КТ-изображений в разные фазы контрастирования при использовании различных фильтров преобразования (Таблица 3.15).

Ценными с точки зрения информативности признавались те режимы, которые содержали наибольшее количество статистически значимых предикторов обнаружения мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET. Так, наибольшее число статистически значимых предикторов было характерно для сегментации изображений опухоли в венозной фазе после wavelet-LLH трансформации (60 (64,5%) текстурных параметров статистически значимо ассоциированных с наличием мутаций), а худшие результаты продемонстрировали режимы wavelet-LHL, wavelet-LHH, wavelet-HHL и wavelet-HHH.

Чтобы упростить диагностическую модель и уменьшить количество значимых для прогноза мутаций предикторов, была проведена процедура выделения главных компонент (Таблица 3.16). Наиболее информативным типом сегментации в отношении предсказания наличия мутаций были wavelet-LLL преобразованные изображения опухоли (модель с 4 главными компонентами, объясняющими 84,8% дисперсии имела AUC равный 0,85 [95% ДИ: 0,65; 1]), области опухоли и перитуморальной области (модель с 4 главными компонентами, объясняющими 82,6% дисперсии имела AUC равный 0,9 [95% ДИ: 0,8; 1]) и перитуморальной области (модель с 4 главными компонентами, объясняющими 82% дисперсии имела AUC равный 0,88 [95% ДИ: 0,76; 0,99]) в венозную фазу контрастирования.

Далее для сокращения количества предикторов и оптимизации анализа все текстурные показатели были подвергнуты L1-регуляризации. Полученные модели представлены в Таблице 3.17. Наиболее высокой дискриминативной способностью в отношении наличия мутаций характеризовались модели с включением 11 показателей артериальной фазы при сегментации изображений перитуморальной области без преобразований (AUC=0,92 [95% ДИ:0,85; 0,99]), модели с включением 4 текстурных показателей артериальной фазы при анализе изображений опухоли и

перитуморальной области после wavelet-LLL преобразования ($AUC=0,91$ [95% ДИ: 0,81; 1]) и модели с включением 6 текстурных параметров венозной фазы при сегментации опухоли и перитуморальной области после wavelet-LLL преобразования ($AUC=0,9$ [95% ДИ: 0,8; 1]).

Таблица 3.15 – Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с наличием мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET в зависимости от фазы контрастирования, локализации и типа обработки изображения.

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	0/107 (0%)	1/107 (0,9%)	1/107 (0,9%)	33/107 (30,8%)	37/107 (34,6%)	30/107 (28%)	20/107 (18,7%)	33/107 (30,8%)	17/107 (15,9%)	33/107 (30,8%)	29/107 (27,1%)	33/107 (30,8%)
wavelet-LLH	–	–	–	30/93 (32,3%)	20/93 (21,5%)	11/93 (11,8%)	60/93 (64,5%)	36/93 (38,7%)	16/93 (17,2%)	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	0/93 (0%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	1/93 (1,1%)	2/93 (2,2%)	0/93 (0%)	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	0/93 (0%)	1/93 (1,1%)	1/93 (1,1%)	24/93 (25,8%)	21/93 (22,6%)	1/93 (1,1%)	–	–	–
wavelet-HLL	–	–	–	1/93 (1,1%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	28/93 (30,1%)	9/93 (9,7%)	2/93 (2,2%)	–	–	–
wavelet-HLH	–	–	–	27/93 (29%)	14/93 (15,1%)	2/93 (2,2%)	30/93 (32,3%)	23/93 (24,7%)	1/93 (1,1%)	–	–	–
wavelet-HHL	–	–	–	1/93 (1,1%)	1/93 (1,1%)	0/93 (0%)	1/93 (1,1%)	1/93 (1,1%)	1/93 (1,1%)	–	–	–
wavelet-HHH	–	–	–	1/93 (1,1%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	0/93 (0%)	–	–	–
wavelet-LLL	–	–	–	9/93 (9,7%)	17/93 (18,3%)	13/93 (14%)	32/93 (34,4%)	35/93 (37,6%)	19/93 (20,4%)	–	–	–

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor – околоопухолевая зона. Данные представлены в виде: количество найденных значимых предикторов/общее число предикторов (процентное соотношение)

Таблица 3.16 – Дискриминативные характеристики (AUC [95% ДИ]) логистических регрессионных моделей прогнозирования наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET в зависимости от характера текстурных показателей с включением первых главных компонент

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	4 PC / 85% 0,59 [0,44; 0,74]	4 PC / 83,1% 0,63 [0,48; 0,78]	4 PC / 82,1% 0,63 [0,47; 0,8]	4 PC / 84,9% 0,72 [0,6; 0,84]	4 PC / 83,3% 0,75 [0,63; 0,87]	4 PC / 82,2% 0,73 [0,58; 0,89]	4 PC / 83,3% 0,68 [0,55; 0,82]	4 PC / 81,3% 0,72 [0,59; 0,85]	4 PC / 81,7% 0,69 [0,53; 0,85]	4 PC / 81,8% 0,71 [0,57; 0,85]	4 PC / 81,4% 0,72 [0,59; 0,86]	4 PC / 81,3% 0,72 [0,57; 0,87]
wavelet-LLH	–	–	–	3 PC / 83,5% 0,78 [0,55; 1]	3 PC / 83,1% 0,76 [0,52; 0,99]	3 PC / 83,9% 0,74 [0,47; 1]	3 PC / 83,8% 0,78 [0,62; 0,95]	3 PC / 83,7% 0,78 [0,58; 0,97]	3 PC / 84,8% 0,75 [0,56; 0,95]	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	3 PC / 84,8% 0,66 [0,44; 0,87]	3 PC / 82,6% 0,7 [0,47; 0,93]	3 PC / 81,9% 0,74 [0,48; 1]	3 PC / 85,1% 0,73 [0,51; 0,95]	3 PC / 83% 0,77 [0,52; 1]	3 PC / 82,9% 0,74 [0,48; 0,99]	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	3 PC / 83,4% 0,71 [0,52; 0,9]	3 PC / 83,8% 0,73 [0,57; 0,89]	3 PC / 80,6% 0,67 [0,46; 0,88]	3 PC / 83,7% 0,76 [0,59; 0,92]	3 PC / 84,9% 0,77 [0,61; 0,92]	3 PC / 81,8% 0,71 [0,52; 0,91]	–	–	–

Продолжение Таблицы 3.16

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
wavelet-HLL	—	—	—	3 PC / 81,7% 0,67 [0,45; 0,89]	3 PC / 82,8% 0,67 [0,45; 0,89]	3 PC / 83,2% 0,64 [0,45; 0,84]	3 PC / 83,4% 0,76 [0,56; 0,95]	3 PC / 81,7% 0,72 [0,47; 0,97]	3 PC / 81,6% 0,71 [0,44; 0,97]	—	—	—
wavelet-HLH	—	—	—	3 PC / 80,6% 0,76 [0,6; 0,91]	3 PC / 81,5% 0,75 [0,58; 0,91]	4 PC / 84,8% 0,66 [0,47; 0,85]	3 PC / 84,2% 0,77 [0,59; 0,95]	3 PC / 83,4% 0,76 [0,59; 0,93]	3 PC / 80,5% 0,73 [0,54; 0,92]	—	—	—
wavelet-HHL	—	—	—	3 PC / 83,3% 0,62 [0,39; 0,85]	3 PC / 83,1% 0,58 [0,39; 0,78]	3 PC / 80,8% 0,57 [0,3; 0,85]	3 PC / 82,4% 0,67 [0,41; 0,93]	3 PC / 82,2% 0,67 [0,4; 0,93]	4 PC / 85% 0,69 [0,45; 0,93]	—	—	—
wavelet-HHH	—	—	—	3 PC / 81,3% 0,58 [0,34; 0,82]	3 PC / 81,3% 0,59 [0,32; 0,85]	4 PC / 82,7% 0,72 [0,5; 0,93]	3 PC / 84,3% 0,64 [0,44; 0,84]	4 PC / 85,6% 0,68 [0,46; 0,9]	4 PC / 83,2% 0,71 [0,46; 0,96]	—	—	—
wavelet-LLL	—	—	—	3 PC / 80,9% 0,69 [0,5; 0,88]	4 PC / 86,5% 0,76 [0,59; 0,94]	4 PC / 85,8% 0,81 [0,65; 0,97]	4 PC / 84,8% 0,85 [0,65; 1]	4 PC / 82,6% 0,9 [0,8; 1]	4 PC / 82% 0,88 [0,76; 0,99]	—	—	—

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor – околоопухолевая зона; PC (PrincipalComponent) – главные компоненты. Данные представлены в виде: количество главных компонент / %охвата дисперсий / AUC [95% ДИ]

Таблица 3.17 – Дискриминативные характеристики (AUC [95% ДИ]) логистических регрессионных моделей прогнозирования наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET с использованием отбора текстурных показателей с помощью L1-регуляризации

Image type	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor
original	–	–	7, 0,84 [0,74; 0,94]	3, 0,74 [0,61; 0,88]	3, 0,78 [0,66; 0,9]	11, 0,92 [0,85; 0,99]	–	3, 0,78 [0,66; 0,9]	4, 0,79 [0,65; 0,92]	6, 0,81 [0,71; 0,92]	5, 0,78 [0,66; 0,91]	5, 0,8 [0,67; 0,93]
wavelet-LLH	–	–	–	–	–	–	1, 0,76 [0,57; 0,95]	1, 0,76 [0,57; 0,95]	–	–	–	–
wavelet-LHL	–	–	–	–	1, 0,6 [0,31; 0,89]	–	–	–	–	–	–	–
wavelet-LHH	–	–	–	–	–	1, 0,71 [0,47; 0,94]	–	2, 0,78 [0,59; 0,96]	–	–	–	–
wavelet-HLL	–	–	–	1, 0,71 [0,49; 0,94]	–	–	–	2, 0,76 [0,54; 0,98]	1, 0,76 [0,55; 0,97]	–	–	–
wavelet-HLH	–	–	–	1, 0,78 [0,63; 0,92]	1, 0,67 [0,5; 0,85]	–	–	1, 0,71 [0,48; 0,95]	–	–	–	–

Продолжение Таблицы 3.17

Imagetype	Нативная фаза			Артериальная фаза			Венозная фаза			Отсроченная фаза		
	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Tumor	Tumor + peritumor	Peritumor	Tumor	Tumor	Tumor	Tumor + peritumor
wavelet-HHH	–	–	–	–	2, 0,79 [0,58; 1]	–	–	–	–	–	–	–
wavelet-HHL	–	–	–	–	5, 0,86 [0,74; 0,99]	–	–	–	–	–	–	–
wavelet-LLL	–	–	–	–	4, 0,91 [0,81; 1]	5, 0,85 [0,72; 0,98]	1, 0,84 [0,72; 0,97]	4, 0,9 [0,8; 1]	–	–	–	–

Примечание: Tumor – области опухоли; Tumor + peritumor – область опухоли и околоопухолевой зоны; Peritumor– околоопухолевая зона. Данные представлены в виде: количество предикторов, AUC [95% ДИ]

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 3.18 представлена многофакторная модель для предсказания вероятности наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET с использованием отобранных 11 текстурных предикторов.

Таблица 3.18 – 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

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

- Flatness- степень плоскости объема относительно его длины, что указывает на неровность контуров образования
- SurfaceArea- площадь поверхности, дескриптор трехмерного размера и формы;

- SufaceVolumeRatio – коэффициент отношения площади поверхности образования к его объему, указывающий на неровные контуры;
- Kurtosis — мера, которая дает представление о форме образования и распределении вокселей;
- Median -средняя интенсивность серого уровня в пределах ROI;
- RootMeanSquared – квадратный корень среднего значения, указывает на наличие в образовании вокселей с высокими значениями интенсивности серого;
- InverseVariance – обратная дисперсия, которая определяет области с высоким уровнем серого;
- MCC- Максимальный коэффициент корреляции, является мерой сложности текстуры;
- Long_Run_Low_Gray_Level_Emphasis- длина больших пробегов низких уровней серого, отражающий грубую текстуру образования;
- Large_Area_High_Gray_Level_Emphasis -измеряет пропорцию в изображении совместного распределения зон большего размера с более высоким уровнем серого;
- Busyness – это мера, указывающая на изменение интенсивности между соседними пикселями.

Наибольшей прогностической ценностью обладал текстурный показатель Long_Run_Low_Gray_Level_Emphasis, который отражает грубую текстуру образования, а также неровность контуров.

На Рисунке 3.12 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 [95% ДИ: 0,85; 0,99] (скорректированное значение – 0,65) (Рисунок 3.12, Б). Такую существенную разницу между AUC с исходными значениями и AUC с данными, скорректированными на генеральную совокупность, отчасти объясняет калибровочная кривая. Форма кривой отражает недостаточно активную оценку риска обнаружения мутаций и склонность модели занижать предсказанную

вероятность по сравнению с реальной при ее значениях предсказанной вероятности выше 30% (Рисунок 3.12, А).

В результате, при использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности наличия мутаций точки на 50% полученная модель характеризовалась 82,1% [95% ДИ: 70,8; 90,4] точностью, 40% [95% ДИ: 16,3; 67,7] чувствительностью и 94,2% [95% ДИ: 84,1; 98,8] специфичностью. В свою очередь при использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности наличия мутаций точки на 26%, которая определялась в J-статистики Юдена как оптимальное пороговое значение, полученная модель характеризовалась 89,6% [95% ДИ: 79,7; 95,7] точностью, 93,3% [95% ДИ: 68,1; 99,8] чувствительностью и 88,5% [95% ДИ: 76,6; 95,6] специфичностью.

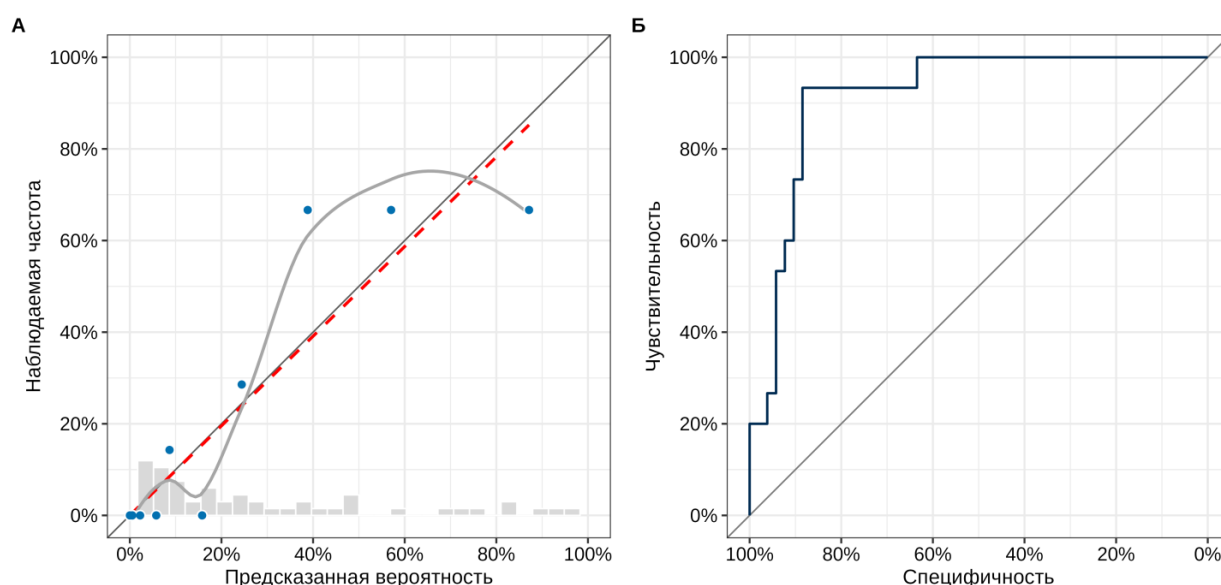


Рисунок 3.12 – Калибровочная кривая (А) и ROC-кривая (Б) для предсказаний наличия мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET, полученных с использованием модели, включающей текстурные показатели артериальной фазы контрастирования перитуморальной зоны

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что радиомическая модель прогнозирования мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET имела статистически значимое преимущество по сравнению с прогностической моделью, включающей в качестве предикторов традиционные КТ-характеристики

опухоли: AUC 0,92 против AUC 0,74, соответственно. Модель прогнозирования риска обнаружения мутаций KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET, основанная на текстурном анализе может помочь в решении конкретных клинических задач.

3.3.1 Результаты радиогеномики внутрипеченочной холангиокарциномы

Способность прогнозировать наличие мутаций ВПХК на основе предоперационной визуализации может потенциально принести пользу ведению пациентов и изменить решение о хирургическом вмешательстве или неoadьювантной терапии. На первом этапе мы пытались определить вероятность наличия мутаций в зависимости от нахождения того или иного КТ-признака. Статистически значимых прогностических предикторов обнаружено не было ($p>0,05$). Наши результаты согласуются с результатами Aherne E и соавт. (2018), которые в своем исследовании также не обнаружили связей между особенностями визуализации ВПХК и наличием генетических мутаций [56]. Однако Baheti и соавт. (2014) определили, что наличие внутрипеченочных метастазов ассоциированы с наличием мутаций IDH1, IDH2, KRAS [31].

На втором этапе был проведен анализ текстурных показателей, полученных из КТ-изображений в разные фазы контрастирования при использовании различных фильтров преобразования и поиск предикторов, определяющих вероятность наличия мутаций ВПХК KRAS, BRAF, IDH1/2 или MET. Наибольшее число статистически значимых предикторов было характерно для сегментации изображений опухоли в венозной фазе после wavelet-LLH трансформации (60 (64,5%) текстурных параметров статистически значимо ассоциированных с наличием мутаций), а худшие результаты продемонстрировали режимы wavelet-LHL, wavelet-LHH, wavelet-HHL и wavelet-HHH. Однако наиболее чувствительной была признана модель прогнозирования наличия мутаций с включением 11 показателей артериальной фазы при сегментации изображений перитуморальной области без преобразований (AUC=0,92). Vigano L. и соавт. (2025) также определили, что радиомическая модель, включающая в себя текстурные показатели артериальной фазы при сегментации перитуморальной области, является

статистически значимой для определения наличия микроваскулярной инвазии и мутаций FGFR2 (AUC = 0,89) и IDH1 (AUC = 0,81) [36]. В данном исследовании также было отмечено, что наличие микроваскулярной инвазии коррелирует с наличием мутаций IDH1. Однако в исследовании Idris T. и соавт. наиболее чувствительной являлась модель с включением текстурных показателей в портальную фазу (AUC=0,98). В данном исследовании показатели первого порядка, такие как «однородность», «энергия», «корреляция» являлись наиболее статистически значимыми предикторами [35]. В отличие от предыдущего исследования мы определили, что текстурные показатели второго порядка обладают наибольшей диагностической ценностью, в том числе такой текстурный показатель, как LongRunLowGrayLevelEmphasis – длина больших пробегов низких уровней серого, отражающий грубую текстуру образования, а также неровность контуров.

Таким образом, можно сделать вывод, что радиомическая модель на основе КТ-изображений может помочь в неинвазивном прогнозировании наличия мутаций, характерных для ВПХК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) является второй по распространенности после гепатоцеллюлярной карциномы первичной злокачественной опухолью печени. При этом отмечается неуклонный рост распространенности злокачественных новообразований печени. ВПХК отличается бессимптомным течением, что обуславливает позднее обращение пациентов. Резектабельными являются только около 20% процентов опухолей на момент выявления [1, 9, 56, 73]. Своевременная и точная постановка диагноза и оценка прогноза позволяют выбрать оптимальную тактику ведения пациента. На сегодняшний день доступны различные методики диагностики ВПХК, такие как УЗИ, КТ, МРТ, в том числе с использованием контрастных препаратов. Данные методики и их комбинации незаменимы на всех этапах ведения пациента с ВПХК от своевременной постановки диагноза, определения распространенности опухолевого процесса, стадирования и предоперационного планирования до оценки проведенного лечения и последующего наблюдения [1, 9, 16, 55, 94]. КТ с внутривенным контрастным усилением является одновременно наиболее широкодоступной и точной методикой дифференциальной диагностики образований печени, которая также позволяет оценить распространенность опухоли и получить при планировании оперативного вмешательства [6, 23, 46]. Сложности дифференциальной диагностики могут быть обусловлены отсутствием характерных дифференциально-диагностических признаков новообразования на ранних этапах его развития [59]. Помимо дифференциальной диагностики актуальной задачей является предоперационное определение степени дифференцировки и молекулярно-генетического статуса пациентов с наличием ВПХК [22, 54, 65, 92, 96]. Одним из решений данных задач может стать применение текстурного анализа КТ-изображений. Текстурный анализ позволяет осуществлять комплексную оценку структуры новообразования путем извлечения большого числа количественных признаков [8, 60, 69, 80, 93]. Гетерогенность является

ключевым признаком злокачественности новообразования, количественная оценка которой может позволить выявить полезные биомаркеры [88, 89].

Несмотря на то, что на сегодняшний день компьютерная томография является более быстрой и доступной методикой диагностики ВПХК, количество публикаций, посвященных применению текстурного анализа КТ изображений в определении степени дифференцировки ВПХК ограничено [28, 70]. Исходя из опубликованных данных, нет единого мнения, какая из фаз контрастирования является более информативной для проведения текстурного анализа.

Помимо определения степени дифференцировки применение текстурного анализа продемонстрировало результаты и в дифференциальной диагностике ВПХК. В ряде публикаций применение текстурного анализа демонстрирует явные преимущества по сравнению с визуальной оценкой диагностических изображений [23, 32, 80, 87, 90]

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 [74, 76, 78, 84].

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 [12, 79, 86]. Для подтверждения потенциала радиогеномики, определения соответствующих биомаркеров визуализации и определения того, какие радиогеномные ассоциации могут быть значимо внедрены в рутинную клиническую практику, требуются более крупные проспективные исследования и стандартизация [21, 33, 82].

Все вышеперечисленные проблемы стали причиной проведения данной научной работы. Её целью было изучить возможности текстурного анализа, а также радиогеномики у пациентов с наличием ВПХК.

Для решения поставленных задач отобрали 76 пациентов с морфологически верифицированной ВПХК, 30 пациентов с ГЦР и 25 пациентов с наличием МТС средний диаметр образования в наибольшем измерении составил $3,5 \pm 1$ см.

Критериями включения являлось наличие предоперационных КТ-исследований органов брюшной полости с внутривенным контрастированием во все 4 фазы, выполненных как в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, так и в других центрах. Критериями исключения являлось предшествующее локорегиональное лечение и неудовлетворительное качество КТ-изображений, а также отсутствие какой-либо из фаз контрастирования.

Для решения первой задачи 76 пациентов с данными предоперационных КТ-исследований, которым впоследствии была выполнена хирургическая резекция печени по поводу ВПХК, разделили на две группы в зависимости от степени дифференцировки, указанной по данным патоморфологического исследования удаленного макропрепарата (1-я группа: 30 Grade 3; 2-я группа: 1 Grade 1 + 45 Grade 2). Два врача-рентгенолога выполнили 3D сегментацию и текстурный анализ очагов ВПХК во все четыре фазы контрастирования. Для каждой фазы выполнили 4 варианта вычисления текстурных показателей:

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

При оценке дискриминативных характеристик групп предикторов путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии переменных, наибольшая дискриминативная способность была отмечена среди вариантов обработки, включавших ограничение по плотности 0-300 HU в артериальную и венозную фазу. Таким образом, сценарий

предварительной обработки изображений с приведением его к изотропному вокселю 1 мм³ и применением ограничения по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса является оптимальным, поскольку позволяет вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ВПХК.

Для решения первой задачи была выполнена оценка КТ-изображений и определение КТ-признаков, характерных для ВПХК. При этом определялись такие параметры, как размеры образования, контуры образования, наличие гиперденсивного ободка у образования, заполнение образования к венозной фазе, наличие дилатации протоков, ретракция капсулы, очаги отсева, а также атрофия или гипертрофия окружающей паренхимы. Данные КТ-признаки вошли в многофакторную модель прогнозирования вероятности низкодифференцированной ВПХК (Grade 3). Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния на прогнозирование вероятности ВПХК низкой степени дифференциации какого-либо отдельного признака, полученная модель прогнозирования характеризовалась AUC равным 0,69 [95% ДИ: 0,56; 0,82]. Таким образом, качество модели можно было оценить, как среднее (AUC находится в интервале от 0,6 до 0,7). Таким образом прогностическая модель продемонстрировала AUC ниже, чем в исследовании коллег, где также использовались традиционные КТ-признаки (AUC=0,69 против AUC=0,75) [49].

Вторым этапом нами была создана многофакторная модель прогнозирования степени дифференцировки ВПХК (Grade 1-2 или Grade 3), разработанная с использованием клинических и демографических характеристик пациентов, включающих в себя пол, возраст (лет), размер образования (см), наличие желтухи или холангита, внутripеченочных очагов отсева холангиокарциномы, вида резекции печени, а также положительного онкомаркера Ca 19-9 по результатам анализа крови. Проанализировав полученные данные, мы пришли к выводам, что пациенты со степенью дифференцировки опухоли Grade 3 характеризовались статистически значимо меньшим возрастом ($p=0,012$). Также для пациентов со степенью дифференцировки опухоли Grade 3 был характерен больший размер

образования при сравнении с группой пациентов со степенью дифференцировки опухоли Grade 1-2 ($p=0,016$).

На третьем этапе 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. Wavelet-фильтры, преобразованные путем применения фильтров высоких частот разложения, отображают неоднородную структуру образования, а wavelet-фильтры, преобразованные путем применения низких частот разложения, отображают однородную структуру образования. Таким образом, фильтры с преобладанием фильтров высоких частот разложения (wavelet-HHH, wavelet-HHL, wavelet-LHH, wavelet-HLH) больше нацелены на выявление неоднородностей в структуре опухоли и перитуморальной области и можно сделать вывод, что текстурные признаки, полученные после wavelet-HHL преобразования, характерны для неоднородной структуры образований G2/3. 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% [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.

Наши данные сопоставимы с данными Francesco Fiz и соавт., которые сравнили модели, основанные на текстурных показателях, полученных при отдельной сегментации перитуморальной области и образования, а также при сегментации перитуморальной области и образования в совокупности и пришли к выводам, что модель, полученная при совмещенной сегментации образования и перитуморальной области является наиболее эффективной (AUC=0,82) [80]. Xu L.

и соавт. для определения степени дифференцировки ВПХК создали модель, применяя сегментацию исключительно перитуморальной области в артериальную фазу, однако эффективность модели была ниже, чем эффективность модели, полученной в нашем исследовании ($AUC=0,97$ против $AUC=0,74$) [53]. Также, в отличие от предыдущих работ, для разработки радиомической модели мы использовали КТ изображения, выполненные во все 4 фазы контрастирования.

Таким образом, разработанная нами комбинированная модель позволяет расширить возможности применения текстурного анализа, не подвергая пациента необходимости выполнения повторных КТ-сканирований и, как следствие, дополнительной лучевой нагрузке. Предоперационное неинвазивное определение степени дифференцировки ВПХК позволяет определить прогноз пациента и дает возможность скорректировать тактику ведения и кратность наблюдения в послеоперационном периоде под конкретного пациента.

Для решения второй задачи на первом этапе для дифференциальной диагностики ВПХК были отобраны КТ-признаки, характерные как для ВПХК, так и для ГЦР и МТС: 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. Мы определили, что значимое влияние на вероятность наличия ГЦР оказывают размер опухоли, заполнение в венозной фазе контрастирования и обнаружение очагов отсева. В отношении ВПХК – размер опухоли, обнаружение очагов отсева и дилатация внутрипеченочных протоков. Основная цель данного этапа исследования была в построении высокочувствительной и высокоспецифичной модели для предсказания типа опухоли.

В отношении модели для дифференциальной диагностики ВПХК с остальными типами опухолей (ГЦР и МТС) 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].

Модель для дифференциальной диагностики ВПХК и ГЦР показала значение AUC, равное 0,92 [95% ДИ: 0,86; 0,97], точность – 85,8% [95% ДИ: 77,7; 91,9], чувствительность – 89,5% [95% ДИ: 80,3; 95,3], специфичность – 76,7% [95% ДИ: 57,7; 90,1].

Для модели по дифференциальной диагностике ВПХК и МТС значение AUC составило 0,95 [95% ДИ: 0,91; 0,99], точность – 87,1% [95% ДИ: 79; 93], чувствительность – 93,2% [95% ДИ: 84,7; 97,7], специфичность – 71,4% [95% ДИ: 51,3; 86,8].

Таким образом, все полученные модели демонстрировали высокое качество предсказания типа опухоли.

Наши данные сопоставимы с данными Tian H и соавт. (2024), которые также определили, что дилатация внутрипеченочных желчных протоков является одним из ключевых КТ-признаков в дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР (AUC=0,84) [41].

На втором этапе мы проводили статистический анализ моделей с использованием текстурных показателей КТ-изображений. Для этого после 3D-сегментации образований определялась взаимосвязь между текстурными показателями и типом образования при помощи однофакторного регрессионного анализа. Была создана модель, включающая следующие текстурные показатели:

- SufaceVolumeRatio – коэффициент отношения площади поверхности образования к его объему, указывающий на неровные контуры;
- DifferenceVariance –разница дисперсии, отражающая неоднородность образования и выявляющая значения высокой интенсивности, отклоняющиеся от среднего значения;
- InverseVariance – обратная дисперсия, которая определяет области с высоким уровнем серого;
- LeastAxisLength – наименьшая длина оси, используемая в том числе для расчета объема области образования и отражения гетерогенности опухоли;
- JointAverage –средняя интенсивность уровня серого;

- SumAverage – сумма средних, как мера неоднородности, которая определяет взаимосвязь между низкими и высокими значениями интенсивности;
- SmallAreaLowGrayLevelEmphasis (SALGLE) – акцентированные малые области низкого уровня серого, необходимая для измерения доли низких значений уровня серого в образовании;
- Flatness – степень плоскости объема относительно его длины, что указывает на неровность контуров образования;
- LargeAreaLowGrayLevelEmphasis (LALGLE) – акцентированные области низкого уровня серого, позволяющие определить зоны с более низкими значениями уровня серого в образовании;
- SmallAreaHighGrayLevelEmphasis (SAHGLE) – акцентированные малые области высокого уровня серого, которые определяют зоны с более высокими значениями уровня серого в образовании.

Модель, основанная на текстурных показателях венозной фазы контрастирования, отобранных методом L1-регуляризации продемонстрировала высокие AUC, точность и коэффициент корреляции Мэтьюса как в отношении дискриминации ВПХК и ГЦР, так и в отношении дифференцировки ВПХК и МТС.

При дискриминации ВПХК и других типов опухолей (ГЦР и МТС) значение AUC составило 0,95, точность – 79,8%, чувствительность – 85,5, специфичность – 71,7%. Таким образом, она была определена как наиболее перспективная.

Данные нашего исследования сопоставимы с данными Xiaoliang Xu и соавт. (2022), которые создали модель, основанную на текстурных показателях при сегментации образований в портальную фазу. Созданная авторами модель также продемонстрировала перспективные результаты в дифференциальной диагностике ВПХК и ГЦР (AUC 0,85) [27].

На третьем этапе мы сравнили эффективность диагностических моделей, полученных на основе традиционных КТ-признаков опухолевых образований, и моделей с использованием текстурных признаков, выделенных из сегментированных КТ-изображений и отсортированных методом L1-регуляризации. Различия между моделями с включением текстурных показателей

артериальной и венозной фаз исследования по сравнению с моделью с включением традиционных КТ-признаков не были статистически значимыми. Таким образом, для дифференциальной диагностики ВПХК можно применять многоступенчатый подход анализа изображений, включающий в себя построение моделей, основанных на традиционных КТ-признаках и текстурных показателях, извлеченных из КТ-изображений. Разработанные нами диагностические модели на основе КТ-изображений, позволяют отличить ВПХК от ГЦР и МТС, что может облегчить дифференциальную диагностику в будущем.

Для решения третьей задачи на первом этапе была предпринята попытка расчета многофакторной модели вероятности наличия мутаций в зависимости от нахождения того или иного КТ-признака. Статистически значимых прогностических предикторов обнаружено не было ($p > 0,05$).

Следующим этапом поиска предикторов обнаружения мутаций был анализ текстурных показателей, полученных из КТ-изображений в разные фазы контрастирования при использовании различных фильтров преобразования. Для сокращения количества предикторов и оптимизации анализа все текстурные показатели были подвергнуты L1-регуляризации. Наиболее высокой дискриминативной способностью в отношении наличия мутаций характеризовалась модель с включением следующих текстурных показателей:

- Flatness- степень плоскости объема относительно его длины, что указывает на неровность контуров образования;
- SurfaceArea- площадь поверхности, дескриптор трехмерного размера и формы;
- SurfaceVolumeRatio – коэффициент отношения площади поверхности образования к его объему, указывающий на неровные контуры;
- Kurtosis — мера, которая дает представление о форме образования и распределении вокселей;
- Median -средняя интенсивность серого уровня в пределах ROI;
- RootMeanSquared – квадратный корень среднего значения, указывает на наличие в образовании вокселей с высокими значениями интенсивности серого;

- InverseVariance – обратная дисперсия, которая определяет области с высоким уровнем серого;
- MCC- Максимальный коэффициент корреляции, является мерой сложности текстуры;
- Long_Run_Low_Gray_Level_Emphasis- длина больших пробегов низких уровней серого, отражающий грубую текстуру образования;
- Large_Area_High_Gray_Level_Emphasis -измеряет пропорцию в изображении совместного распределения зон большего размера с более высоким уровнем серого;
- Busyness – это мера, указывающая на изменение интенсивности между соседними пикселями.

Таким образом, модель, основанная на текстурных показателях, полученных при сегментации изображений перитуморальной области в артериальную фазу характеризовалась 89,6% точностью, 93,3% чувствительностью и 88,5% специфичностью, значение AUC составило 0,92. Vigano L. и соавт. (2025) также определили, что радиомическая модель, включающая в себя текстурные показатели артериальной фазы при сегментации перитуморальной области, является статистически значимой для определения наличия мутаций, характерных для ВПХК (AUC = 0,81) [36]. Наибольшей прогностической ценностью обладал текстурный показатель Long_Run_Low_Gray_Level_Emphasis – длина больших пробегов низких уровней серого, отражающий грубую текстуру образования, а также неровность контуров. Мы пришли к выводам, что радиомическая модель на основе КТ-изображений может помочь в неинвазивном прогнозировании наличия мутаций, характерных для ВПХК.

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 мм³ и использовать ограничение по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU.
2. Для получения текстурных показателей более высокого порядка целесообразно использовать вейвлет-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 внутripеченочной холангиокарциномой следует выполнить сегментацию перитуморальной области в артериальную фазу и вычислить текстурные показатели Flatness, SurfaceVolumeRatio, Kurtosis, Median, RootMeanSquared, InverseVariance, LongRunLowGrayLevelEmphasis (LRLGLE), LargeAreaHighGrayLevelEmphasis (LANGLE), Busyness.
6. 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 и а также для дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярной карциномой и внутripеченочными метастазами колоректального рака целесообразно использовать онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-icc-radiomic-based-model.shinyapps.io/model/>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФП – альфа-фетопроtein;
- ВИ – взвешенные изображения;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ВПХК – внутрпеченочная 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;
- LAHGLE – текстурный признак LargeAreaHighGrayLevelEmphasis;
- LALGLE – текстурный признак LargeAreaLowGrayLevelEmphasis;
- LRLGLE – текстурный признак LongRunLowGrayLevelEmphasis;
- SAHGLE – текстурный признак SmallAreaHighGrayLevelEmphasis;
- SALGLE – текстурный признак SmallAreaLowGrayLevelEmphasis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутривенечный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение / Б.Н. Гурмиков, Ю.А. Коваленко, В.А. Вишневикий, А.В. Чжао. – Текст: непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. –Т. 23. – №4. – С. 108–117. DOI: 10.16931/1995-5464.20184108-117.
2. Воспроизводимость текстурных показателей КТ- и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака / Г.Г. Кармазановский, М.Ю. Шантаревич, В.И. Сташкив, А.Ш. Ревиишвили. – Текст: непосредственный // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27. – №. 3. – С. 84-93. DOI: 10.24835/1607-0763-1372.
3. Данзанова, Т.Ю. Современные методы диагностики холангиоцеллюлярного рака / Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату. – Текст непосредственный // Медицинская визуализация. – 2014. – №. 1. – С. 22-36.
4. Диагностические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с внутривенечной 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. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-3-5.
5. Зогот, С.Р. Спиральная компьютерно-томографическая ангиография в оценке васкуляризации и степени злокачественности гепатоцеллюлярного рака / С.Р. Зогот, Р.Ф. Акберов, М.К. Михайлов. – Текст непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 858–864. DOI: 10.17816/КМЖ1806.34.
6. Кармазановский, Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени / Г.Г. Кармазовский. – Текст непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24. – №. 4. – С. 91-110. DOI: 10.16931/1995-5464.2019491-110.3.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченечных желчных протоков / И.С. Базин, В.В. Бредер, Э.Р. Виршке [и др.]. – Москва, 2014. – 49 с.

8. Лукашевич, М.М. Текстуальный анализ. Алгоритм вычисления текстурных признаков / М.М. Лукашевич. – Текст непосредственный // Информационные технологии и системы. – 2012. – С. 232–233. DOI:10.1007/978-1-4757-3468-3.
9. Молекулярно-генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы / Б.Н Гурмиков, Ю.А. Коваленко, В.А. Вишневский, А.В. Чжау А.В. – Текст непосредственный // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6. – №. 1. – С. 37-43. DOI: 10.17650/2313-805x-2019-6-1-37-43.
10. Оценка диагностической точности рандомной модели прогнозирования низкодифференцированной внутрипеченочной холангиокарциномы / А.Д. Смирнова, Г.Г. Кармазановский, М.Г. Ефанов [и др.]. – Текст непосредственный // Диагностическая и интервенционная радиология. – №18(2 Приложение №1). – 122-128.
11. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор) / А.А. Литвин, Д.А. Буркин, А.А. Кропинов, Ф.Н. Парамзин. – Текст непосредственный // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 97–106. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.11
12. Радиомика и радиогеномика при внутрипеченочной 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. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-1-5.
13. Современная ультразвуковая диагностика холангиокарциномы (опухоли Клатскина) / Н.С. Скрепцова, С.О. Степанов, Л.А. Митина [и др.]. – Текст непосредственный // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7. – №. 4. – С. 38-42.
14. Теоретические основы текстурного анализа КТ-изображений образований органов брюшной полости: обзор / Е.В. Кондратьев, С.А. Шмелева, С.А. Усталов [и др.]. – Текст непосредственный // Лучевая диагностика и терапия. – 2025. – Т.16. – №1. – С. 33-46. DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-1-33-46.
15. Хирургические методы профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции печени / О.В. Мелехина, М.Г. Ефанов, Р. Б. Алиханов [и др.].

- Текст непосредственный // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2016. — №21(3). — С. 47–55. DOI:[10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14](https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14).
16. Чжао, А.В. Холангиоцеллюлярная карцинома. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 368 с.
 17. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma / S. Banerjee, D.S. Wang, H.J. Kim [et al.]. – Text: visual // *Hepatology*. – 2015. – Т. 62. – №. 3. – С. 792-800. DOI:[10.1002/hep.27877](https://doi.org/10.1002/hep.27877).
 18. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver / P. Nie, G. Yang, J. Guo [et al.]. – Text: visual // *Cancer Imaging*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 20. DOI: [10.1186/s40644-020-00297-z](https://doi.org/10.1186/s40644-020-00297-z).50.
 19. A Multi-Parametric Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion Status in Intrahepatic Cholangiocarcinoma / X. Qian, X. Lu, X. Ma [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Т. 12. – P.838701. DOI: [10.3389/fonc.2022.838701](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.838701).
 20. A radiogenomics application for prognostic profiling of endometrial cancer / E.A. Hoivik, E. Hodneland, J.A. Dybvik [et al.]. – Text: visual // *Communications Biology*. – 2021. – Т. 4. – №. 1. – С. 1363. DOI: [10.1038/s42003-021-02894-5](https://doi.org/10.1038/s42003-021-02894-5).
 21. Background, current role, and potential applications of radiogenomics / K. Pinker, F. Shitano, E. Sala [et al.]. – Text: visual // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2018. – Т. 47. – №. 3. – С. 604-620. DOI: [10.1002/jmri.25870](https://doi.org/10.1002/jmri.25870).
 22. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? / L. Yang, D. Dong, M. Fang [et al.]. – Text: visual // *European radiology*. – 2018. – Т. 28. – С. 2058-2067. DOI: [10.1007/s00330-017-5146-8](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5146-8).
 23. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? / X Liu, F Khalvati, K Namdar [et al.]. – Text: visual // *European Radiology*. – 2021. – Т. 31. – С. 244-255. DOI: [10.1007/s00330-020-07119-7](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07119-7).

24. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies / S.I. Ilyas, S. Khan, C. Hallemeier [et al.]. – Text: visual // Nature reviews Clinical oncology. – 2018. – T. 15. – №. 2. – C. 95-111. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.157.
25. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management / J.M. Banales, J.J.G. Marin, A. Lamarca [et al.]. – Text: visual // Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2020. – T. 17. – №. 9. – C. 557-588. DOI:10.1038/s41575-020-0310-z.
26. Cholangiocarcinoma: new perspectives for new horizons. Expert Rev Gastroenterol / M. Rimini, M. Puzzoni, F. Pedica [et al.]. – Text: visual // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – T. 15. – №. 12. – C. 1367-1383. DOI:10.1080/17474124.2021.1991313.
27. Classification of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on Radiomic Analysis / X. Xu, Y. Mao, Y. Tang [et al.]. – Text: visual // Computational and mathematical methods in medicine. – 2022. – T. 2022. – №. 1. – C. 5334095. DOI:1155/2022/5334095.
28. Comparison of Machine Learning Models Using Diffusion-Weighted Images for Pathological Grade of Intrahepatic Mass-Forming Cholangiocarcinoma / L.H. Xing, S.P. Wang, L.Y. Zhuo [et al.]. – Text: visual // Journal of Imaging Informatics in Medicine. – 2024. – T. 37. – №. 5. – C. 2252-2263. DOI: 10.1007/s10278-024-01103-z.
29. Computed Tomography Radiomics to Differentiate Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma / S. Mahmoudi, S. Bernatz, J. Ackermann [et al.]. – Text: visual // Clinical Oncology. – 2023. – T. 35. – №. 5. – C. e312-e318. DOI: 10.1016/j.clon.2023.01.018.79.
30. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis and characterization of focal hepatic lesions / I. Molins, J. Font, J. Alvaro [et al.]. – Text: visual // World Journal of Radiology. – 2010. – T. 2. – №. 12. – C. 455. DOI:10.4329/wjr.v2.i12.455.
31. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at the time of presentation with the metastatic spread and clinical outcomes: retrospective study of 92 patients / A.D. Baheti, S.H. Tirumani, A.B. Shinagare [et al.]. – Text: visual //

- Abdominal imaging. – 2014. – T. 39. – C. 1193-1201. DOI: 10.1007/s00261-014-0167-0.
32. CT and MRI of abdominal cancers: current trends and perspectives in the era of radiomics and artificial intelligence / M. Barat, A. Pellat, C. Hoeffel [et al.]. – Text: visual // Japanese journal of radiology. – 2024. – T. 42. – №. 3. – C. 246-260. DOI: 10.1007/s11604-023-01504-0.
 33. CT radiomics associations with genotype and stromal content in pancreatic ductal adenocarcinoma / M. Attiyeh, J. Chakraborty, C. McIntyre [et al.]. – Text: visual // Abdominal Radiology. – 2019. – T. 44. – C. 3148-3157. DOI: 10.1007/s00261-019-02112-1.
 34. CT radiomics for prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis / H. Zhong, J. Cheng, T. Chen [et al.]. – Text: visual // Clinics. – 2023. – T. 78. – C. 100264. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100264. PMID: 37562218.
 35. CT-based radiogenomic signature to identify isocitrate dehydrogenase(IDH)1/2 mutations in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma / T. Idris, M. Barghash, A. Kotrotsou [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – T. 37. – №15. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4081.
 36. CT-based radiogenomics of intrahepatic cholangiocarcinoma / L. Viganò, V. Zanuso, F. Fiz [et al.]. – Text: visual // Digestive and Liver Disease. – 2025. – T. 57. – №. 1. – C. 118-124. DOI: 10.1016/j.dld.2024.06.033.
 37. CT-Based Radiomics Nomogram: A Potential Tool for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver / P. Nie, N. Wang, J. Pang [et al.]. – Text: visual // Academic Radiology. – 2021. – T. 28. – №. 6. – C. 799-807. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.027.51.
 38. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging / E. Segal, C.B. Sirlin, C. Ooi [et al.]. – Text: visual // Nature biotechnology. – 2007. – T. 25. – №. 6. – C. 675-680. DOI:10.1038/nbt1306.
 39. Describing Treatment Patterns for Elderly Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Predicting Prognosis by a Validated Model: A Population-

- Based Study / H. Zhu, K. Ji, W. Wu [et al.]. – Text: visual // Journal of Cancer. – 2021. – T. 12. – №. 11. – C. 3114. DOI:10.7150/jca.53978.
40. Development and validation of a mutation-annotated prognostic score for intrahepatic cholangiocarcinoma after resection: a retrospective cohort study / X. Wang, W. Zhu, L. Lu [et al.]. – Text: visual // International Journal of Surgery. – 2023. – T. 109. – №. 11. – C. 3506-3518. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000636.
 41. Differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by ultrasonography combined with multiphase enhanced computed tomography / H. Tian, Y. Chen, X. Li [et al.]. – Text: visual // Journal of Cancer. – 2024. – T. 15. – №. 11. – C. 3362. DOI: 10.7150/jca.94550.
 42. Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Intrahepatic Cholangiocarcinoma through MRI Radiomics / N. Liu, Y. Wu, Y. Tao [et al.]. – Text: visual // Cancers. – 2023. – T. 15. – №. 22. – C. 5373. DOI:10.3390/cancers15225373.
 43. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT / L.D. Chen, H.X. Xu, X.Y. Xie [et al.]. – Text: visual // The British journal of radiology. – 2008. – T. 81. – №. 971. – C. 881-889. DOI: [10.1259/bjr/22318475](https://doi.org/10.1259/bjr/22318475).
 44. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours // Journal of hepatology. – 2016. – T. 65. – №. 2. – C. 386-398.
 45. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // Journal of hepatology. – 2018. – Vol. 69. – №1. – P. 182–236.
 46. Gallbladder Carcinoma and Its Differential Diagnosis at MRI: What Radiologists Should Know / C. Lopes Vendrami, M. Magoni, P. Mittal [et al.]. – Text: visual // Radiographics. – 2021. – T. 41. – №. 1. – C. 78-95. DOI:10.1148/rg.2021200087.
 47. Ganeshan, B. Quantifying tumor heterogeneity with CT / B. Ganeshan, K.A. Miles. – Text: visual // Cancer Imaging. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 140 – 149. DOI: [10.1102/1470-7330.2013.0015](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0015).

48. Hennedige, T.P. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update / T.P. Hennedige, W.T. Neo, S.K. Venkatesh. – Text: visual // Cancer imaging. – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 14. DOI: 10.1186/1470-7330-14-14.
49. Imaging features based on CT and MRI for predicting prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center study and meta-analysis / D. Sun, Z. XU, S. Cao [et al.]. – Text: visual // Cancer Imaging. – 2023. – T. 23. – №. 1. – C. 56. DOI: [10.1186/s40644-023-00576-5](https://doi.org/10.1186/s40644-023-00576-5).
50. Imaging of Cholangiocarcinoma / S. Olthof, A. Othman, S. Clasen [et al.]. – Text: visual // Viszeralmedizin. – 2016. – T. 32. – №. 6. – C. 402-410. DOI: 10.1159/000453009.
51. Influence of feature calculating parameters on the reproducibility of CT radiomic features: a thoracic phantom study / Y. Li, G. Tan, M. Vangel [et al.]. – Text: visual // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2020. – T. 10. – №. 9. – C. 1775. DOI:10.21595/jve.2019.20735.
52. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites / M. Pavic, M. Bogowicz, X. Würms [et al.]. – Text: visual // Acta Oncologica. – 2018. – T. 57. – №. 8. – C. 1070-1074. DOI:10.1080/0284186x.2018.1445283.
53. Integrating intratumoral and peritumoral features to predict tumor recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma / L. Xu, Y. Wan, C. Luo [et al.]. – Text: visual // Physics in Medicine & Biology. – 2021. – T. 66. – №. 12. – C. 125001. DOI: 10.1088/1361-6560/ac01f3.
54. Integration of radiomic and multi-omic analyses predicts survival of newly diagnosed IDH1 wild-type glioblastoma / A. Chaddad, P. Daniel, S. Sabri [et al.]. – Text: visual // Cancers. – 2019. – T. 11. – №. 8. – C. 1148. DOI: 10.3390/cancers11081148.
55. Intrahepatic cholangiocarcinoma – influence of resection margin and tumor distance to the liver capsule on survival / F. Bartsch, J. Baumgart, M. Hope Lotichius [et al.]. – Text: visual // BMC surgery. – 2020. – T. 20. – C. 1-10. DOI: [10.1186/s12893-020-00718-7](https://doi.org/10.1186/s12893-020-00718-7).

56. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment / M. Jong, H. Nathan, G.C. Sotiropoulos [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – T. 29. – №. 23. – C. 3140-3145. DOI:10.1200/JCO.2011.35.6519
57. Intrahepatic cholangiocarcinoma: can imaging phenotypes predict survival and tumor genetics? / E. Aherne, L. Pak, D. Goldman [et al.]. – Text: visual // Abdominal Radiology. – 2018. – T. 43. – C. 2665-2672. DOI: 10.1007/s00261-018-1505-4.
58. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images / Y. Kang, J.M. Lee, S.H. Kim [et al.]. – Text: visual // Radiology. – 2012. – T. 264. – №. 3. – C. 751-760. DOI: 10.1148/radiol.12112308.
59. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern correlation with clinicopathologic findings / S.A. Kim, J.M. Lee, K.B. Lee [et al.]. – Text: visual // Radiology. – 2011. – T. 260. – №1. – P. 148–57. DOI:10.1148/radiol.11101777.
60. Introduction to Radiomics / M.E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs [et al.]. – Text: visual // Journal of Nuclear Medicine. – 2020. – T. 61. – №. 4. – C. 488-495. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893.
61. Jang, H. Imaging of focal liver lesions / H. Jang, H. Yu, T. Kim. – Text: visual // Seminars in roentgenology. – WB Saunders, 2009. – T. 44. – №. 4. – C. 266-282. DOI: 10.1053/j.ro.2009.05.008.
62. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion / D. DuBay, C. Sandroussi, L. Sandhu [et al.]. – Text: visual // Annals of surgery. – 2011. – T. 253. – №. 1. – C. 166-172. 10.1097/sla.0b013e31820508f1.
63. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT – Correlation with clinicopathological findings / N. Fujita, Y. Asayama, A. Nishie [et al.]. – Text: visual // European radiology. – 2017. – T. 27. – C. 498-506. DOI:10.1007/s00330-016-4386-3.

64. MRI features predict microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma / X. Ma, L. Liu, J. Fang [et al.]. – Text: visual // Cancer Imaging. – 2020. – T. 20. – C. 1-14. DOI:10.1186/s40644-020-00318-x.
65. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response / J.A. McCubrey, L.S. Steelman, W.H. Chappell [et al.]. – Text: visual // Oncotarget. – 2012. – T. 3. – №. 9. – C. 954. DOI: [10.18632/oncotarget.652](https://doi.org/10.18632/oncotarget.652).
66. Navin, P.J. Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Imaging and Recent / P. J. Navin, S. K. Venkatesh. – Text: visual // Journal of clinical and translational hepatology. – 2019. – T. 7. – №. 1. – C. 72. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00032.
67. Novel Nomogram for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma / W. Liang, L. Xu, P. Yang [et al.]. – Text: visual // Frontiers in oncology. – 2018. – T. 8. – C. 360. DOI: 10.3389/fonc.2018.00360.
68. Outcomes assessment in intrahepatic cholangiocarcinoma using qualitative and quantitative imaging features / M. King, S. Hectors, K.M. Lee [et al.]. – Text: visual // Cancer Imaging. – 2020. – T. 20. – C. 1-15. DOI:10.1186/s40644-020-00323-0.
69. Park, H.J. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications / H.J. Park, B. Park, S.S. – Text: visual // Lee Korean journal of radiology. – 2020. – T. 21. – №. 4. – C. 387-401. DOI: 10.3348/kjr.2019.0752.
70. Park, M.S. Editorial for "Multiparametric MRI-Based Radiomic Signature for Preoperative Evaluation of Overall Survival in Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy" / M.S. Park, H. Rhee – Text: visual // Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI. – 2022. – T. 56. – №. 3. – C. 752-753. DOI: 10.1002/jmri.28130.
71. Phantom Study on the Robustness of MR Radiomics Features: Comparing the Applicability of 3D Printed and Biological Phantoms / G. Veres, J. Kiss, N.F. Vas [et al.]. – Text: visual // Diagnostics. – 2022. – T. 12. – №. 9. – C. 2196. DOI: 10.3390/diagnostics12092196.

72. Prediction of HCC microvascular invasion with gadobenate-enhanced MRI: correlation with pathology / L. Zhang, X. Yu, W. Wei [et al.]. – Text: visual // European radiology. – 2020. – T. 30. – C. 5327-5336. DOI:10.1007/s00330-020-06895-6.
73. Radiofrequency Ablation in the Treatment of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis / K. Han, H.K. Ko, K.W. Kim [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2015. – T. 26. – №. 7. – C. 943-948 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.02.024.
74. Radiogenomics and Radiomics in Liver Cancers / A. Saini, I. Breen, Y. Pershad, S. Naidu. – Text: visual // Diagnostics. – 2018. – T. 9. – №. 1. – C. 4. DOI :10.3390/diagnostics9010004.
75. Radiogenomics in Colorectal Cancer / B. Badic, F. Tixier, Le Rest C [et al.]. – Text: visual // Cancers. – 2021. – T. 13. – №. 5. – C. 973. DOI:10.3390/cancers13050973
76. Radiogenomics of hepatocellular carcinoma: multiregion analysis-based identification of prognostic imaging biomarkers by integrating gene data-a preliminary study / W. Xia, Y. Chen, R. Zhang [et al.]. – Text: visual // Physics in Medicine & Biology. – 2018. – T. 63. – №. 3. – C. 035044. DOI: 10.1088/1361-6560/aaa609.
77. Radiogenomics of intrahepatic cholangiocarcinoma predicts immunochemotherapy response and identifies therapeutic target / G.W. Ji, Z.G. Xu, S.C. Liu [et al.]. – Text: visual // Clinical and Molecular Hepatology. – 2025. DOI:10.3350/cmh.2024.0895.
78. Radiogenomics of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Correlation of Imaging Features with BAP1 and FGFR Molecular Subtypes / V. Cox, M. Javle, J. Sun, H. Kang. – Text: visual // Journal of computer assisted tomography. – 2022. – C. 868-874. DOI:10.1097/RCT.0000000000001638.
79. Radiogenomics: a key component of precision cancer medicine / Z. Liu, T. Duan, Y. Zhang [et al.]. – Text: visual // British Journal of Cancer. – 2023. – T. 129. – №. 5. – C. 741-753. DOI: 10.1038/s41416-023-02317-8.
80. Radiomic Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Non-Invasive Prediction of Pathology Data: A Multicenter Study to Develop a Clinical–Radiomic / F. Fiz, N. Rossi, S. Langella [et al.]. – Text: visual // Cancers. – 2023. – T. 15. – №. 17. – C. 4204. DOI:10.3390/cancers15174204.

81. Radiomics Analysis of Contrast-Enhanced CT for Hepatocellular Carcinoma Grading / W Chen, T Zhang, L Xu [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – T. 11. – C. 660509. DOI:10.3389/fonc.2021.66050946.
82. Radiomics and imaging genomics in precision medicine / G. Lee, H.Y. Lee, E.S. Ko, W.K. Jeong. – Text: visual // *Precision and Future Medicine*. – 2017. – T. 1. – №. 1. – C. 10-31. DOI:10.1016/j.ejca.2011.11.036.
83. Radiomics and liver: Where we are and where we are headed? / C. Maino, F. Vernuccio, R. Cannella [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Radiology*. – 2024. – T. 171. – C. 111297. DOI: 10.1016/j.ejrad.2024.111297.
84. Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers / W.K. Jeong, N. Jamshidi, E.R. Felker [et al.]. – Text: visual // *Clinical and molecular hepatology*. – 2018. – T. 25. – №. 1. – C. 21. DOI: 10.3350/cmh.2018.1007.
85. Radiomics in CT and MR imaging of the liver and pancreas: tools with potential for clinical application / M.Á. Berbís, F.P. Godino, J. Rodríguez-Comas [et al.]. – Text: visual // *Abdominal Radiology*. – 2024. – T. 49. – №. 1. – C. 322-340. DOI: 10.1007/s00261-023-04071-0.
86. Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review / T. Wakabayashi, F. Ouhmich, C. Gonzalez-Cabrera [et al.]. – Text: visual // *Hepatology international*. – 2019. – T. 13. – C. 546-559. DOI: 10.1007/s12072-019-09973-0.
87. Radiomics using CT images for preoperative prediction of futile resection in intrahepatic cholangiocarcinoma / H. Chu, Z. Liu, W. Liang [et al.]. – Text: visual // *European radiology*. – 2021. – T. 31. – C. 2368-2376. DOI: 10.1007/s00330-020-07250-5.
88. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine / P. Lambin, R.T.H. Leijenaar, T.M. Deist [et al.]. – Text: visual // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2017. – T. 14. – №. 12. – C. 749-762. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
89. Radiomics: the process and the challenges / V. Kumar, Y. Gu, S. Basu [et al.]. – Text: visual // *Magnetic resonance imaging*. – 2012. – T. 30. – №. 9. – C. 1234-1248. DOI:10.1016/j.mri.2012.06.010.

90. Radiomics-based model for predicting early recurrence of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma after curative tumor resection / Y. Zhu, Y. Mao, J. Chen [et al.]. – Text: visual // Scientific Reports. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 18347. DOI:10.1038/s41598-021-97796-1.
91. Research trends of targeted therapy for cholangiocarcinoma from 2003 to 2022: a bibliometric and visual analysis / P. Huang, F. Wen, Q. Wu [et al.]. – Text: visual // Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – T. 23. – №. 7. – C. 3981-3994. DOI: 10.1007/s10238-023-01110-4.
92. Role of molecular genetics in the clinical management of cholangiocarcinoma / N. Normanno, E. Martinelli, D. Melisi [et al.]. – Text: visual // ESMO open. – 2022. – T. 7. – №. 3. – C. 100505. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100505.
93. Shafiq-Ul-Hassan, M. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels / M. Shafiq-Ul-Hassan, G.G. Zhang, K. Latifi – Text: visual // Medical physics. – 2017. – T. 44. – №. 3. – C. 1050-1062. DOI:10.1002/mp.12123.
94. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population based analysis / N. Amini, A. Ejaz, G. Spolverato [et al.]. – Text: visual // Journal of surgical oncology. – 2014. – T. 110. – №. 2. – C. 163-170. DOI: 10.1002/jso.23605.
95. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images / Z. Li, Y. Mao, W. Huang [et al.]. – Text: visual // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2016. – T. 96. – №. 2. – C. E186-E187. DOI:10.1186/s12880-017-0212-x.
96. The application of texture quantification in hepatocellular carcinoma using CT and MRI: a review of perspectives and challenges / I.B. Masokano, W. Liu, S. Xie [et al.]. – Text: visual // Cancer Imaging. – 2020. – T. 20. – C. 1-11. DOI: 10.1186/s40644-020-00341-y.
97. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis / R.T.H. Leijenaar, G. Nalbantov, S. Carvalho [et al.]. – Text: visual // Scientific reports. – 2015. – T. 5. – №. 1. – C. 11075. DOI: 10.1038/srep11075.

98. The survival rate of hepatocellular carcinoma in Asian countries: a systematic review and meta-analysis / S. Hassanipour, M. Vali, S. Gaffari-fam [et al.]. – Text: visual // EXCLI J. – 2020. – Vol. 19. – P. 108 – 130. DOI: [10.17179/excli2019-1842](https://doi.org/10.17179/excli2019-1842).
99. Varying Appearances of Cholangiocarcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation / Y. Chung, M. Kim, Y. Park [et al.]. – Text: visual // Radiographics. – 2009. – T. 29. – №. 3. – C. 683-700. DOI:[10.1148/rg.293085729](https://doi.org/10.1148/rg.293085729).
100. Wong, G. Detection of focal liver lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound / G. Wong, H. Xu, X. Xie. – Text: visual // World journal of radiology. – 2009. – T. 1. – №. 1. – C. 25. DOI: [10.4329/wjr.v1.i1.25.13](https://doi.org/10.4329/wjr.v1.i1.25.13).