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

На правах рукописи

ШАНТАРЕВИЧ МАРИЯ ЮРЬЕВНА

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

3.1.25. Лучевая диагностика (Медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Кармазановский Григорий Григорьевич

Москва — 2023 г.

оглавление

ВВЕДЕНИЕ				
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13				
1.1 Гепатоцеллюлярный рак13				
1.2 Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака 14				
1.3 Текстурный анализ 20				
1.4Текстурный анализ КТ-изображений в определении степени				
дифференцировки гепатоцеллюлярного рака				
1.5 Текстурный анализ КТ-изображений в дифференциальной диагностике				
гепатоцеллюлярного рака26				
1.6 Сложности применения текстурного анализа в рутинной практике 28				
1.7 Заключение 34				
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ				
2.1 Общая характеристика пациентов				
2.2 Методика выполнения КТ-исследования 41				
2.3 Дизайн исследования				
2.4 Оценка показателей накопления контрастного препарата 43				
2.5 Текстурный анализ КТ-изображений 44				
2.5.1 Применение текстурного анализа КТ-изображений в определении				
степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака 44				
2.5.2 Применение текстурного анализа КТ-изображений в				
дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака 45				
2.6 Статистический анализ 46				
ГЛАВА З ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА КТ-				
ИЗОБРАЖЕНИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И				
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.				
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 49				

3.1 Результаты применения алгоритмов предварительной обработки КТ-
изображений, полученных с различными параметрами сканирования 49
3.2 Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений и
параметров контрастирования в определении степени дифференцировки
гепатоцеллюлярного рака 52
3.3 Результаты применения 3D и 2D сегментации при текстурном анализе в
дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака с
гиперваскулярными образованиями печени 59
3.4 Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений и
параметров контрастирования в дифференциальной диагностике
гепатоцеллюлярного рака с гиперваскулярными очаговыми образованиями
печени
ЗАКЛЮЧЕНИЕ
ВЫВОДЫ
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
ПРИЛОЖЕНИЕ
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Таблицы 109
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм работы с программным обеспечением для
вычисления текстурных показателей с целью определения степени
дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и дифференциальной
диагностики гиперваскулярных образований печени 118

введение

Актуальность темы и степень ее разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет до 85% всех первичных злокачественных новообразований печени [22]. Своевременная постановка диагноза и правильная оценка прогноза пациента играет ключевую роль в проведении успешного лечения. Хотя общая пятилетняя выживаемость при данном заболевании не превышает 20%, при выявлении ГЦР на ранней стадии она достигает 93% [49, 107].

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 ГЦР бывает затруднена. Это может быть обусловлено небольшими размерами новообразования, нетипичным характером контрастирования очага или же недостаточным опытом лучевого диагноста в диагностике данной патологии [35].

Помимо верной постановки диагноза также важна правильная оценка прогноза пациента. Гепатоцеллюлярный рак низкой степени дифференцировки ассоциирован с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [72]. Предоперационная оценка степени дифференцировки ГЦР предоставляет ценную информацию о прогнозе пациента и позволяет, при необходимости, скорректировать тактику его ведения [88].

Выполнение биопсии может помочь в сложных дифференциальнодиагностических случаях и предоставить ценную информацию о степени дифференцировки опухоли. Однако данное вмешательство сопряжено с целым рядом осложнений, такими как кровотечение и распространение опухоли по ходу биопсийной иглы [109]. Кроме этого, биопсия позволяет оценить материал, взятый только из одного отдельного участка опухоли, не учитывая внутриопухолевую гетерогенность, которая может развиваться со временем и в ответ на лечение [122].

Ранее в литературе уже были описаны результаты предоперационного ГПЬ определения дифференцировки степени на основании оценки контрастирования образования в артериальную и венозную фазы на КТизображениях оценки измеряемого коэффициента диффузии MP-И на изображениях. Однако данные работы были выполнены либо на небольшой выборке пациентов, либо не выявили статистически значимых признаков для определения той или иной степени дифференцировки [13, 86].

Наличие данных проблем требует разработки новых подходов к дифференциальной диагностике ГЦР с другими очаговыми образованиями печени в сложных диагностических случаях. Кроме того, перспективной задачей является возможность неинвазивной предоперационной оценки степени дифференцировки ГЦР. 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 врачарентгенолога, применение текстурного анализа предоставляет значительно большее количество информации о структуре новообразования и его гетерогенности, выраженное в численных значениях и недоступное для визуальной оценки [56].

На сегодняшний день использование текстурного анализа в клинической практике лимитировано отсутствием стандартизованных алгоритмов его выполнения, что является причиной низкой воспроизводимости полученных результатов [80].

Оптимистичные результаты опубликованных ранее работ, посвященных определению степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ГЦР,

могли быть связаны с использованием для проведения текстурного анализа диагностических изображений, выполненных на одном и том же КТ или МРтомографе. Однако в реальной практике на протяжении лечения пациент зачастую выполняет исследования на различных аппаратах, с разными параметрами получения изображений, которые влияют на воспроизводимость полученных текстурных признаков [38, 111].

В тех исследованиях, в которых параметры сканирования различались, применялись методы предварительной обработки и фильтрации изображений, что позволяло выявить дополнительные текстурные признаки-предикторы. В то же время, в различных работах авторы использовали разные методы предварительной обработки изображений, которые также влияют на воспроизводимость полученных данных. В настоящий момент нет единого алгоритма предварительной обработки КТ-изображений для последующего текстурного анализа очагов ГЦР [102].

Также до сих пор нет единого мнения о том, какая из фаз контрастного усиления более информативная для выполнения текстурного анализа ГЦР.

Кроме того, в большинстве работ, посвященных текстурному анализу КТизображений в дифференциальной диагностике ГЦР с другими очаговыми образованиями печени (ООП), авторы использовали двухмерную сегментацию (2D), а в работах, посвященных определению степени дифференцировки ГЦР – трехмерную (3D). При этом количество публикаций, посвященных сравнению 2D и 3D сегментаций ограничено, а полученные результаты противоречивы [76, 90].

Таким образом, применение текстурного анализа в определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ГЦР является перспективной задачей. Однако решение данной проблемы требует, в первую очередь, сформулировать обоснованную методику выполнения текстурного анализа.

Цель исследования

Изучить возможности текстурного анализа компьютерных томограмм с динамическим контрастным усилением в диагностике гепатоцеллюлярного рака.

Задачи исследования

- Разработать оптимальный алгоритм предварительной обработки КТизображений, полученных с различными параметрами сканирования, для выполнения текстурного анализа и оценки текстурных характеристик предоперационных КТ-изображений гепатоцеллюлярного рака.
- Разработать диагностическую модель для прогнозирования степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака на основе выявленных текстурных показателей-предикторов.
- Провести сравнение результатов применения 3D и 2D сегментации в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака с другими гиперваскулярными образованиями печени.
- Разработать диагностическую модель для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака с другими гиперваскулярными образованиями печени малых размеров на основе выявленных текстурных показателейпредикторов.

Научная новизна исследования

Впервые в мире проведено сравнение различных опций предварительной обработки и сегментации КТ-изображений во все 4 фазы контрастного усиления, полученных с различными параметрами сканирования, для последующего выполнения текстурного анализа с целью определения степени дифференцировки

гепатоцеллюлярного рака. Предложен оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей гиперваскулярных образований печени, позволяющий повысить согласованность сегментации двумя рентгенологами и вычислить наибольшее количество информативных текстурных признаков. Впервые разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени малых размеров, и продемонстрировано преимущество применения 2D сегментации перед 3D сегментацией в решении данной задачи.

Теоретическая и практическая значимость

Предложен и научно обоснован оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей гиперваскулярных образований печени на основании доступного программного обеспечения.

На основании текстурных показателей разработана диагностическая модель, позволяющая на предоперационном этапе прогнозировать низкую степень дифференцировки ГЦР с чувствительностью 84,6 %, специфичностью 71,9% и диагностической точностью 75,6 %.

На основании текстурных показателей и показателей контрастирования разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени малых размеров: ГЦР, метастазов, гемангиом, гепатоцеллюлярных аденом и фокальной нодулярной гиперплазии. Чувствительность и специфичность полученной модели в отношении ГЦР составила 84% и 91,1%, соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 67,9% и 86,8%, в отношении метастазов – 75% и 84,9%.

Для упрощения расчетов при предоперационном прогнозировании степени гистологической дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований печени 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 гепатоцеллюлярного рака. Всего изучено 135 отечественных и иностранных литературных источников.

На основании изученных литературных данных был сформирован протокол и подготовлена документация исследования. Был разработан план и выполнен клинико-диагностический раздел работы. Клинико-диагностический раздел работы проведен в соответствии с принципами доказательной медицины по плану, одобренному решением этического комитета (протокол № 009-2020 от 11 декабря 2020 года). На основании критериев включения и исключения для участия в исследовании отобрали 91 пациента, с выполненными КТ-исследованиями органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и морфологически верифицированными гиперваскулярными новообразованиями печени. С помощью специализированного программного обеспечения LIFEx вручную была выполнена сегментация гиперваскулярных образований печени, рассчитаны текстурные показатели и характеристики контрастирования для каждого образования. Была сформирована единая база данных, сочетающая в себе текстурные показатели, характеристики контрастирования, данные морфологической верификации. Была произведена статистическая обработка базы данных пациентов.

Результаты научной работы опубликованы в научных журналах, соответствующих критериям ВАК и Scopus.

Положения, выносимые на защиту

Приведение изображения к изотропному вокселю 1 мм³ и применение ограничения по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса позволяет повысить согласованность полученных результатов при сегментации двумя рентгенологами КТ-изображений, полученных с различными параметрами

сканирования, и вычислить наибольшее количество текстурных показателейпредикторов низкой степени дифференцировки ГЦР.

Применение текстурных показателей, полученных в артериальную фазу контрастирования, позволяет на предоперационном этапе прогнозировать низкую степень дифференцировки ГЦР.

Применение 2D сегментации является предпочтительным, поскольку вычислить наибольшее позволяет количество признаков-предикторов ЛЛЯ дифференциальной диагностики ГЦР малых размеров С другими гиперваскулярными образованиями печени.

Применение диагностической модели на основе текстурных показателей и показателей контрастирования позволяет дифференцировать ГЦР малых размеров с другими гиперваскулярными образованиями.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенный показателей алгоритм получения текстурных гиперваскулярных образований печени и разработанные диагностические модели для предоперационного прогнозирования низкой степени дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностики ГЦР с другими гиперваскулярными образованиями печени по данным текстурного анализа КТ органов брюшной внутривенным болюсным контрастированием полости с внедрены диагностический процесс в отделе лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России, отделении лучевой диагностики ГБУЗ Городской больницы им. С.П. Боткина ДЗМ.

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных конгрессах:

- на всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2020, 2021, 2022 гг. Москва;
- на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2021, 2022
 гг. Москва;
- на всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» 2021, 2022 гг., Москва;
- на всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 2022 г., Москва;
- на Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), г. Вена, Австрия в 2022 г.;
- на Конгрессе Европейского общества абдоминальной радиологии (ESGAR The European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology), Лиссабон, Португалия, в 2022 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 135 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 параметров, количественных получаемых с помощью методов лучевой области исследования возможности диагностики», a также применения текстурного анализа компьютерных томограмм органов брюшной полости с внутривенным контрастированием В дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований печени.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 работ в центральной печати. Из них 4 статьи - в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 20 отечественных и 115 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 23 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет около 75-85% всех первичных злокачественных новообразований печени и занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости и 4-е место среди причин онкологической смертности [21, 45]. Пятилетняя выживаемость при данном заболевании составляет 16-20 %, однако при выявлении на ранней стадии – достигает 93% [49, 107, 117].

В Российской Федерации ГЦР занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди всех причин смерти. В то же время, отмечается постепенный рост распространенности злокачественных новообразований печени: 4,7 на 100 000 населения в 2011-м году, 5,9 – в 2018 и 6,2 – в 2019-м году. В 2019-м году летальность больных в течение года с момента постановки диагноза составляла 66,5% [15].

Среди факторов риска развития ГЦР преобладают вирусные гепатиты В (27,6%) и С (30%), в 17,4% наблюдений отмечены только метаболические факторы риска. Злоупотребление алкоголем – потенциальная причина ГЦР в 8,7% наблюдений. Цирроз печени (ЦП) как осложнение ее фонового заболевания выявляют в 53,4% наблюдений ГЦР [4]. При этом у 20–56% ЦП впервые выявляется при постановке диагноза ГЦР [66].

На сегодняшний день в зависимости от стадии заболевания применяют различные методы лечения, такие как химиотерапия, резекция и трансплантация печени, а также методы локального воздействия на очаг ГЦР, среди которых трансартериальная радио - и химиоэмболизация (ТАХЭ), микроволновая и радиочастотная абляции (РЧА). Безусловно, применение радикальных методик, таких как трансплантация печени и хирургическая резекция позволяют добиться наиболее благоприятного исхода заболевания [3, 124].

Классификация Барселонской клиники рака печени (BCLC) позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику с учетом распространенности опухолевого

процесса, функционального состояния печени, объективного состояние пациента и предполагаемой эффективности лечения [43, 67].

Резекция печени рекомендуется как метод выбора при лечении больных локализованным ГЦР без лабораторных и инструментальных признаков ЦП. Оперативное вмешательство может рассматриваться при стадии BCLC 0/A, при BCLC В в случаях ограниченного поражения печени и у отобранной группы BCLC С (при наличии опухолевого тромбоза сегментарных ветвей воротной вены; солитарного метастатического поражения лимфатического узла гепатодуоденальной связки) [1, 42, 43, 123].

Для оценки показаний к трансплантации печени применяют «Миланские критерии», включающие в себя: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см без признаков сосудистой инвазии [74].

В 2011 году было предложено использовать расширенные критерии Торонто, которые не содержат ограничений по количеству и размеру очагов ГЦР и исключают только пациентов с сосудистой инвазией, развитием кахексии и низкой степенью гистологической дифференцировки ГЦР (Grade 3), по данным биопсии. Применение данных критериев позволило получить сопоставимые показатели 5-летней и безрецидивной выживаемости по сравнению с Миланскими критериями и увеличило количество пациентов, которым может быть показана трансплантация печени на 55% [41].

Ключом к снижению смертности от ГЦР и увеличению показателей выживаемости является своевременная постановка диагноза и точная оценка прогноза заболевания [110].

1.2 Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака

Современные диагностические методы, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ, МРТ находят свое применение на всех этапах ведения

пациента с ГЦР и включают в себя: мониторинг пациентов с факторами риска развития ГЦР, проведение дифференциальной диагностики с другими очаговыми образованиями печени (ООП), определение распространенности опухолевого процесса и предоперационное планирование, а также оценку проведенного лечения и последующее наблюдение.

Для своевременного выявления ГЦР, согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), пациентам с известными факторами риска следует выполнять УЗИ с частотой 1 раз в полгода [50]. Руководство по клинической практике Азиатско-Тихоокеанского региона по ведению пациентов с ГЦР рекомендует также выполнение УЗИ с контрастным усилением, выделяя среди преимуществ метода его высокую чувствительность при низкой лучевой стоимости исследования, отсутствии нагрузки И нефротоксичности. Тем не менее, в силу ограниченного акустического окна у пациентов с ЦП и высокой частоты ложноположительных диагнозов ГЦР у пациентов с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР), УЗИ с контрастным усилением остается методом второй линии. В нашей стране метод также не нашел широкого применения [71, 89].

КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением являются наиболее информативными методиками диагностики ГЦР, которые демонстрируют сопоставимо высокую чувствительность (73,6% при КТ и 77,5% при МРТ (p = 0,08)). Применение КТ или МРТ рекомендуется пациентам с подозрением на ГЦР при повышении альфа-фетопротеина (АФП) вне зависимости от результатов УЗИ для уточнения диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса [48]. На сегодняшний день КТ является наиболее часто используемым методом диагностики очаговых поражений печени [81, 85]. Для диагностики ГЦР у пациентов с ЦП разработаны критерии The Liver Imaging Reporting and Data System (LI RADS), которые включают в себя оценку размера очага, оценку накопления им контрастного препарата в артериальную фазу и «вымывания» в венозную и (или) отсроченную фазы, увеличение образования на 50% и более за 6 и менее месяцев и наличие псевдокапсулы в отсроченную фазу [37, 71]. Однако стоит учитывать, что

до 20% ГЦР могут быть гиповаскулярными. Как правило, это характерно для раннего высокодифференцированного ГЦР небольших размеров (<20 мм) [77]. По гепатоканцерогенеза отмечается увеличение мере размеров образования, повышение артериального кровоснабжения очага ГЦР и уменьшение портального кровотока [35, 57, 125]. Наличие псевдокапсулы и фиброзных септ не характерно для регенераторных, диспластических узлов и раннего ГЦР, и отмечается в 70% очагов прогрессирующего ГЦР [58]. В дифференциальной диагностике ГЦР и злокачественных новообразований печени КТ и МРТ показали других сопоставимые результаты. Точность определения категории LR-М составила 79,9% и 82,4% (р = 0,139), соответственно [23]. Однако чувствительность как КТ, так и МРТ с контрастным усилением существенно снижалась при небольших очагах ГЦР. При КТ чувствительность составила 0,94 (95% ДИ 0,92-0,95) для очагов ≥2 см и 0,63 для очагов <2 см (95% ДИ 0,57-0,69). При МРТ чувствительность составила 0,96 (95% ДИ 0,93-0,97) для очагов ≥2 см и 0,66 для очагов <2 см (95% ДИ 0,58-0,74) [17, 35]. Перспективные результаты в диагностике раннего ГЦР демонстрирует применение ГСКВ, в особенности при небольших размерах очагов [36, 64.] ГЦР небольших размеров дифференцируют с другими гиперваскулярными образованиями печени. К гиперваскулярным относятся опухоли, накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу исследования интенсивнее, чем неизмененная паренхима печени, такие как гемангиома, гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА), фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) и гиперваскулярные метастазы [37, 71].

Гемангиома – наиболее часто встречающееся доброкачественное образование печени [56]. В популяции встречается с частотой до 20% [31]. Чаще всего является случайной находкой при выполнении сканирования по поводу иной патологии [26]. Для гемангиом в артериальную фазу характерно периферическое «глыбчатое» контрастирование с последующим центрипетальным «заполнением» к отсроченной фазе. Однако некоторые гемангиомы небольших размеров демонстрируют быстрое гомогенное контрастирование в артериальную фазу, что может затруднять дифференциальную диагностику [31].

Гепатоцеллюлярная аденома – это доброкачественное образование, которое чаще отмечается у женщин в возрасте 35–40 лет [25, 27]. Развитие ГЦА связывают наличием таких факторов риска, как прием анаболических стероидов, С злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, сахарный диабет MODY-3, семейный аденоматозный полипоз и гликогеноз I и III типов [40, 118]. В связи с высоким риском малигнизации мужчинам рекомендуется выполнять хирургическое лечение при любых размерах ГЦА. Женщинам оперативное лечение показано при размерах ГЦА более 5 см, а также при увеличении размера образования более чем на 20% за период наблюдения в полгода после прекращения приема препаратов, провоцирующих рост ГЦА, а также при наличии признаков малигнизации по данным лучевых методов исследования или биопсии, наличии активирующей β-катенин мутации и повышенном уровне АФП [42]. В соответствии с генотипическими и фенотипическими особенностями опухоли классификация Bordeaux (2006) выделяет 4 типа ГЦА [28]:

Воспалительные ГЦА (40–55%): в 10% случаев также встречается мутация βкатенинового гена, в связи с чем они имеют повышенный риск малигнизации [79]. Аденомы данного типа чаще остальных осложняются кровотечением (до 30% случаев), при контрастировании демонстрируют интенсивное персистирующее накопление во все фазы контрастирования, а также могут содержать локальные неравномерные включения жира.

HNF-1α-инактивированная (стеатотическая или жиросодержащая) ГЦА (30– 35%): для данного типа аденом характерны выраженный стеатоз диффузного характера и низкий риск малигнизации. В артериальную фазу они демонстрируют умеренное накопление контрастного препарата, которое не повышается в последующие фазы контрастирования. Большое количество жира в структуре ГЦА может обусловливать наличие «псевдовымывания» контрастного вещества в венозную и отсроченную фазы.

β-Катенин-активированная ГЦА (10–15%): чаще встречается у мужчин и имеет самый высокий риск развития ГЦР, интенсивно накапливает контрастный

препарат в артериальную фазу и может демонстрировать «вымывание» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы исследования [99].

Неклассифицированные или смешанные ГЦА (5-10%): не имеют определенных факторов риска и отличительных признаков.

Согласно последней классификации ГЦА от марта 2017 г., принято выделять 8 основных подтипов аденом, которые включают в себя дополнительно четыре подтипа: β-ГЦА с мутацией в экзоне 7/8, воспалительные β-ГЦА с мутацией в экзоне 3, воспалительные β-ГЦА с мутацией в экзоне 7/8 и принципиально новый Sonic hedgehog (sh-ГЦА), который был подтип ранее отнесен К неклассифицированным аденомам [29]. Для типа β-ГЦА экзон 3 характерен центральный рубец, накапливающий контрастный препарат в позднюю венозную фазу [120].

нодулярная гиперплазия Фокальная является второй по частоте доброкачественной опухолью печени после гемангиомы и встречается чаще у женщин в возрасте 30-50 лет [96]. В 20% наблюдений ФНГ могут быть множественными. В артериальную фазу ФНГ интенсивно и гомогенно накапливает контрастный препарат, в венозную и отсроченную фазы образование изо- или гиперденсно относительно окружающей паренхимы печени. Более чем в половине случаев ФНГ отмечается центральный звездчатый рубец с отходящими от него фиброзными перегородками, медленно накапливающий контрастный препарат к отсроченной фазе, при этом в артериальную фазу хорошо контрастируется питающий сосуд. Хотя данный признак можно считать характерной особенностью ФНГ, стоит учитывать, что в некоторых β-ГЦА также может отмечаться центральный рубец. Кроме того, центральный рубец, как правило, отмечается в ФНГ размером более 3 см, что затрудняет дифференциальную диагностику образований меньших размеров [121].

Гиперваскулярные метастазы являются наиболее часто встречающимися злокачественными образованиями печени [50, 73]. Метастазирование обычно происходит из гиперваскулярных первичных опухолей, включая нейроэндокринные опухоли (НЭО), почечно-клеточную карциному, карциному

щитовидной железы, хориокарциному, феохромоцитому, злокачественную меланому и саркомы [108]. Данные образования характеризуются сниженной плотностью на нативных изображениях. Аналогично ГЦР метастазы интенсивно накапливают контрастный препарат в артериальную фазу и, как правило, демонстрируют «вымывание» контрастного вещества в венозную и отсроченную фазы контрастирования, которое бывает слабо выражено в метастазах НЭО небольших размеров (≤5 мм). В структуре очагов можно наблюдать участки кистозной дегенерации. Кроме того, метастазы аденокарциномы желудочно-кишечного тракта или молочной железы потенциально могут демонстрировать схожие характеристики контрастирования из-за выраженного периферического накопления контрастного препарата [103, 108]. В таблице 1.1 представлены типичные параметры контрастирования гиперваскулярных образований печени.

Таблица 1.1 – Типичные параметры контрастирования гиперваскулярных образований печени

Образование	Фаза контрастирования			
	Нативная	Артериальная	Венозная Отсроченная	
Гепатоцеллюлярный	Гиподенсные	Накопление КВ	Вымывание КВ	
рак				
Гемангиома	Гиподенсные	Интенсивное глыбчатое периферическое или гомогенное накопление КВ	Постепенное центрипетальное накопление КВ с «заполнением» к отсроченной фазе	
Гепатоцеллюлярная аденома	Гиподенсные	Гомогенное или гетерогенное с включениями жировой плотности накопление КВ	Персистирующее накопление или слабое «вымывание» КВ	
Фокальная нодулярная гиперплазия	Гипо-\ изоденсные	Гомогенное интенсивное накопление КВ	Гомогенное Накопление изо- или КВ гиперденсное центральным накопление рубцом КВ	
Гиперваскулярные метастазы	Гиподенсные	Гомогенное или периферическое накопление КВ	Вымывание КВ	

КВ- контрастное вещество

1.3 Текстурный анализ

Медицинские изображения образуются при взаимодействии рентгеновского излучения или магнитного поля с тканями или органами, данные изображения отражают различные физические характеристики ткани, которые могут быть измерены количественно. Текстурный анализ – это метод анализа изображений, позволяющий осуществлять комплексную оценку структуры в заданной области извлечения большого числа количественных интереса путем признаков. Первоначально данный метод нашел свое применение в картографии и анализе аэрокосмических снимков [19]. В отечественной литературе одни из первых публикаций были посвящены применению текстурного анализа в диагностике хронической обструктивной болезни легких и остеопороза [5, 6]. Более поздние публикации, в основном, посвящались применению текстурного анализа диагностических изображений онкологических пациентов, В частности, диагностике новообразований молочной, предстательной, поджелудочной желез, и оценке ответа колоректального рака на лечение [2, 7, 8, 9]. В настоящее время более 90% опубликованных работ посвящено применению текстурного анализа в онкологии, в том числе в диагностике ГЦР [93]. Гетерогенность является одним из ключевых признаков злокачественности новообразования, количественная оценка которой может позволить выявить полезные биомаркеры [46]. По сравнению с проведением биопсии, текстурный анализ имеет ряд преимуществ. В то время как биопсия позволяет оценить материал, взятый из одного отдельного участка опухоли, не учитывая внутриопухолевую гетерогенность, применение 3D сегментации позволяет выделить и выполнить текстурный анализ всего объема образования и, таким образом, получить информацию о гистологической структуре всей опухоли.

Выполнение текстурного анализа включает в себя несколько последовательных этапов: 1) получение томографического изображения, 2) предварительная обработка изображения, 3) сегментация, 4) непосредственно сам

текстурный анализ, отбор текстурных признаков-предикторов и построение диагностической модели [12, 14, 101].

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 рассчитываться 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 [11, 54].

Исходя из анализа опубликованных работ, можно выделить несколько основных направлений применения текстурного анализа в диагностике ГЦР:

- определение степени гистологической дифференцировки опухоли;
- дифференциальная диагностика ГЦР с другими ООП;
- оценка микроваскулярной инвазии опухоли;
- оценка прогноза после лечения;
- оценка молекулярных характеристик опухоли.

1.4 Текстурный анализ в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют три степени дифференцировки ГЦР: высоко-, умеренно и низкодифференцированную. Очаг ГЦР может быть представлен одним или несколькими типами дифференцировки, при этом в гистологическом заключении указывают наиболее злокачественную степень дифференцировки [126].

Для ГЦР низкой степени дифференцировки характерны более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [72]. По мнению некоторых авторов, при ГЦР низкой степени дифференцировки необходимы более обширные границы резекции и более частое наблюдение в послеоперационном периоде [88].

Предоперационное определение степени дифференцировки ГЦР позволит получить ценную информацию о прогнозе пациента. Однако ГЦР зачастую развивается у пациентов с ЦП, у которых выполнение биопсии может быть связано с повышенным риском развития кровотечения. Кроме того, выполнение биопсии может быть затруднено ввиду малых размеров и определенной труднодоступной локализации опухоли, а также осложняться распространением опухолевых клеток по ходу биопсийного канала [109]. На текущий момент выполнение биопсии не показано в следующих случаях: если не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным ЦП и/или другой тяжелой патологией; планируется резекция печени; а также при ЦП, когда КТ или МРТ-исследование с контрастным усилением позволяет выявить типичные признаки ГЦР (накопление контрастного препарата в артериальную фазу и последующее «вымывание» в венозную и отсроченную фазы) [100, 113]. Кроме того, степень дифференцировки по данным биопсии часто не соответствует результатам морфологического исследования макропрепарата после выполнения хирургического вмешательства (резекции или Процент низкодифференцированных опухолей в популяции трансплантации). больных ГЦР по данным морфологического исследования макропрепарата был

значимо выше (27,9%), по сравнению с результатами предоперационной биопсии (15,1%), что обусловлено гетерогенной структурой опухоли [94].

Таким образом, неинвазивное предоперационное определение степени дифференцировки ГЦР по данным методик визуализации является актуальной задачей.

В предыдущих публикациях предпринимались попытки предоперационного неинвазивного определения степени дифференцировки ГЦР на основании измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и ограничения диффузии молекул воды в очаге ГЦР по мере увеличения ядерно-цитоплазматического соотношения при де-дифференцировке опухоли, а также на основании артериализации кровотока в очаге ГЦР и измерения плотностных показателей в артериальную и венозную фазы контрастирования.

По данным Nishie A. et al, (2013), накопление контрастного препарата на КТизображениях в венозную фазу было значительно ниже у пациентов с низкодифференцированными ГЦР [86]. В отечественной литературе было продемонстрировано сниженное накопление контрастного препарата низкодифференцированным ГЦР как в артериальную, так и в венозную фазы [10].

По данным An C. et al, (2012) положительная прогностическая ценность при оценке двух признаков: отсутствие ограничения диффузии и отсутствие накопления контрастного препарата в артериальную фазу на субтракционных МР-100% изображениях составила В определении ГЦР высокой степени дифференцировки [24]. Результаты исследований, посвященных оценке степени дифференцировки по данным значений ИКД, противоречивы. Ряд исследований демонстрируют корреляцию между минимальными значениями ИКД и степенью дифференцировки ГЦР [116]. В других работах не было выявлено статистически значимой корреляционной связи между степенью дифференцировки ГЦР и ИКД [13].

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

При текстурном анализе КТ-изображений в артериальную фазу Oh J. et al, (2019) выявили предикторы степени дифференцировки: стандартное отклонение и среднее положительных пикселей, информативность которых, по мнению авторов, связана с артериализацией кровотока и активацией неоангиогенеза по мере дедифференцировки ГЦР [87]. При этом использовали 2D сегментацию на уровне максимального поперечного сечения опухоли с ограничением плотности в диапазоне от 0 до 300 единиц Хаунсфилда (HU), исключая из выделенной области интереса газ, жировую ткань и кальцинаты, что позволило избежать случайного влияния прилежащих полых органов и жировой клетчатки на полученные текстурные признаки. В то же время, содержание внутриопухолевого жира в ГЦР может являться ценным диагностическим признаком [18]. Гепатоциты, как правило, демонстрируют более высокое содержание жира на ранних стадиях развития ГЦР в структуре диспластических узлов или раннего ГЦР. В прогрессирующем ГЦР включения жира встречаются реже [53, 59, 117].

По данным Mao B. et al, (2020) наибольшую диагностическую эффективность продемонстрировала диагностическая модель, построенная с применением 50 полученных текстурных признаков, В артериальную И венозную фазы контрастирования AUC 0,76, по сравнению с моделями, построенными на основе показателей, полученных только в артериальную AUC 0,72 или только в венозную фазы AUC 0,61. В отличие от предыдущего исследования, использовали 3D сегментацию и следующие параметры предварительной обработки KTизображений: заданный фиксированный размер вокселя 1 мм³ и дискретизацию уровня серого с фиксированной шириной ячейки 25 [70].

При текстурном анализе КТ-изображений только в венозную фазу диагностическая модель Chen W. et al, (2021), 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%). Авторы утверждают, что венозная фаза является оптимальной фазой контрастирования для выполнения текстурного анализа,

поскольку позволяет четко выделить границы опухоли при сегментации за счет «вымывания», и связывают более высокие значения AUC полученной ими диагностической модели, по сравнению с предыдущими работами, с использованием КТ-изображений с более тонкими срезами [33].

Топд Х. et al, (2022) выполняли текстурный анализ КТ-изображений в артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастирования. В разработанные диагностические модели для определения степени дифференцировки ГЦР (AUC 0,898) и оценки микроваскулярной инвазии (AUC 0,876) вошли текстурные показатели, полученные во все три фазы контрастирования [119].

При текстурном анализе МР-изображений помимо выбора фазы контрастирования, встает также вопрос об оптимальных МР-последовательностях.

B предоперационной неинвазивной попытках оценки степени дифференцировки ГЦР были предложены диагностические модели, полученные T1 текстурном И Т2-взвешенных изображений (ВИ) при анализе С жироподавлением (AUC 0,74), а также SWI -изображений (AUC 0,80) [47, 129]. Ученые полагают, что текстурный анализ SWI-изображения дает ценную информацию об изменениях васкуляризации и наличии кровоизлияний в очаге ГЦР, которые были ассоциированы с инвазией и метастазированием [32, 130].

Применение текстурных показателей, вычисленных при анализе постконтрастных МР-изображений, позволило получить более эффективные диагностические модели. При текстурном анализе Т2-ВИ и постконтрастных Т1-ВИ с ГСКВ Feng M. et al, (2020) разработали модель, позволяющую определять степень гистологической дифференцировки (AUC 0,81-0,88) [44]. В то же время, Yang X. et al, (2021) выявили в артериальную фазу единственный текстурный показатель GLZLM LZHGE (gray-level zone length matrix) для определения низкодифференцированного ГЦР (AUC в тренировочной подгруппе 0,623, в тестируемой подгруппе 0,576). Полученные невысокие значения AUC могли быть обусловлены различными параметрами МР-сканирования используемых изображений. Кроме того, в данной работе авторы не применяли какие-либо методы предварительной обработки изображений [131].

При текстурном анализе нативных Т1 и постконтрастных МР-изображений Zhou W. et al, (2017) выявили в артериальную фазу предикторы степени дифференцировки ГЦР. Среди показателей-предикторов первого порядка было среднее интенсивности пикселей (AUC 0,92), значения которого были выше у высокодифференцированных ГЦР, вероятно, за счет 30H некроза В низкодифференцированных очагах ГЦР. Среди показателей-предикторов второго выявили показатель gray-level-run-length non uniformity (GLN), порядка измененный в 4-х направлениях, (AUC 0,85, 0,84, 0,83 и 0,83, соответственно), характеризующий неоднородность образования. Значения данного признака были выше в низкодифференцированных образованиях. Кроме того, в данном исследовании было показано, что нормализация интенсивности МР-изображений в большей степени влияла на среднее значение интенсивности пикселей и в меньшей степени на GLN. Этот факт позволяет предположить, что текстурные показатели второго порядка менее чувствительны к артефактам и неоднородности магнитного поля [134].

1.5 Текстурный анализ в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака

Текстурный анализ КТ и МР-изображений показал перспективные результаты также в дифференциальной диагностике ГЦР с другими ООП.

При текстурном анализе данных КТ-исследований пациентов с ЦП, выполненных в 27 различных центрах с различными параметрами сканирования, Mokrane F.Z. et al, (2020) в артериальную и венозную фазы выявили признак DeltaV-A_DWT1_LL_Variance-2D, который косвенно отражал процесс контрастного вещества дифференцировать «вымывания» И позволял диспластические узлы и ранний ГЦР как при 2D, так и при 3D сегментации (AUC в тренировочной и тестируемой группах 0,70 и 0,66, соответственно) [76].

Ряд публикаций посвящен дифференциальной диагностике ΓЦΡ с образованиями. доброкачественными гиперваскулярными При ЭТОМ В дифференциальной диагностике ГЦР с ФНГ и ГЦА применение текстурного анализа, как КТ, так и МРТ-изображений демонстрирует более высокие точность и специфичность по сравнению с визуальной оценкой диагностических изображений врачом-рентгенологом [97, 114].

Диагностическая модель на основе показателей, выявленных при текстурном анализе Т1-ВИ в фазу и в противофазу, Т2-ВИ, и диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в дифференциальной диагностике ГЦР и гемангиом превосходила результаты визуальной оценки МР-изображений рентгенологом с 2-х летним стажем работы (AUC 0,89 против 0,70, p<0,05), и значимо не отличалась от результатов визуальной оценки МР-изображений более опытным рентгенологом (AUC 0,91, p>0,05) [128].

При текстурном анализе КТ-изображений в артериальную, венозную и отсроченную фазы было выявлено 7 текстурных показателей, позволяющих дифференцировать ГЦА и ГЦР на фоне нормальной паренхимы печени (для тренировочной группы пациентов AUC 0,83 и для тестируемой группы AUC 0,75) и 10 текстурных показателей, позволяющих дифференцировать ФНГ и ГЦР (для тренировочной группы пациентов AUC 0,96, и для тестируемой группы AUC 0,87) [83, 84].

Song S. et al, (2018) выявили текстурные показатели первого и второго порядка в артериальную фазу контрастирования, позволяющие дифференцировать доброкачественные (ФНГ, ГЦА, гемангиомы) и злокачественные (ГЦР и метастазы) гиперваскулярные новообразования печени (AUC 0,93) [112].

При текстурном анализе нативных КТ-изображений, выполненных с одинаковыми параметрами сканирования, точность полученной диагностической модели в дифференциальной диагностике доброкачественных (кисты, гемангиомы, ГЦА и ФНГ) и злокачественных ООП (ГЦР и метастазы) на фоне нормальной паренхимы печени в тренировочной подгруппе составила 0,89, в тестируемой

подгруппе - 0,84. Точность диагностики каждого из шести типов новообразований в составила 0,88 в тренировочной подгруппе и 0,76 в тестируемой подгруппе [30].

Оуата А. et al, (2019) выполнили текстурный анализ нативных 3D T1-BИ с жироподавлением 150 ООП, включающих в себя ГЦР, метастазы колоректального рака и гемангиомы. В результате была получена диагностическая модель для дифференциальной диагностики ГЦР и метастазов (AUC 0,95), ГЦР и гемангиом (AUC 0,95), метастазов и гемангиом (AUC 0,75). Более низкие значения площади под кривой в дифференциальной диагностике метастазов и гемангиом авторы связывают с тем, что цирротически измененная паренхима печени у пациентов с ГЦР, которая, вероятно, входила в зону интереса по периферии опухоли, могла оказывать влияние на получаемые текстурные признаки [90].

Liu Z. et al, (2017) при текстурном анализе T2 SPAIR изображений разработали диагностические модели для дифференциальной диагностики ГЦР, гемангиом и метастазов (AUC 0,89-0,91). [62]. Полученная Liang W. et al, (2020) диагностическая модель на основе текстурных признаков, извлеченных из КТ-исследований с толщиной среза от 2 до 5 мм, продемонстрировала высокую эффективность в дифференциальной диагностике ГЦР с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой (ЭГЭП) и ФНГ, как в тренировочной, так и в тестируемой подгруппах (AUC 0,996 и 0,879, соответственно) [63].

1.6 Сложности применения текстурного анализа в рутинной практике

Несмотря на наличие публикаций, посвященных успешному применению текстурного анализа при определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ГЦР, на данный момент применение подобного типа анализа изображений в рутинной практике ограничено. Отсутствие стандартизованных методик выполнения текстурного анализа обусловливает низкую воспроизводимость полученных результатов [80]. В таблице А.1 в приложении А представлены материал и методы, и результаты исследований, посвященных текстурному анализу КТ-изображений в определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ГЦР.

Первым этапом текстурного анализа является получение изображения. Согласно данным Liu X. et al, (2021) на текущий момент нельзя однозначно утверждать, какая из методик - КТ или МРТ предпочтительнее. Единичные публикации посвящены также текстурному анализу УЗ-изображений [20]. Авторы выполнили текстурный анализ КТ-изображений во все четыре фазы контрастного усиления, полученные на различных компьютерных томографах с одинаковыми параметрами сканирования, а также постконтрастных Т1-ВИ с ГСКВ и внеклеточными МР-контрастными веществами, T2 SPAIR, ДВИ ЛЛЯ ГШР. ХШР смешанной дифференциальной диагностики И формы гепатохолангиоцеллюлярного рака (ГХЦР). При дифференциальной диагностике ГХЦР с ГЦР и ХЦР 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. В дифференциальной диагностике ГЦР с ГХЦР и ХЦР обе методики продемонстрировали сопоставимые результаты: наиболее информативные показатели были получены при КТ в нативную фазу (AUC 0,81), а при МРТ - в артериальную фазу (AUC 0,81) [65].

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 [39, 75, 106]. 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 [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 [32, 33, 44, 47, 70, 87, 97, 129, 130, 131, 134]. Тем не менее, в реальной клинической практике подобные условия труднодостижимы.

Диагностические изображения часто получают с помощью оборудования разных производителей с разными параметрами сканирования, которые влияют на воспроизводимость полученных текстурных признаков [38, 111]. В частности, при сканировании фантома на 17 различных КТ-аппаратах от 4-х различных производителей текстурные признаки значимо различались [52, 68]. При этом, по данным публикаций, в большей степени на воспроизводимость текстурных показателей влияла толщина среза, в то время как напряжение на трубке и сила тока не оказывали значимого влияния [16, 69]. При выполнении КТ-перфузии очагов ГЦР время получения контрастной фазы в пределах 43–54 секунд не оказывало значимого влияния на воспроизводимость текстурных показателей [132].

В тех работах, где параметры получения изображений различались, большинство авторов применяли методы предварительной обработки И фильтрации изображений, что позволяло повысить качество получаемых диагностических моделей. В то же время, в различных работах авторы используют разные методы предварительной обработки изображений, которые также влияют на воспроизводимость полученных данных. В настоящий момент нет единого алгоритма предварительной обработки КТ-изображений для последующего текстурного анализа очагов ГЦР [102].

Большинство авторов применяли вейвлет фильтрацию и фильтры Лапласа Гаусса [62, 63, 87, 129]. Фильтр Лапласа Гаусса сглаживает шум на изображениях и усиливает любые резкие изменения интенсивности, подчеркивая контуры на изображении. Вейвлет фильтры преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотный или низкочастотный компоненты изображений [92].

С целью снизить влияние различных параметров получения изображений на текстурные показатели во многих исследованиях применяют методы

предварительной обработки изображений, такие как настройка фиксированного размера вокселя и диапазона уровней серого. При сканировании фантома на 8 различных томографах с различной толщиной среза от 1,5 мм до 3,75 мм, среди 213 текстурных показателей воспроизводимы были только 150. При этом, когда был задан фиксированный размер вокселя, воспроизводимость повысилась для 42 показателей [61]. Так Sun R. et al, (2018) использовали фиксированный размер вокселя 1 мм³ при текстурном анализе КТ-изображений с толщиной среза 5 мм и менее, что позволило получить диагностическую модель, предсказывающую иммунофенотип опухоли и ответ на терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1 [115].

Помимо размера вокселя можно задавать такие параметры дискретизации уровней серого как bin size (размер ячейки) при абсолютной дискретизации, и level (количество уровней серого) при относительной number of grey Абсолютная дискретизации. дискретизация позволяет повысить воспроизводимость полученных текстурных показателей по сравнению с применением относительной дискретизации. Однако при текстурном анализе изображений с различными значениями параметров дискретизации процент воспроизводимых текстурных показателей был ниже, чем при анализе сканирования без применения изображений с различными параметрами дискретизации. Это стоит учитывать при сравнении между собой результатов, полученных в различных исследованиях [104]. При этом текстурные показатели 2ого порядка были более чувствительны к различным значениям размера ячейки [60].

Кроме того, ряд авторов использовал ограничения по плотности для выбранной зоны интереса [87, 97]. В большинстве исследований, посвященных текстурному анализу МР-изображений, авторы также применяли нормализацию уровня серого (по формуле: $\mu \pm 3\sigma$, где μ -среднее значение серого, а σ – стандартное отклонение уровня серого), которая в большей степени оказывала влияние на текстурные показатели первого порядка [62, 134].

Помимо этого, на данный момент нельзя однозначно сказать, какая из фаз контрастного усиления более информативная для выполнения текстурного анализа

ГЦР. В определении степени дифференцировки большинство авторов сходятся во мнении о высокой информативности артериальной фазы контрастирования как при МРТ, так и при КТ [44, 70, 87, 131, 134]. Однако наиболее высокое значение площади под кривой в определении степени дифференцировки ГЦР продемонстрировала диагностическая модель, построенная на основе текстурных признаков, полученных при анализе только венозной фазы КТ-изображений [33].

Перспективные результаты демонстрирует текстурный анализ нативных изображений. При текстурном анализе нативных КТ-изображений в дифференциальной диагностике доброкачественных (кист, гемангиом, ГЦА и ФНГ) и злокачественных ООП (ГЦР и метастазов) точность в тестируемой подгруппе составила 0,84 [133]. Mougiakakou S.G. et al, (2007) использовали полученные по данным анализа нативных КТ-изображений текстурные признаки для построения сверточной нейронной сети, которая позволила с точностью 84,96% дифференцировать нормальную паренхиму печени, кисты, гемангиомы и ГЦР [78].

При текстурном анализе МРТ-изображений в определении степени дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностике ГЦР, ХЦР и ГХЦР применение постконтрастных изображений позволило повысить качество полученных диагностических моделей, по сравнению с применением нативных Т1-ВИ, Т2-ВИ и ДВИ [44, 65, 134]. В то же время, в дифференциальной диагностике ГЦР с диспластическими и регенераторными узлами, а также с метастазами и текстурный анализ Т1-ВИ И Т2-ВИ гемангиомами позволил выявить информативные текстурные показатели [62, 90, 128]. Перспективные результаты в определении степени дифференцировки ГЦР продемонстрировало применение SWI-изображений [47].

В большинстве более ранних публикаций, посвященных текстурному анализу ГЦР, преимущественно использовали 2D сегментацию на уровне максимального поперечного сечения опухоли, что, вероятно, было обусловлено возможностями программного обеспечения (ПО). Авторы указывают данный аспект в качестве ограничений своих исследований [44]. Некоторые авторы

выполняли 2D сегментацию на нескольких аксиальных срезах [83, 97]. В последнее время все чаще применяют 3D сегментацию всего образования [84]. Преимущество 3D сегментации было продемонстрировано на примере колоректального рака. Так, текстурные показатели, полученные при 3D сегментации, позволили выявить предикторы выживаемости, а при 2D сегментации кривые выживаемости значимо не различались [82]. Park H.J. et al, (2017) выполнили текстурный анализ КТизображений пациентов с ГЦР перед ТАХЭ и выявили текстурные показатели в артериальную фазу, которые коррелировали с полным ответом на лечение. Авторы выявили статистически значимые различия между показателями, измеренными при 2D и 3D сегментации. Применение 2D сегментации позволило выявить два показателя, которые являлись независимыми предикторами полного ответа, а 3D сегментация – пять показателей [91]. Таким образом, применение 3D сегментации позволяет увеличить количество получаемой информации о строении опухоли, что обусловлено тем, что при 3D сегментации количество возможных направлений расчета текстурных показателей второго порядка увеличивается до 13, в то время, как при 2D сегментации мы получаем текстурные признаки, вычисленные всего в 4 различных направлениях [98].

Большинство работ, посвященных определению степени дифференцировки ГЦР, были выполнены с применением 3D сегментации, которая позволяет оценить структуру всего образования с учетом внутриопухолевой гетерогенности и дает явные преимущества по сравнению с проведением биопсии, которая позволяет получить данные только об отдельно взятом фрагменте образования. В то же время, большинство дифференциальной ГЦР работ, посвященных диагностике ограничивались применением 2D сегментации, которая не уступала В информативности выявленных признаков 3D сегментации [63, 76, 83, 112]. Кроме того, в некоторых работах выделяли 2D зону по периферии очага ГЦР. Применение большие данного метода сегментации позволило получить значения чувствительности и специфичности в определении раннего рецидива ГЦР после резекции или абляции по сравнению с текстурными анализом с сегментацией самого очага на уровне наибольшего поперечного сечения и визуальной оценкой накопления контрастного вещества по периферии опухоли [105].

текстурного Для выполнения анализа авторы используют разное программное обеспечение (ПО), что затрудняет сравнение данных, полученных в результате исследований, собой. Большинство различных между ИЗ опубликованных работ были выполнены с помощью PyRadiomics, MATLAB или MaZda. Группой авторов была предпринята попытка стандартизации текстурных показателей, полученных при использовании различных ПО. Данная работа включала в себя три этапа: на первом этапе выполняли КТ фантома, на втором этапе выполнялся текстурный анализ КТ-изображений с применением 5 различных сценариев предварительной обработки изображений и на третьем этапе оценивали воспроизводилось текстурных показателей, выполняя текстурный анализ саркомы мягких тканей на КТ, МРТ и ПЭТ изображениях. В данном исследовании приняли участие 24 команды, все они использовали различное ПО для выполнения текстурного анализа. В результате удалось стандартизировать 169 текстурных показателей, среди которых показали хорошую воспроизводилось 166 – при КТ и 164 – при МРТ. В настоящее время ведется работа по стандартизации применения различных методов фильтрации [135]. Подобные инициативы по стандартизации выполнения текстурного анализа, вероятно, позволят в конечном итоге, с учетом накопленного опыта и обработки большого массива данных изображений, разработать оптимальную диагностическую модель для широко клинического применения.

1.7 Заключение

Правильное определение морфологии новообразований печени, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания – залог успешного лечения. КТ – 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 ГЦР, так и в дифференциальной диагностике ГЦР с доброкачественными гиперваскулярными новообразованиями, метастазами, регенераторными и диспластическими узлами. 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.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 2.1 Общая характеристика пациентов

В исследование были включены пациенты с ООП, прошедшие хирургическое лечение или получившие консультацию специалистов НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в период с июля 2010 года по июль 2022 года. Методом были болезни ретроспективного анализа изучены истории пациентов. амбулаторные карты, проведенные КТ-исследования брюшной полости, результаты патоморфологического исследования.

После анализа базы данных в исследование включили 91 пациента: 55 пациентов с морфологически верифицированным ГЦР (среди них 45 пациентам была выполнена хирургическая резекция печени, с последующим указанием степени гистологической дифференцировки, у 25 пациентов диаметр очагов ГЦР 5 CM) И 36 пациентов морфологически составлял менее с другими верифицированным гиперваскулярными образованиями печени размером менее 5 см (средний диаметр очага в наибольшем измерении составил 2,5±1 см) (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Пациенты, включенные в исследование
Критериями включения в исследование были:

• Наличие ГЦР любых размеров с последующей хирургической резекцией печени в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и наличием данных патоморфологического исследования с указанием степени гистологической дифференцировки ГЦР согласно классификации ВОЗ [126].

• Наличие гиперваскулярного ООП размерами менее 5 см (ГЦР, ГША. гемангиомы. ΦΗΓ, гиперваскулярного метастаза) с данными патоморфологического исследования (биопсии и\или материалов хирургической резекции образования). Гиперваскулярным считалось образование, накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу исследования интенсивнее, чем окружающая паренхима печени по данным визуальной оценки КТ-изображений [34].

• 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 или в других центрах, 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 гепатоцеллюлярного рака включили 45 пациентов с данными предоперационных КТ-исследований, которым была выполнена хирургическая резекция печени по поводу ГЦР с последующим указанием степени дифференцировки. Пациенты были разделены на две группы. В группу низкодифференцированных ГЦР вошли 12 пациентов. В группу умеренно-

и высокодифференцированных образований вошли 33 пациента (9 высокодифференцированных ГЦР и 24 умеренно дифференцированных). Характеристики популяции пациентов по полу и возрасту, а также характеристики получения КТ-изображений представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Демографические характеристики популяции и технические характеристики получения КТ-изображений в группе для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака (первая строка – средние значения, вторая строка – медианные значения)

Характеристики	Всего n = 45	Grade 1-2 n = 33	Grade 3 n = 12	р
Возраст	59,3 (±15,6) 64 (53–69)	57 (±17,3) 63 (48–68)	65,4 (±6,9) 67 (61–71,2)	0,161
Пол				0,743
ж	17 (37,8%)	12 (36,4%)	5 (41,7%)	
М	28 (62,2%)	21 (63,6%)	7 (58,3%)	
Толщина среза (мм)	1,5 (±0,9) 1,5 (1–1,5)	1,5 (±1) 1 (1–1,5)	1,5 (±0,5) 1,5 (1–1,6)	0,232
Напряжение на рентгеновской трубке (kV)	115,3 (±9,2) 120 (110–120)	115,8 (±9,4) 120 (120–120)	114,2 (±9) 120 (107,5–120)	0,487
100	11 (24,4%)	8 (24,2%)	3 (25%)	
110	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (8,3%)	
120	31 (68,9%)	23 (69,7%)	8 (66,7%)	
130	2 (4,4%)	2 (6,1%)	0 (0%)	
Фирма-производитель компьютерного томографа				>0,999
philps	27 (60%)	20 (60,6%)	7 (58,3%)	
toshiba	13 (28,9%)	9 (27,3%)	4 (33,3%)	
siemens	3 (6,7%)	2 (6,1%)	1 (8,3%)	
GE	2 (4,4%)	2 (6,1%)	0 (0%)	
Плотность аорты в артериальную фазу (HU)	294 (±89,1) 279 (227–374)	278,8 (±86,5) 259 (221–343)	335,7 (±86,1) 336,5 (274,8– 396,2)	0,058
Плотность аорты в венозную фазу (HU)	132,7 (±29) 132 (114–153)	130,2 (±28,9) 131 (113–147)	139,5 (±29,5) 136 (121,8– 159,5)	0,39

Всего для оценки возможностей текстурного анализа КТ-изображений в дифференциальной ΓЦΡ диагностике малых размеров с другими гиперваскулярными очаговыми образованиями печени включили 61 пациента с наличием гиперваскулярного ООП размерами менее 5 см (средний диаметр очага в наибольшем измерении составил 2,5±1 см) с данными предоперационных КТисследований, которым была выполнена биопсия и/или хирургическая резекция печени по поводу ООП в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с последующей морфологической верификацией новообразования. Всего включили 25 пациентов с ГЦР, с ГЦА – 4 пациента, с Φ НГ – 5, и с Φ НГ, и с ГЦА – 2, с гемангиомами – 7, с метастазами НЭО – 15 и с метастазами почечно-клеточного рака (ПКР) – 3. При наличии множественных ООП выполняли сегментацию и текстурный анализ от 1 до 3 очагов размером менее 5 см, таким образом, у 3 пациентов сегментировали по 3 очага и у 12 пациентов сегментировали по 2 очага. Всего выполнили текстурный анализ 81 очага: 25 ГЦР, 9 гемангиом, 10 ФНГ, 9 ГЦА, 7 метастазов ПКР и 21 метастазов НЭО. Все сегментированные ООП разделили на 3 группы: 1) ГЦР, 2) доброкачественные новообразования (ДН), такие как гемангиомы, ФНГ, ГЦА, и 3) гиперваскулярные метастазы (MTC). Подобное разделение было обусловлено различной тактикой ведения пациентов: лечение первичной опухоли при ГЦР, поиск источника метастазирования при гиперваскулярных метастазах, наблюдение при доброкачественных новообразованиях. Характеристики популяции пациентов по полу и возрасту, а также характеристики получения КТ-изображений представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Демографические характеристики популяции пациентов и технические характеристики получения КТ-изображений в группе для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака (первая строка – средние значения, вторая строка – медианные значения)

Характеристики	Всего n = 81	ГЦР n = 25	ДН n = 28	MTC n = 28	р
Возраст	51 (±15,5) 50 (43–63)	64 (±10,8) 66 (60–71)	39,3 (±10,2) 41 (29–47)	51 (±14,4) 50 (45–63)	<0,001
Пол					0,001
ж	40 (49,4%)	6 (24%)	21 (75%)	13 (46%)	
М	41 (50,6%)	19 (76%)	7 (25%)	15 (54%)	
Толщина среза (мм)	1,5 (±0,7) 1,5 (1–1,5)	1,6 (±0,6) 1,5 (1–2)	1,4 (±0,8) 1 (1–1,5)	1,5 (±0,7) 1,5 (1,2–1,5)	0,084
Напряжение на рентгеновской трубке (kV)	115,9 (±8,9) 120 (120–120)	114,4 (±9,6) 120 (100– 120)	117,9 (±7,9) 120 (120–120)	115,4 (±9,2) 120 (115– 120)	0,313
100	18 (22,2%)	7 (28,0%)	4 (14,3%)	7 (25,0%)	
110	1 (1,2%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
120	58 (71,6%)	16 (64,0%)	22 (78,6%)	20 (71,4%)	
130	4 (4,9%)	1 (4,0%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)	
Фирма- производитель компьютерного					0,283
nhilps	50 (61 7%)	18 (72%)	14 (50%)	18 (64 3%)	
toshiba	14 (17 3%)	10(7270) 1(4%)	8 (28 6%)	5 (17 9%)	
siemens	11 (13.6%)	3 (12%)	4 (14.3%)	4 (14.3%)	
GE	6 (7,4%)	3 (12%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)	
Плотность аорты в артериальную фазу (HU)	278,5 (±71,6) 276 (232–314)	287,2 (±85,2) 259 (231– 359)	270 (±76,4) 281 (232–314)	279,1 (±52,4) 280 (239,2– 301)	0,952
Плотность аорты в венозную фазу (HU)	127,5 (±26) 126 (109–148)	128,9 (±31,6) 121 (110– 151)	128,9 (±27,3) 125,5 (108– 152)	124,7 (±19) 127 (112,8– 139,2)	0,964

2.2 Методика выполнения КТ-исследования

В работу были включены данные пациентов с выполненными КТисследованиями как в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, так и в других медицинских учреждениях по общепринятому протоколу КТ-исследования органов брюшной полости, получивших заключение врачей-рентгенологов НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского (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. 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 использовалась формула 1 мл/кг массы тела пациента, но не более 100 мл (максимальный объем контрастного шприце препарата В предзаряженном или В колбе). Исследование с контрастированием выполнялось по методике «bolus traking» 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 130 кВ.

2.3 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 3D сегментация двумя врачами-рентгенологами и текстурный анализ очагов ГЦР без применения предварительной обработки изображений и с применением заданного размера вокселя 1 мм³, фильтрами Лапласа Гаусса, и ограничением по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU во все четыре фазы контрастирования (нативную, артериальную, венозную, отсроченную). Кроме того, была выполнена 2D и 3D сегментация и текстурный анализ гиперваскулярных ООП размером менее 5 см с применением заданного размера вокселя 1 мм³ и ограничением по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU, фильтрами Лапласа Гаусса во все четыре фазы контрастирования (нативную, артериальную, венозную, отсроченную). Сегментация и текстурный анализ выполнялись с помощью ПО LIFEx (version6.34 и 7.3.0) [30]. Условиями использования данного программного обеспечения является обязательное упоминание разработчиков при публикации научных работ. Интеллектуальная собственность по условиям использования принадлежит авторам научной публикации. Для каждого образования также оценили плотность в HU и вычислили показатели накопления контрастного препарата: CE (contrast enhancement) и RTE (relative tumor enhancement). Полученные данные заносились в таблицы вместе с данными гистологического исследования.

На третьем этапе оценили какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей-предикторов степени дифференцировки при сегментации двумя рентгенологами. Также сравнили дискриминативные характеристики текстурных показателей, вычисленных при 2D и 3D сегментации гиперваскулярных ООП.

На четвертом этапе для решения второй задачи сравнивались текстурные показатели и показатели контрастирования между группой пациентов с низкодифференцированным ГЦР и группой с умеренно- и высокодифференцированным ГЦР. Для решения четвертой задачи сравнивались текстурные показатели и показатели контрастирования между ГЦР и другими гиперваскулярными образованиями.

2.4 Оценка показателей накопления контрастного препарата

Для всех пациентов во все фазы контрастирования выполнили измерение плотности ООП и окружающей паренхимы печени. Плотность ООП измеряли на уровне наибольшего поперечного сечения образования, выделяя участок образования с наибольшим накоплением контрастного препарата максимальной областью интереса и исключая зоны некроза и кальцинаты. Плотность паренхимы печени вычислялась путем расчета среднего значения трех измерений, выполненных с использованием круглого ROI с минимальной площадью около 1 см² (Рисунок 2.2). Для каждого ООП в каждую фазу сканирования вычислили два показателя накопления контрастного препарата: СЕ (contrast enhancement) и RTE (relative tumor enhancement). Они были рассчитаны по следующим формулам:

$$CE = \frac{D_lesion}{D_liver}$$
$$RCE = \frac{(D_lesion - D_lesion native}{(D_liver - D_liver native)}$$

D_lesion – плотность ООП в постконтрастную фазу исследования, D_liver – плотность паренхимы печени в постконтрастную фазу исследования, D_lesion_native – плотность ООП в нативную фазу, D_liver_native – плотность паренхимы печени в нативную фазу.



Рисунок 2.2 – Измерение плотности опухоли и паренхимы печени

2.5 Текстурный анализ КТ-изображений

2.5.1 Применение текстурного анализа КТ-изображений в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Для получения текстурных показателей с целью определения степени дифференцировки ГЦР применяли программное обеспечение the LIFEx application (version v6.34, www.lifexsoft.org) [30]. Два врача-рентгенолога с опытом абдоминальной визуализации 2 и 4 года независимо друг от друга проводили сегментацию всего объема опухоли в венозную или отсроченную фазу контрастирования (в зависимости от того, на какой фазе лучше визуализировались контуры опухоли) с помощью трехмерной области интереса (3D ROI). Далее область интереса копировалась на остальные фазы исследования с коррекцией возможного смещения. Учитывая опыт предыдущих исследований, также применили различные параметры предварительной обработки изображения, с целью оценить какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей-предикторов степени дифференцировки [70, 87].

Для каждой фазы контрастирования 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);
- 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).

Кроме того, применяли 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.

Для каждого пациента автоматически рассчитывалось 1868 текстурных показателя или по 67 текстурных показателя при каждом варианте обработки изображений каждой из четырех фаз контрастирования. Из них отбирались текстурные показатели-предикторы степени дифференцировки ГЦР, которые являлись воспроизводимыми при сегментации двумя рентгенологами. Этапы выполнения текстурного анализа представлены на рисунке 2.3.



Рисунок 2.3 – Этапы выполнения текстурного анализа

2.5.2 Применение текстурного анализа КТ-изображений в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака

Для получения текстурных показателей с целью дифференциальной диагностики ГЦР использовали программное обеспечение the LIFEx application (version v7.3.0, www.lifexsoft.org) [30]. Выполняли сегментацию всего объема опухоли в артериальную или венозную фазы контрастирования (в зависимости от того, на какой фазе лучше визуализировались контуры опухоли) с помощью трехмерной области интереса (3D ROI). Кроме того, выполняли двухмерную

сегментацию образования на уровне его наибольшего поперечного сечения с помощью области интереса (2D ROI). Далее область интереса копировалась на остальные фазы исследования с коррекцией возможного смещения. Принимая во внимание результаты оценки воспроизводимости при сегментации двумя рентгенологами из предыдущей задачи, все КТ-изображения во все фазы контрастирования были предварительно приведены к изотропному вокселю 1 мм³.

Для 3D и 2D областей интереса применили ограничение по плотности от 0 до 300 HU, для получения текстурных показателей более высокого порядка использовали три уровня фильтрации изображений: edge, periodic, reflect. Параметры дискретизации были следующие: размер ячейки 10, количество уровней серого 400.

Всего для каждого ООП автоматически рассчитывалось 1904 текстурных показателя или по 476 текстурных показателя при каждом варианте сегментации каждой из четырех фаз контрастирования. Из них отбирались текстурные показатели-предикторы, позволяющие дифференцировать ГЦР от метастазов и доброкачественных новообразований. Алгоритм работы с ПО для выполнения текстурного анализа представлен в Приложении Б.

2.6 Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных для определения степени дифференцировки ГЦР проводились с использованием ПО для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Оценка согласованности сегментации ГЦР рентгенологами выполняли с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа (ICC). При интерпретации полученных результатов применяли следующие пороги 0,75-0,9 – хорошая согласованность, >0,90 – высокая согласованность. Для дальнейшего отбора предикторов в многофакторную модель использовали текстурные показатели с ICC> 0,75 (р <0,05).

Для многомерного анализа предикторов использовался анализ главных компонент, переменные включались в анализ после стандартизации. Дискриминативные характеристики (AUC) групп предикторов оценивали путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии независимых переменных.

Отбор предикторов в многофакторную модель осуществлялся в 2 последовательных этапа:

1) скрининг однофакторных моделей с отбором предикторов с абсолютным значением стандартизованного регрессионного коэффициента <1,1 (ОШ> 1/3 или <3) и р <0,1 при тестировании с помощью метода Вальда;

2) отбор предикторов с использованием пошагового исключения предикторов на основании минимизации информационного критерия Акаике.

Отобранные предикторы включались в логистическую регрессионную модель без взаимодействий, коэффициенты которой оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом 0,8 (Penalised maximum likelihood estimator). Оценка характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа (B = 100).

Статистический анализ и визуализация полученных данных для дифференциальной диагностики ГЦР с гиперваскулярными ООП проводились с использованием ПО для статистических вычислений R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Для оценки дискриминативной способности текстурных показателей в дифференциальной диагностике ООП использовали тест Манна-Уитни и AUC с соответствующим точным 95% доверительным интервалом (ДИ). При проведении анализа главных компонент для получения первой главной компоненты использовались переменные после стандартизации. Отбор предикторов в многофакторную модель осуществлялся с использованием L1 (LASSO) регуляризации. Для определения гиперпараметра λ применялась 10-блочная кроссвалидация с использованием в качестве целевой метрики мультиномиального девианса. Отобранные предикторы включались в мультиноминальные лог-

47

линейные модели, реализованные в пакете nnet 7.3-18. Для определения оптимального L2-штрафа для коэффициентов модели использовалась 10-блочная кросс-валидация и AUC Хэнда-Тилла (AUC для мультиномиальных моделей) в качестве целевой метрики. Оценка дискриминативных характеристик полученной модели производилась с использованием наблюдаемых и бутстрап оценок (B = 100) AUC Хэнда-Тилла и коэффициента корреляции ф Мэтьюса.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты применения алгоритмов предварительной обработки КТизображений, полученных с различными параметрами сканирования

При изображений двумя наибольшее сегментации рентгенологами количество оценок согласованности в отношении текстурных показателей, которые могут интерпретироваться как хорошие и отличные, отмечалось при следующих вариантах обработки изображений: с ограничением по плотности (0-300 HU), с приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм³ (RES) и с ограничением по плотности от 0 до 300 HU и приведением изображений к изотропному вокселю1 мм³ (0-300 HU + RES) независимо от фазы исследования, а также при отсутствии предварительной обработки в венозную фазу исследования. Высокая согласованность (ICC>0,90) отмечалась при варианте обработки с ограничением по плотности от 0 до 300 HU области интереса и приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм³ (0-300 HU + RES) во все 4 фазы исследования, и только с ограничением по плотности от 0 до 300 HU области интереса в нативную, венозную и отсроченную фазы. Данные сценарии обработки также характеризуются минимальными значениями медианного абсолютного отклонений в отношении оценок согласованности (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение оценок согласованности сегментации двумя рентгенологами в отношении текстурных показателей

Обработка	Минимум – максимум	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Медианное абсолютное отклонение			
Нативная фаза								
без обработки	0,13–1	0,81	0,27	0,98	0,03			
0-300 HU	0,24–1	0,91	0,16	0,98	0,02			
RES	0,27–1	0,87	0,20	0,99	0,01			
0-300 HU + RES	0,07–1	0,91	0,17	0,98	0,02			
Артериальн	ая фаза							
без обработки	-0,16-0,99	0,69	0,36	0,91	0,12			
0-300 HU	-0,20–1	0,82	0,29	0,96	0,05			
RES	0,13–1	0,88	0,19	0,98	0,02			
0-300 HU + RES	0,38–0,99	0,95	0,09	0,98	0,02			
Венозная фа	138							
без обработки	0,18–1	0,90	0,16	0,98	0,02			
0-300 HU	0,00–1	0,94	0,16	0,98	0,01			
RES	0,14–1	0,81	0,28	0,98	0,02			
0-300 HU + RES	0,35–1	0,94	0,13	0,99	0,01			
Отсроченна	я фаза							
без обработки	-0,11–1	0,77	0,32	0,89	0,13			
0-300 HU	0,24–1	0,94	0,13	0,98	0,02			
RES	0,09–1	0,83	0,30	0,98	0,02			
0-300 HU + RES	-0,02–1	0,92	0,16	0,98	0,02			

При анализе главных компонент текстурных показателей не отмечено разделения классов по Grade в пространстве двух первых главных компонент. При оценке дискриминативных характеристик групп предикторов путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии переменных, наибольшая дискриминативная способность отмечена среди методов обработки, включавших ограничение по плотности 0-300 HU в артериальную и венозную фазы исследования (Таблица 3.2, Рисунок 3.1).

Таблица 3.2 – Результаты исследования групп предикторов с использованием регрессии на главные компоненты, объясняющие более 80% дисперсии

Обработка изображения	Количество главных компонент	Доля объясненной дисперсии	AUC [95% ДИ]
Нативная фаза			
без обработки	6	83,4%	0,64 [0,46; 0,82]
0-300 HU	6	82,0%	0,57 [0,38; 0,76]
RES	5	86,3%	0,61 [0,42; 0,79]
0-300 HU + RES	4	82,3%	0,57 [0,38; 0,77]
Артериальная фаза			
без обработки	6	80,1%	0,73 [0,55; 0,90]
0-300 HU	5	82,0%	0,75 [0,57; 0,92]
RES	4	80,4%	0,65 [0,44; 0,85]
0-300 HU + RES	5	84,7%	0,72 [0,55; 0,90]
Венозная фаза			
без обработки	6	83,9%	0,60 [0,41; 0,79]
0-300 HU	5	82,2%	0,72 [0,56; 0,88]
RES	4	83,4%	0,60 [0,41; 0,79]
0-300 HU + RES	4	83,2%	0,76 [0,61; 0,91]
Отсроченная фаза			
без обработки	6	84,3%	0,66 [0,49; 0,83]
0-300 HU	5	83,9%	0,63 [0,45; 0,81]
RES	4	81,1%	0,58 [0,40; 0,77]
0-300 HU + RES	4	82,9%	0,54 [0,36; 0,72]



Рисунок 3.1 – Дискриминативные характеристики методов обработки изображений

3.2 Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений и параметров контрастирования в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Для дальнейшего отбора предикторов в многофакторную модель использовались текстурные показатели с ICC> 0,75 (р <0,05), абсолютным значением регрессионного коэффициента при стандартизованном предикторе в однофакторной регрессионной модели <1,1 (ОШ> 1/3 или <3) и р <0,1 при

52

тестировании с помощью метода Вальда. Всего в отбор было включено 16 предикторов (Таблица 3.3). Из них 13 показателей в артериальную фазу (4 текстурных показателя 2-ого порядка и 9 показателей более высокого порядка, полученные с применением фильтров Лапласа Гаусса), 1 показатель 2-ого порядка в венозную фазу и 2 показателя 2-ого порядка в отсроченную фазу.

Отбор предикторов производился с использованием пошагового исключения предикторов на основании минимизации информационного критерия Акаике. Коэффициенты итоговой модели оценивались с помощью метода максимального правдоподобия со штрафом 0,8 (Таблица 3.4). Все отобранные показатели были измерены в артериальную фазу исследования.

В итоговую предиктивную модель были отобраны 4 показателя (1 показатель 2-ого порядка и 3 показателя более высокого порядка):

- NGLDM_Contrast neighborhood grey-level difference matrix (матрица различий соседних уровней серого) – текстурный показатель второго порядка, который характеризует различие в интенсивности уровня серого между вокселем и 26-ю соседними вокселями.
- CONVENTIONAL_Kurtosis текстурный показатель более высокого порядка, полученный после использования фильтра Лапласа Гаусса, который отражает форму распределения уровня серого (остроконечная или плоская) относительно нормального распределения и извлекается из собственных значений изображения.
- DISCRETIZED_Kurtosis текстурный показатель более высокого порядка, полученный после использования фильтра Лапласа Гаусса, который отражает форму распределения уровня серого (остроконечная или плоская) относительно нормального распределения и извлекается из дискретных значений изображения.
- CONVENTIONAL_min текстурный показатель более высокого порядка, полученный после использования фильтра Лапласа Гаусса, который отражает минимальное значение уровня серого в выбранных единицах объема.

Таблица 3.3 – Текстурные показатели, включенные в отбор предикторов в многофакторную предиктивную модель

Текстурный показатель	ОШ [95% ДИ]	Р	AUC [95% ДИ]
Артериальная фаза			
NGLDM_Contrast	0,35 [0,11; 0,80]	0,0309	0,74 [0,59; 0,89]
GLRLM_SRHGE	0,52 [0,22; 1,03]	0,0845	0,64 [0,46; 0,81]
NGLDM_Contrast	0,35 [0,10; 0,86]	0,0491	0,70 [0,53; 0,86]
CONVENTIONAL_min	0,57 [0,27; 1,08]	0,0988	0,60 [0,40; 0,80]
DISCRETIZED_min	0,56 [0,27; 1,07]	0,0934	0,61 [0,41; 0,81]
GLCM_Correlation	1,97 [1,01; 4,16]	0,0558	0,68 [0,50; 0,86]
CONVENTIONAL_ Kurtosis	1,80 [0,97; 3,54]	0,0683	0,64 [0,44; 0,84]
CONVENTIONAL_ ExcessKurtosis	1,80 [0,97; 3,54]	0,0683	0,64 [0,44; 0,84]
DISCRETIZED_Kurtosis	1,87 [1,00; 3,72]	0,0535	0,64 [0,44; 0,84]
DISCRETIZED_Excess Kurtosis	1,87 [1,00; 3,72]	0,0535	0,64 [0,44; 0,84]
CONVENTIONAL_min	0,57 [0,27; 1,08]	0,0976	0,60 [0,40; 0,80]
DISCRETIZED_min	0,56 [0,27; 1,07]	0,0920	0,61 [0,41; 0,81]
GLCM_Correlation	1,88 [0,95; 4,14]	0,0863	0,68 [0,49; 0,86]
Венозная фаза			
GLCM_Correlation	1,92 [0,96; 4,31]	0,0817	0,68 [0,50; 0,85]
Отсроченная фаза			
GLCM_Correlation	1,90 [0,98; 4,05]	0,0706	0,67 [0,47; 0,86]
GLCM_Correlation	1, 89 [0,96; 4,04]	0,0765	$0,\overline{66}$ [0,47; 0,86]

Таблица 3.4 – Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью LASSO

Обработка изображения	Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	Р	VIF
0-300 HU + RES	NGLDM_Contrast	-1,09 (0,64)	0,34 [0,10, 1,18]	0,0900	1,16
periodic	CONVENTIONAL_Kurtosis	-0,17 (0,66)	0,84 [0,23, 3,10]	0,7996	6,41
periodic	DISCRETIZED_Kurtosis	0,27 (0,68)	1,30 [0,35, 4,91]	0,6952	6,51
reflect	CONVENTIONAL_min	-0,37 (0,55)	0,69 [0,23, 2,05]	0,5073	1,82

ОШ - отношение шансов, SE - стандартная ошибка, VIF - коэффициент инфляции дисперсии

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора - ЛП) и оценки вероятности низкой степени дифференцировки ГЦР (Grade 3) в зависимости от значений включенных в модель текстурных показателей (Рисунок 3.2). Для оценки значения логистической функции необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу. На рисунке 3.3 представлена диаграмма для оценки вероятности наличия низкой степени дифференцировки ГЦР (Grade 3) в зависимости от значения логистической вероятности наличия низкой степени дифференцировки ГЦР (Grade 3) в зависимости от значения линейного предиктора.



Рисунок 3.2 – Номограмма для оценки вероятности Grade 3



Рисунок 3.3 – Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели, точки соответствуют оценкам вероятности Grade 3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии соответствуют стандартным ошибкам предсказаний

Полученная модель характеризовалась следующими объяснительными (псевдо-R2 Найджелкерке = 0,21) и дискриминативными (AUC = 0,78 [95% ДИ: 0,63; 0,92]], скорректированный AUC = 0,71) характеристиками. Полученная диагностическая модель обладает чувствительностью 84,6%, специфичностью 71,9% и диагностической точностью 75,6 % в выявлении степени дифференцировки ГЦР Grade 3 (Таблица 3.5).

При однофакторном анализе дискриминативных характеристик показателей контрастирования не было выявлено показателей, дискриминирующих Grade 3 (p_{BH} <0,05 и нижняя граница AUC> 0,5). Логистическая модель с включением трех первых главных компонент, объясняющих 86,2% дисперсии, характеризовалась AUC = 0,61 [95% ДИ: 0,42; 0,79].

Таблица 3.5 – Диагностические характеристики пороговых значений предсказаний, полученных при использовании модели на основе текстурных признаков

Характеристика	> 0,20	> 0,31*	> 0,40	> 0,50	> 0,60
Точность	57,8	75,6	71,1	71,1	73,3
	[42,2; 72,3]	[60,5; 87,1]	[55,7; 83,6]	[55,7; 83,6]	[58,1; 85,4]
Чувствительность	84,6	84,6	38,5	15,4	15,4
	[54,6; 98,1]	[54,6; 98,1]	[13,9; 68,4]	[1,9; 45,4]	[1,9; 45,4]
Специфичность	46,9	71,9	84,4	93,8	96,9
	[29,1; 65,3]	[53,3; 86,3]	[67,2; 94,7]	[79,2; 99,2]	[83,8; 99,9]
NPV	88,2	92,0	77,1	73,2	73,8
	[63,6; 98,5]	[74,0; 99,0]	[59,9; 89,6]	[57,1; 85,8]	[58,0; 86,1]
PPV	39,3	55,0	50,0	50,0	66,7
	[21,5; 59,4]	[31,5; 76,9]	[18,7; 81,3]	[6,8; 93,2]	[9,4; 99,2]

* – оценка Юдена, NPV – negative predictive value, PPV – positive predictive value

В таблице 3.6 представлены коэффициенты, полученные в модели с использованием показателей контрастирования в качестве предикторов Grade 3. Полученная модель характеризовалась следующими объяснительными (псевдо-R2 Найджелкерке = 0,18) и дискриминативными (AUC = 0,72 [95% ДИ: 0,54;0,9], скорректированный AUC = 0,72) характеристиками (Рисунок 3.4). При использовании предсказанной вероятности Grade 3 равной 0,2 (оценка Юдена) в качестве пороговой, чувствительность модели составила 30,8% [95% ДИ: 9,1; 61,4], специфичность – 90,6% [95% ДИ: 75; 98]. Таким образом, модель, построенная на основе параметров контрастирования, характеризовалась несколько более высокими показателями специфичности 90,6% против 71.9% и значительно более низкими показателями чувствительности 30,8% против 84,6%.

1 1	•	-	-	
Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	Р	VIF
RCE arterial	0,07 (0,06)	1,07 [0,96, 1,20]	0,2001	1,56
CE venous	-3,51 (3,34)	0,03 [0,00, 20,80]	0,2932	4,61
RCE venous	-1,08 (1,65)	0,34 [0,01, 8,58]	0,5125	3,92
CE delay	2,99 (2,72)	19,89 [0,10, 4099,02]	0,2713	2,24

Таблица 3.6 – Оценки, полученные в логистической регрессионной модели после отбора предикторов с помощью пошагового исключения предикторов

ОШ - отношение шансов, VIF - коэффициент инфляции дисперсии, SE - стандартная ошибка



Рисунок 3.4 – Результаты ROC-анализа оценок вероятности Grade 3, полученные на основе моделей с применением текстурных признаков и показателей контрастирования

3.3 Результаты применения 3D и 2D сегментации при текстурном анализе в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака с гиперваскулярными образованиями печени

При однофакторном анализе дискриминативных характеристик текстурных показателей, полученных при 3D сегментации, не было выявлено текстурных параметров, ассоциированных с разделением трех групп ООП (ГЦР, доброкачественных новообразований и метастазов) (p_{BH} > 0,05 и нижняя граница AUC <0,5).

При 2D сегментации была выявлена дискриминация ($p_{BH} < 0,05$ и нижняя граница AUC > 0,5) ГЦР и метастазов 40 текстурными признаками, полученными без применения фильтров (9 признаков, извлеченных из нативной фазы, 6 – из артериальной, 22 – из венозной и 3 из отсроченной), 15 признаками – при применении фильтра periodic (7 признаками нативной фазы, 2 – артериальной, 4 – венозной и 2 отсроченной) и 15 признаками – при применении фильтра reflect (7 параметров нативной фазы, 2 – артериальной, 4 – венозной и 2 отсроченной) и 15 признаками – при применении фильтра reflect (7 параметров нативной фазы, 2 – артериальной, 4 – венозной и 2 отсроченной) (Приложение А, Таблица А.2).

При использовании в качестве предиктора первой главной компоненты текстурных показателей, полученных в каждую фазу контрастирования по отдельности с применением 2D и 3D сегментации, не было выявлено первых главных компонент, разделяющих группы новообразований (Приложение A, Таблица А.3).

При использовании в качестве предиктора первой главной компоненты текстурных показателей, полученных во все четыре фазы контрастирования с применением 2D и 3D сегментации, при 2D сегментации были выявлены первые главные компоненты текстурных показателей: без применения фильтрации (85,5% дисперсии показателей), обладающая дискриминативной способностью в отношении ГЦР и доброкачественных новообразований (ДН) (AUC = 0,66 [95% ДИ: 0,5; 0,81]) и ГЦР и метастазов (МТС) (AUC = 0,68 [95% ДИ: 0,54; 0,83]), а также первая главная компонента текстурных показателей, полученных с

использованием фильтра edge (74,7% дисперсии показателей), обладающая дискриминативной способностью в отношении доброкачественных новообразований и метастазов (AUC = 0,67 [95% ДИ: 0,53; 0,82]) (Таблица 3.7, Рисунок 3.5).

Таблица 3.7 – Разделение групп новообразований при использовании в качестве предиктора первой главной компоненты, текстурных показателей, полученных во все четыре фазы контрастирования

Фильтр	Доля дисперсии объясняемой первой главной компонентной	ГЦР vs ДН	ГЦР vs MTC	ДH vs MTC
2D сегментаци	ИЯ			
без фильтров	85,5%	0,66 [0,5; 0,81]	0,68 [0,54; 0,83]	0,53 [0,38; 0,69]
edge	74,7%	0,57 [0,41; 0,73]	0,57 [0,41; 0,73]	0,67 [0,53; 0,82]
periodic	76,1%	0,55 [0,38; 0,71]	0,54 [0,38; 0,7]	0,59 [0,44; 0,74]
reflect	77,1%	0,57 [0,41; 0,74]	0,5 [0,34; 0,67]	0,6 [0,45; 0,75]
3D сегментаці	ИЯ			
без фильтров	76,8%	0,54 [0,38; 0,7]	0,52 [0,36; 0,68]	0,51 [0,35; 0,67]
edge	91,0%	0,5 [0,34; 0,66]	0,57 [0,41; 0,73]	0,54 [0,39; 0,7]
periodic	91,0%	0,5 [0,34; 0,66]	0,58 [0,42; 0,74]	0,55 [0,39; 0,7]
reflect	91,0%	0,51 [0,35; 0,67]	0,58 [0,42; 0,74]	0,55 [0,39; 0,71]

Наблюдаемый AUC Хэнда-Тилла для предсказаний, полученных с использованием модели на основе текстурных показателей, полученных при 2D сегментации, составил 0,88 (бутстрап оценка – 0,75 (0,006)), наблюдаемый коэффициент корреляции ф Мэтьюса составил 0,58 (бутстрап оценка – 0,36 (0,014)).

В таблице 3.8 представлены коэффициенты, полученные в модели с использованием текстурных показателей при 2D сегментации в качестве предикторов типа новообразования.



Рисунок 3.5 – Характеристика дискриминации групп новообразований при использовании в качестве предиктора первой главной компоненты текстурных параметров, полученных при использовании 2D и 3D сегментации

Таблица 3.8 – Текстурные признаки-предикторы, полученные при 2D сегментации

Предиктор	Фильтр	Фаза	β	95% ДИ	р
Доброкачественное новообразование					
Свободный член			-0.093	-0.094; - 0.092	<0.000 1
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)		артериальная	0.059	0.016; 0.102	0.0067
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGre yLevel(HU)		артериальная	-0.156	-0.226; - 0.086	<0.000 1
INTENSITY-BASED_25thPercentile(HU)		отсроченная	0.033	-0.032; 0.097	0.3206
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentil e(HU)	edge	нативная	0.278	0.206; 0.349	<0.000 1
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	edge	нативная	-0.113	-0.114; - 0.113	<0.000 1
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	reflect	нативная	-0.196	-0.196; - 0.195	<0.000 1

Продолжение таблицы 3.8

GLSZM_GreyLevelNonUniformity	reflect	нативная	0.010	-0.085; 0.105	0.8415
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)		венозная	-0.011	-0.06; 0.039	0.6750
GLCM_ClusterShade	edge	венозная	-0.040	-0.102; 0.022	0.2007
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	edge	венозная	0.004	-0.026; 0.033	0.8071
GLCM_ClusterShade	periodic	венозная	-0.067	-0.129; - 0.005	0.0334
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis	reflect	венозная	-0.002	-0.004; 0	0.0554
GLRLM_RunLengthNonUniformity	reflect	венозная	-0.002	-0.008; 0.004	0.4636
Метастазы					
Свободный член			0.029	0.029; 0.03	<0.000 1
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)		артериальна я	0.129	0.082; 0.176	<0.000 1
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGre yLevel(HU)		артериальна я	-0.766	-0.84; - 0.692	<0.000 1
INTENSITY-BASED_25thPercentile(HU)		отсроченная	-0.033	-0.117; 0.052	0.4496
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentil e(HU)	edge	нативная	0.891	0.822; 0.98	<0.000 1
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	edge	нативная	0.210	0.21; 0.21	<0.000 1
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	reflect	нативная	0.281	0.28; 0.281	<0.000 1
GLSZM_GreyLevelNonUniformity	reflect	нативная	-0.126	-0.302; 0.051	0.1620
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)		венозная	0.020	-0.039; 0.079	0.5119
GLCM_ClusterShade	edge	венозная	-0.031	-0.099; 0.038	0.3774
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	edge	венозная	0.028	-0.019; 0.075	0.2356
GLCM_ClusterShade	periodic	венозная	-0.037	-0.105; 0.032	0.2942
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis	reflect	венозная	-0.001	-0.003; 0.001	0.1498
GLRLM_RunLengthNonUniformity	reflect	венозная	-0.003	-0.012; 0.006	0.4898
	1	1	1		1

Как видно из рисунка 3.6 модель обладала лучшей дискриминирующей способностью и лучшей калибровкой предсказанных вероятностей в отношении ГЦР и метастазов по сравнению с доброкачественным новообразованиям. Чувствительность и специфичность модели в отношении ГЦР составила 80% [95% ДИ: 59,3–93,2] и 87,5% [95% ДИ: 75,9–94,8], соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 57,1% [95% ДИ: 37,2–75,5] и 84,9% [95% ДИ: 72,4–93,3], в отношении метастазов – 78,6% [95% ДИ: 59–91,7] и 84,9% [95% ДИ: 72,4–93,3].



Рисунок 3.6 – ROC-кривые для предсказанных вероятностей модели с использованием текстурных показателей, полученных при 2D сегментации в качестве предикторов. Синим цветом выделена ROC-кривая с использованием обучающей выборки, серым цветом – бутстрап оценки

В итоговую предиктивную модель были отобраны 13 текстурных показателей, измеренных во все четыре фазы контрастирования с и без применения различных уровней фильтрации изображения:

В нативную фазу:

 INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram10th Percentile (HU) (edge) – отражает значения уровня серого 10-ого эмпирического перцентиля в гистограмме интенсивности, генерируемой путем дискретизации исходного набора уровней серого по ячейкам уровней серого.

- INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU) (edge), INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU) (reflect) – отражают среднеквадратическое значение уровня серого в гистограмме интенсивности, генерируемой путем дискретизации исходного набора уровней серого по ячейкам уровней серого.
- GLSZM_GreyLevelNonUniformity (reflect) –grey level size zone matrix (матрица размера зон уровней серого) – отражает распределение количества зон связанных пикселей (пикселей с идентичным дискретизированным значениями уровня серого) по значениям серого.

В артериальную фазу:

- INTENSITY-BASED_Minimum Grey Level (HU) признак первого порядка отражает минимальный уровень серого при распределении значений уровня серого в заданной области интереса.
- INTENSITY -HISTOGRAM_Intensity Histogram Minimum Grey Level (HU)
 отражает минимальный уровень серого в гистограмме интенсивности, генерируемой путем дискретизации исходного набора уровней серого по ячейкам уровней серого.

В венозную фазу

- INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU) признак первого порядка отражает минимальный уровень серого при распределении значений уровня серого в заданной области интереса.
- GLCM_ClusterShade (edge) grey level со-осситенсе matrix (матрица совместной встречаемости уровней серого) отражает встречаемость в соседних пикселях одинаковых дискретизированных значений уровня серого, измеренную в одном из направлений.
- GLSZM_ZoneSizeNonUniformity (edge) grey level size zone matrix (матрица размера зон уровней серого) отражает распределение количества зон

связанных пикселей (пикселей с идентичным дискретизированным значениями уровня серого) в зависимости от размеров зон.

- GLCM_ClusterShade (periodic) grey level со-оссигтепсе matrix (матрица совместной встречаемости уровней серого) – отражает встречаемость в соседних пикселях одинаковых дискретизированных значений уровня серого, измеренную в одном из направлений.
- GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis(reflect),
 GLRLM_RunLengthNonUniformity (reflect) grey level run length matrix (матрица протяженности серии уровня серого) отражают протяженность серии пикселей с одинаковыми дискретизированными значениями уровня серого, измеренную в одном из направлений.

В отсроченную фазу

 INTENSITY-BASED_25th Percentile (HU) – отражает значения уровня серого первого квартиля (Q1) или 25-ого эмпирического перцентиля при распределении значений уровня серого в заданной области интереса.

В таблице 3.9 представлены коэффициенты, полученные в модели с использованием текстурных показателей, полученных при 3D сегментации, в качестве предикторов типа новообразования. Наблюдаемый AUC Хэнда-Тилла для предсказаний, полученных с использованием модели составил 0,71 (бутстрап оценка – 0,71 (0,006)), наблюдаемый коэффициент корреляции ф Мэтьюса составил 0,28 (бутстрап оценка – 0,23 (0,013)), то есть модель с использованием текстурных показателей при 3D сегментации обладала меньшей дискриминативной способностью и менее калиброванными предсказанными вероятностями по сравнению с моделью на основе текстурных показателей при 2D сегментации.

Предиктор	Фильтр	Фаза	β	95% ДИ	р
Доброкачественное новообразование					
Свободный член			- 2,562	-11,56; 6,436	0,5768
INTENSITY- BASED_10thPercentile(HU)		артериальная	0,035	0,005; 0,065	0,0223
MORPHOLOGICAL_Compactness2	edge	отсроченная	2,008	-3,951; 7,966	0,5091
GLSZM_ZoneSizeEntropy		венозная	0,013	-1,304; 1,329	0,9848
Метастазы					
Свободный член			3,185	-6,392; 12,8	0,5145
INTENSITY- BASED_10thPercentile(HU)		артериальная	0,037	0,005; 0,068	0,0217
MORPHOLOGICAL_Compactness2	edge	отсроченная	2,263	-4,615; 9,14	0,5190
GLSZM_ZoneSizeEntropy		венозная	- 1,075	-2,483; 0,334	0,1348

Таблица 3.9 – Предикторы, полученные при 3D сегментации

Полученная модель обладала лучшей дискриминирующей способностью в отношении ГЦР по сравнению с метастазами и доброкачественным новообразованиям (Рисунок 3.7). Чувствительность и специфичность модели с использованием текстурных показателей, полученных при 3D сегментации в отношении ГЦР составила 64% [95% ДИ: 42,5–82] и 78,6% [95% ДИ: 65,6–88,4], соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 32,1% [95% ДИ: 15,9–52,4] и 75,5% [95% ДИ: 61,7–86,2], в отношении метастазов – 60,7% [95% ДИ: 40,6–78,5] и 73,6% [95% ДИ: 59,7–84,7].



Рисунок 3.7 – ROC-кривые для предсказанных вероятностей модели с использованием текстурных показателей, полученных при 3D сегментации в качестве предикторов. Синим цветом выделена ROC-кривая с использованием обучающей выборки, серым цветом – бутстрап оценки

3.4 Оценка возможностей текстурного анализа КТ-изображений и параметров контрастирования в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака с гиперваскулярными очаговыми образованиями печени

При однофакторном анализе дискриминативных характеристик показателей контрастирования нами была выявлена дискриминация (p_{BH} < 0,05 и нижняя граница AUC > 0,5) ГЦР и доброкачественных новообразований (7 текстурных признаков), ГЦР и метастазов (1 текстурный признак) и доброкачественных новообразований и метастазов (3 текстурных признака) (Таблица 3.10). Параметр Lesion_Arterial (плотность образования в артериальную фазу) обладал высокой дискриминативной способностью в отношении всех 3 групп новообразований.

Для предсказаний, полученных с использованием модели на основе показателей контрастирования, AUC Хэнда-Тилла составил 0,86 (бутстрап оценка – 0,76 (0,007)), наблюдаемый коэффициент корреляции ф Мэтьюса составил 0,52 (бутстрап оценка – 0,36 (0,014)) (Таблица 3.11).

	Показатель контрастирования	AUC [95% ДИ]	рвн
ГЦР vs ДН	Lesion_Arterial	0,9 [0,81; 0,99]	0,0001
ГЦР vs ДН	CE delay	0,8 [0,68; 0,92]	0,0111
ГЦР vs ДН	CE arterial	0,79 [0,66; 0,91]	0,0134
ГЦР vs ДН	RCE delay	0,78 [0,65; 0,91]	0,0134
ГЦР vs ДН	Lesion_Venous	0,76 [0,63; 0,89]	0,0283
ГЦР vs ДН	Lesion_Delay	0,75 [0,61; 0,88]	0,0344
ГЦР vs ДН	CE venous	0,74 [0,6; 0,88]	0,0354
ГЦP vs MTC	Lesion_Arterial	0,78 [0,66; 0,91]	0,0134
ДH vs MTC	Lesion_Venous	0,74 [0,61; 0,88]	0,0335
ДH vs MTC	Lesion_Arterial	0,73 [0,58; 0,87]	0,0468
ДH vs MTC	CE venous	0,72 [0,58; 0,86]	0,0468

Таблица 3.10 – Результаты однофакторного анализа показателей контрастирования

Таблица 3.11 – Коэффициенты, полученные в модели с использованием показателей контрастирования в качестве предикторов,

Предиктор	β	95% ДИ	р			
Доброкачественное новообразование						
Свободный член	-6,622	-11,045; -2,2	0,0033			
Lesion_native	-0,046	-0,152; 0,06	0,3954			
Lesion_arterial	0,055	0,019; 0,091	0,0027			
RCE arterial	-0,012	-0,065; 0,042	0,6714			
Lesion_Venous	0,000	-0,047; 0,048	0,9880			
CE venous	-1,241	-7,628; 5,147	0,7035			
CE delay	4,366	-2,433; 11,166	0,2082			
RCE delay	0,532	-0,778; 1,843	0,4260			
	Метастазы					
Свободный член	-3,302	-7,204; 0,6	0,0972			
Lesion_native	0,042	-0,058; 0,141	0,4119			
Lesion_arterial	0,056	0,021; 0,09	0,0017			
RCE native	-0,064	-0,123; -0,004	0,0353			
Lesion_venous	-0,022	-0,07; 0,026	0,3664			
CE venous	-1,734	-7,796; 4,327	0,5750			
CE delay	0,987	-4,845; 6,819	0,7401			
RCE delay	-0,444	-1,455; 0,566	0,3886			

Чувствительность и специфичность модели на основе показателей контрастирования в отношении ГЦР составила 76% [95% ДИ: 54,9; 90,6] и 85,7% [95% ДИ: 73,8; 93,6], соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 71,4% [95% ДИ: 51,3; 86,8] и 86,8% [95% ДИ: 74,7; 94,5], в отношении метастазов – 57,1% [95% ДИ: 37,2; 75,5] и 79,2% [95% ДИ: 65,9; 89,2].

При сравнении дискриминативных характеристик модель, полученная на основе текстурных показателей с применением 2D сегментации, демонстрировала несколько более высокие значения AUC (0,88) по сравнению, с моделью, полученной на основе показателей контрастирования (0,86) (Таблица 3.12). При этом в отношении диагностики доброкачественных новообразований модель, полученная на основе показателей контрастирования, демонстрирует более высокие значения чувствительности (71,4%) и специфичности (86,8%), по сравнению с моделью на основе текстурных признаков (чувствительность 57,1% и специфичность 84,9%) (Таблица 3.13).

Таблица 3.12 – Дискриминативные характеристики моделей на основе текстурных показателей с применением 2D и 3D сегментации и показателей контрастирования

Модель	AUC Хэнда- Тилла	Бутстрап оценка	ф Мэтьюса	Бутстрап оценка
текстурные показатели (2D)	0,88	0,75 (0,006)	0,58	0,36 (0,014)
текстурные показатели (3D)	0.71	0.71 (0.006)	0.28	0.23 (0.013)
показатели контрастирования	0,86	0,76 (0,007)	0,36	0,36 (0,014)
текстурные показатели (2D) + показатели контрастирования	0,92	0,77 (0,006)	0,77	0,38 (0,013)

Таблица 3.13 – Чувствительность и специфичность моделей на основе текстурных показателей с применением 2D и 3D сегментации и показателей контрастирования

Модель	ΓΙ	ĮP	ДН		MTC	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
текстурные показатели (2D)	80 [59,3– 93,2]	87,5 [75,9– 94,8]	57,1 [37,2– 75,5]	84,9 [72,4– 93,3]	78,6 [59– 91,7]	84,9 [72,4– 93,3]
текстурные показатели (3D)	64 [42.5– 82]	78.6 [65.6– 88.4]	32.1 [15.9- 52.4]	75. [61.7- 86.2],	60.7 [40.6– 78.5]	73.6 [59.7– 84.7].
показатели контрастирования	76 [54,9– 90,6]	85,7 [73,8– 93,6]	71,4 [51,3– 86,8]	86,8 [74,7– 94,5]	57,1 [37,2– 75,5]	79,2 [65,9– 89,2]
текстурные показатели (2D) + показатели контрастирования	84 [63,9– 95,5]	91,1 [80,4– 97]	67,9 [47,6– 84,1]	86,8 [74,7– 94,5]	75 [55,1– 89,3]	84,9 [72,4– 93,3]

Se – чувствительность, Sp – специфичность

В диагностике ГЦР и метастазов, напротив, текстурные показатели продемонстрировали более высокие значения чувствительности и специфичности. На основе отобранных показателей контрастирования и текстурных показателей, полученных с применением 2D сегментации, разработали комбинированную которая наиболее диагностическую модель, характеризовалась высокими значениями AUC 0,92 (бутстрап оценка – 0,77 (0,007)), наблюдаемый коэффициент корреляции ф Мэтьюса составил 0,63 (бутстрап оценка – 0,38 (0,013)). Чувствительность и специфичность комбинированной модели в отношении ГЦР составила 84% [95% ДИ: 63,9; 95,5] и 91,1% [95% ДИ: 80,4; 97], соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 67,9% [95% ДИ: 47,6; 84,1] и 86,8% [95% ДИ: 74,7; 94,5], в отношении метастазов – 75% [95% ДИ: 55,1; 89,3] и 84,9% [95% ДИ: 72,4; 93,3]. Среди текстурных показателей в комбинированную диагностическую модель вошли 11 текстурных показателей, измеренных в нативную, артериальную и венозную фазы. Данные текстурные показатели аналогичны тем, что вошли в модель, построенную только на основании текстурных признаков с применением 2D сегментации за исключением показателей GLCM и показателя INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU) в венозную фазу, а также INTENSITY-BASED_25thPercentile (HU) в отсроченную фазу. Среди показателей накопления контрастного препарата в модель вошли значения плотности образования, измеренные в артериальную и венозную фазу контрастирования, а также показатель CE, измеренный в отсроченную фазу (Таблица 3.14).

Для упрощения расчетов и предоперационного прогнозирования степени гистологической дифференцировки и для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <u>https://ixv-hcc-radiomic-based-model.shinyapps.io/model-ru/</u>. Задавая значения выявленных параметров, калькулятор позволяет прогнозировать тип образования или Grade ГЦР.

Таблица 3.14 – Коэффициенты, полученные в модели с использованием показателей контрастирования и текстурных показателей (при 2D-сегментации) в качестве предикторов

Предиктор	Фильтр	Фаза	β	95% ДИ	р
Доброкачественное новообразование					
Свободный член			-0,436	-0,438; -0,435	<0,0001
INTENSITY-					
HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimu		артериальная	0,344	0,178; 0,509	<0,0001
mGreyLevel(HU)					
INTENSITY-		эртеризці цэя	-0.050	-0.050.05	<0.0001
HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)		артернальная	-0,050	-0,05, -0,05	<0,0001
INTENSITY-					
HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPerc	edge	нативная	-0,291	-0,472; -0,111	0,0016
entile(HU)					
INTENSITY-	edge	нативная	-0.250	-0 250 249	<0.0001
HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	euge	пативная	0,230	0,23, 0,247	-0,0001
INTENSITY-	periodic	μοτικριμοσ	-0.477	-0 4770 477	<0.0001
HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	periodic	пативная	-0,+//	-0,+//, -0,+//	~0,0001

71

Продолжение таблицы 3.14.

INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	reflect	нативная	-0,224	-0,225; -0,224	<0,0001
GLSZM_GreyLevelNonUniformity	reflect	нативная	0,006	-0,137; 0,148	0,9356
INTENSITY- BASED_MinimumGreyLevel(HU)		венозная	-0,030	-0,087; 0,027	0,3067
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	edge	венозная	-0,008	-0,057; 0,042	0,7664
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphas is	reflect	венозная	-0,002	-0,004; 0	0,0995
GLRLM_RunLengthNonUniformity	reflect	венозная	-0,003	-0,011; 0,005	0,4439
Lesion_Arterial			0,046	0,005; 0,088	0,0281
Lesion_Venous			0,004	-0,05; 0,057	0,8938
CE delay			5,444	5,436; 5,452	<0,0001
Метастазы					
Свободный член			-3,331	-3,333; -3,33	<0,0001
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimu mGreyLevel(HU)		артериальная	0,229	0,052; 0,405	0,0112
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)		артериальная	0,841	0,841; 0,842	<0,0001
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPer centile(HU)	edge	нативная	-0,109	-0,29; 0,072	0,2394
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	edge	нативная	6,357	6,356; 6,357	<0,0001
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	periodic	нативная	3,200	3,2; 3,201	<0,0001
INTENSITY- HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	reflect	нативная	3,012	3,011; 3,012	<0,0001
GLSZM_GreyLevelNonUniformity	reflect	нативная	-0,142	-0,306; 0,022	0,0890
INTENSITY- BASED_MinimumGreyLevel(HU)		венозная	0,010	-0,052; 0,072	0,7522
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	edge	венозная	0,022	-0,027; 0,071	0,3814
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphas is	reflect	венозная	-0,002	-0,004; 0	0,1220
GLRLM_RunLengthNonUniformity	reflect	венозная	-0,001	-0,01; 0,009	0,9008
Lesion_Arterial			0,040	-0,004; 0,083	0,0761
Lesion_Venous			-0,040	-0,096; 0,016	0,1626
CE delay			4,463	4,453; 4,472	<0,0001
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее часто встречающейся первичной злокачественной опухолью печени. При этом отмечается неуклонный рост распространенности злокачественных новообразований печени. По данным ВОЗ к 2060 году ожидается двукратное увеличение смертности от ГЦР [127].

Применение радикальных методик, таких как трансплантация печени и хирургическая резекция, позволяет добиться наиболее благоприятного исхода. Своевременная и точная постановка диагноза и оценка прогноза позволяют выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

На сегодняшний день доступны различные методики диагностики ГЦР, такие как УЗИ, КТ, МРТ, в том числе с использованием ГСКВ. Данные методики и их комбинации незаменимы на всех этапах ведения пациента с ГЦР от мониторинга пациентов с факторами риска развития ГЦР, своевременной постановки диагноза, определения распространенности опухолевого процесса, стадирования И предоперационного планирования, ДО оценки проведенного лечения И последующего наблюдения.

КТ с внутривенным контрастным усилением является одновременно наиболее широкодоступной и точной методикой дифференциальной диагностики образований печени, которая также позволяет оценить распространенность опухоли и получить необходимую информацию о сосудистой анатомии печени у конкретного пациента при планировании оперативного вмешательства [85]. При сравнении чувствительности различных методов в диагностике ГЦР, УЗИ продемонстрировало наиболее низкие результаты. Чувствительность КТ с внутривенным контрастным усилением и МРТ с внеклеточным контрастным препаратом значимо не различалась [48]. Обе методики демонстрируют сопоставимо высокие результаты в дифференциальной диагностике ГЦР, однако их чувствительность существенно снижается при диагностике образований небольших размеров [23, 35]. Сложности дифференциальной диагностики могут быть обусловлены отсутствием характерных дифференциально-диагностических признаков новообразования на ранних этапах его развития, а также недостаточным опытом врача-рентгенолога в оценке очаговых образований печени.

Помимо дифференциальной диагностики ГЦР актуальной задачей является предоперационное определение степени дифференцировки ГЦР. Данная информация может позволить не только оценить прогноз пациента, но и скорректировать, при необходимости, тактику лечения. Однако выполнение биопсии у пациентов с ЦП связано с повышенным риском развития кровотечения, а также распространением опухоли по ходу биопсийной иглы.

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. Гетерогенность является ключевым признаком злокачественности новообразования, количественная оценка которой может позволить выявить полезные биомаркеры [46].

По сравнению с проведением биопсии текстурный анализ имеет ряд преимуществ, такие как отсутствие инвазии и возможность оценки структуры всего образования, с учетом внутриопухолевой гетерогенности [122].

Несмотря на то, что на сегодняшний день компьютерная томография является более быстрой и доступной методикой диагностики ГЦР, количество публикаций, посвященных применению текстурного анализа КТ изображений в определении степени дифференцировки ГЦР ограничено. 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 ГЦР, частности, довольно большое количество публикаций посвящено в дифференциальной ΓШР доброкачественными лиагностике c такими гиперваскулярными образованиями, как ГЦА, ФНГ, гемангиомы. В ряде публикаций применение текстурного анализа демонстрирует явные преимущества по сравнению с визуальной оценкой диагностических изображений [97, 114].

Текстурный анализ состоит их нескольких этапов, включающих в себя получение изображения, применение различных методов предварительной обработки изображений, сегментацию, извлечение и отбор информативных и воспроизводимых текстурных признаков, построение диагностической модели на основе отобранных текстурных показателей с последующей оценкой ее диагностической эффективности [101]. Ha сегодняшний день рутинное применение текстурного анализа КТ-изображений в клинической практике ограничено ввиду отсутствия стандартизованных методик выполнения Подобные разночтения касаются всех этапов текстурного анализа [80]. выполнения текстурного анализа.

Кроме того, большинство ранее опубликованных работ были выполнены на основе изображений, полученных с одинаковыми параметрами сканирования. Подобная стандартизация труднодостижима в реальной практике и требует повторного выполнения КТ-исследований с заданными параметрами ДЛЯ проведения текстурного анализа, что сопряжено с дополнительной лучевой При текстурном анализе изображений с разными параметрами нагрузкой. применять сканирования авторы рекомендуют различные варианты предварительной обработки изображений. Однако в настоящий момент нет единого алгоритма предварительной обработки КТ-изображений ДЛЯ последующего текстурного анализа очагов ГЦР [102].

Все вышеперечисленные проблемы стали причиной проведения данной научной работы. Её целью было изучить возможности текстурного анализа компьютерных томограмм с динамическим контрастным усилением в определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ГЦР.

Для решения поставленных задач отобрали 55 пациентов с морфологически верифицированным ГЦР и 36 пациентов с другими морфологически верифицированными гиперваскулярными образованиями печени размером менее 5 см, средний диаметр очага в наибольшем измерении составил 2,5±1 см (ГЦА, ФНГ, гемангиомы, метастазы НЭО и ПКР). 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 45 пациентов с данными предоперационных КТисследований, которым впоследствии была выполнена хирургическая резекция печени по поводу ГЦР, разделили на две группы в зависимости от степени дифференцировки ГЦР, указанной по данным патоморфологического исследования удаленного макропрепарата (1-я группа:12 Grade 3; 2-я группа: 9 Grade1+ 24 Grade2). Два врача-рентгенолога выполнили 3D сегментацию и текстурный анализ очагов ГЦР 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);

• 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).

Согласованность измерений двух рентгенологов оценивалась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа (ICC) и интерпретировалась как хорошая при 0,75-0,9 и высокая при >0,90. Высокая согласованность (ICC >0,90) отмечалась при варианте обработки с ограничением по плотности от 0 до 300 HU и приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм^3 (0-300 HU + RES) во все 4 фазы исследования, и только с ограничением по плотности от 0 до 300 HU в нативную, венозную и отсроченную фазы. 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 повысить согласованность полученных результатов при сегментации двумя рентгенологами и вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ГЦР.

Для решения второй задачи для всех пациентов BO все фазы контрастирования выполнили измерение плотности ГЦР И окружающей паренхимы печени, а также вычислили два показателя накопления контрастного препарата: CE (contrast enhancement) и RTE (relative tumor enhancement). Далее для построения диагностических моделей на основе текстурных признаков и на основе показателей контрастирования в 2 последовательных этапа выполнили отбор предикторов в многофакторную модель:

1) скрининг однофакторных моделей с отбором предикторов с абсолютным значением стандартизованного регрессионного коэффициента <1,1 (ОШ> 1/3 или <3) и р <0,1 при тестировании с помощью метода Вальда;

2) отбор предикторов с использованием пошагового исключения предикторов на основании минимизации информационного критерия Акаике.

В итоговую предиктивную модель на основе текстурных показателей отобрали 4 текстурных признака, измеренных В артериальную фазу контрастирования: NGLDM_Contrast, CONVENTIONAL_Kurtosis, DISCRETIZED Kurtosis, CONVENTIONAL min. Полученная диагностическая обладала 84,6%, модель чувствительностью специфичностью 71.9% И диагностической точностью 75,6% в выявлении степени дифференцировки ГЦР Grade 3. В отличие от предыдущих работ, для разработки данной модели использовали КТ изображения, выполненные во все 4 фазы контрастирования на различных компьютерных томографах 4-х производителей с разными параметрами

сканирования, в частности, с различной толщиной среза от 1 мм до 5 мм [33, 70, 87].

Стоит отметить, что при отборе предикторов в многофакторную модель не был включен ни один из показателей размера, формы, объема, площади, диаметра образования, округлости и неровности контуров, которые визуально оценивает врач-рентгенолог в рутинной практике при просмотре изображений. Кроме того, не были включены показатели первого порядка или показатели гистограммы. В свою очередь, применение фильтров Лапласа Гаусса позволило выявить дополнительные текстурные показатели-предикторы степени дифференцировки, 3 из которых вошли в итоговую диагностическую модель.

В диагностическую модель на основе текстурных показателей вошли только текстурные признаки, полученные в артериальную фазу контрастирования, что подтверждает данные Oh J. et al, (2019) о наибольшей информативности артериальной фазы. Данный факт может быть обусловлен процессом повышения артериального притока крови в очаге ГЦР по мере де-дифференцировки опухоли [87]. Текстурный показатель второго порядка NGLDM Contrast отражает гетерогенность структуры опухоли, которая более выражена В низкодифференцированных образованиях. Среди 10 текстурных показателей, вошедших в диагностическую модель Tong X. et al, (2022) для определения степени дифференцировки ГЦР, полученных в артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастирования, также вошел данный показатель, измеренный в артериальную фазу [119].

Полученные дискриминативным характеристикам результаты ПО сопоставимы с опубликованной моделью Mao B. et al, (2020), которые получили AUC 0,758 на основе выявленных текстурных показателей, полученных при анализе КТ-изображений, выполненных на 4-х компьютерных томографах, с одинаковыми параметрами сканирования в артериальную и венозную фазы контрастирования [70]. Диагностическая модель Chen W. et al. (2021)характеризовалась более высокими значениями площади под кривой AUC 0,937

[33]. Однако, стоит отметить, что в данной работе выполняли текстурный анализ изображений, полученных с одинаковыми параметрами сканирования.

Таким образом, разработанная нами 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 ГЦР позволяет определить прогноз пациента и дает возможность скорректировать тактику ведения и кратность наблюдения в послеоперационном периоде под конкретного пациента [88, 72].

Исходя ИЗ вошедших В диагностическую модель показателей контрастирования, вероятность Grade 3 повышается при более высоких значениях показателей относительного накопления контрастного препарата опухолью в артериальную фазу (RCE), и при более низких значениях RCE и CE в венозную фазу, что подтверждает данные Nishie A. et al, (2013) [86]. Полученные результаты противоречат результатам другого предыдущего исследования, в котором большинство низкодифференцированных очагов ГЦР демонстрировали сниженное накопление контрастного препарата в артериальную фазу, что вероятно, было обусловлено включением авторами в область исследования зон некроза, которые, как правило, преобладают в низкодифференцированном ГЦР [10]. В нашей работе зоны некроза исключались из области интереса. Более высокие значения показателя контрастирования (СЕ) в отсроченную фазу могли быть обусловлены более высокими значениями плотности и более продолжительным контрастированием цирротически измененной окружающей паренхимы печени. По сравнению с моделью на основе текстурных показателей, модель на основе параметров контрастирования характеризовалась несколько более высокими показателями чувствительности 90,6% против 71,9% и значительно более низкими показателями специфичности 30,8% против 84,6%, что делает оправданным применение текстурного анализа в определении степени дифференцировки ГЦР.

Для решения третьей задачи исследования отобрали и выполнили 2D и 3D сегментацию и текстурный анализ 81 морфологически верифицированного гиперваскулярного образования размером менее 5 см (средний диаметр очага в наибольшем измерении 2,5±1 см). Все образования разделили на 3 группы: 1) 25 очагов ГЦР; 2) доброкачественные образования (9 гемангиом, 9 ГЦА, 10 ФНГ); 3) метастазы (7 ПКР и 21 НЭО). Для оценки дискриминативной способности текстурных показателей в отношении групп новообразований использовали тест Манна-Уитни и АUC с 95% доверительным интервалом. При проведении анализа главных компонент для получения первой главной компоненты переменные включались в анализ после стандартизации. Выявили, что модель, полученияя с использованием текстурных показателей при 3D сегментации, обладала меньшей дискриминативной способностью и менее калиброванными предсказанными вероятностями по сравнению с моделью на основе текстурных показателей при 2D сегментации.

Для решения четвертой задачи для всех пациентов во все фазы контрастирования измерили плотность ООП и окружающей паренхимы печени и вычислили два показателя накопления контрастного препарата: СЕ и RTE. Отбор показателей контрастирования и текстурных признаков в многофакторную модель осуществлялся с использованием L1 (LASSO) регуляризации (для определения гиперпараметра λ) и 10-блочной кросс-валидации с использованием в качестве целевой метрики мультиномиального девианса. Отобранные предикторы включались в мультиномиальные лог-линейные модели. Для определения оптимального L2-штрафа для коэффициентов модели использовалась 10-блочная кросс-валидация и AUC Хэнда-Тилла в качестве целевой метрики. В разработанную итоговую диагностическую модель вошли 11 текстурных показателей и 3 показателя накопления контрастного препарата, измеренных во все 4 фазы контрастирования. Чувствительность и специфичность комбинированной модели в отношении ГЦР составила 84% [95% ДИ: 63,9–95,5] и 91,2% [95% ДИ: 80,4-97], соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 67,9% [95% ДИ: 47,6-84,1] и 86,8% [95% ДИ: 74,7-94,5], в отношении метастазов

– 75% [95% ДИ: 55,1–89,3] и 84,9% [95% ДИ: 72,4–93,3]. Наблюдаемый AUC Хэнда-Тилла для предсказаний, полученных с использованием комбинированной модели, составил 0,92.

В большинстве ранее опубликованных работ, посвященных текстурному анализу КТ-изображений в дифференциальной диагностике ООП авторы использовали 2D сегментацию образования на уровне наибольшего поперечного сечения. В то же время, количество публикаций, посвященных сравнению 2D и 3D сегментации ограничено, а полученные результаты противоречивы. Park H.J. et al, (2017)выявили статистически значимые различия между показателями, измеренными при 2D и 3D сегментации. Так применение 2D сегментации позволило выявить два показателя, которые являлись независимыми предикторами полного ответа на ТАХЭ (GLCM moments, 75th percentile (HU)), а 3D сегментация – другие пять показателей (Homogeneity, Surface area, 50th percentile (HU), 90th percentile (HU), 95th percentile (HU)) [91]. По данным Mokrane F.Z. et al, (2020) процесс сегментации не влиял на полученные результаты и позволил выявить признак DeltaV-A DWT1 LL Variance-2D для дифференциальной диагностики диспластических узлов и раннего ГЦР [76]. В единичных работах применяли 2D сегментацию, выделяя область интереса на нескольких аксиальных срезах [97].

Диагностическая модель Zhao X. et al, (2022) на основе полученных при 3D сегментации в нативную фазу текстурных показателей продемонстрировала перспективные результаты в дифференциальной диагностике доброкачественных (кист, гемангиом, ГЦА и ФНГ) и злокачественных ООП (ГЦР и метастазов): AUC 0,951 в тренировочной подгруппе и 0,899 в тестируемой подгруппе [133]. Стоит в отличие ОТ нашей работы, авторы отметить, что использовали полуавтоматическую сегментацию очагов и включали в исследование кисты и гиповаскулярные метастазы. На практике при ручной сегментации четко определить границы ООП в нативную фазу часто бывает затруднительно. В то же время, дифференциальная диагностика кист и гиповаскулярных метастазов, как особенно трудностей, правило, не вызывает при крупных размерах новообразований.

В наше исследование были включены только гиперваскулярные ООП небольших размеров (средний диаметр очага в наибольшем измерении составил 2,5±1 см). При этом модель с использованием текстурных показателей, полученных при 3D сегментации, обладала меньшей дискриминативной способностью и менее калиброванными предсказанными вероятностями по сравнению с моделью на основе текстурных показателей, полученных при 2D сегментации. Это может быть обусловлено случайным попаданием при ручной сегментации в область интереса прилежащей неизмененной паренхимы печени, которое, вероятно, снижает информативность текстурных признаков, полученных при 3D сегментации. Стоит также отметить, что ручная 2D сегментация значительно менее затратна по времени, по сравнению с 3D сегментацией.

Модель. полученная 2D обладала лучшей при сегментации, дискриминирующей способностью и лучшей калибровкой предсказанных вероятностей в отношении ГЦР и метастазов по сравнению с доброкачественным новообразованиям. Это быть обусловлено может тем, что группа доброкачественных ООП представляла собой гетерогенную группу из гемангиом, ГЦА и ФНГ. При этом паттерны контрастирования гемангиом, как правило, отличаются от таковых у ГЦА и ФНГ и характеризуются более интенсивным накоплением контрастного препарата.

Более интенсивное, по сравнению с другими ООП, контрастирование в артериальную фазу гемангиом также может объяснять тот факт, что в отношении диагностики доброкачественных новообразований модель, полученная на основе показателей контрастирования, показала более высокие значения чувствительности (71,4%) и специфичности (86,8%), по сравнению с моделью на основе текстурных признаков (чувствительность 57,1 % и специфичность 84,9 %). Включенные в комбинированную диагностическую модель показатели плотности образования в венозную фазу и СЕ в отсроченную фазу отражали наличие «вымывания», характерного для большинства ГЦР и метастазов.

В модель на основе текстурных характеристик были отобраны 13 текстурных показателей, позволяющих дифференцировать ГЦР, метастазы и

доброкачественные новообразования, AUC 0,88. Полученные результаты дискриминативным характеристикам с диагностическими сопоставимы по моделями в ранее опубликованных работах, посвященных дифференциальной диагностике ГЦР с ГЦА (AUC 0,83), и с ФНГ (AUC 0,96), а также дифференциальной диагностике злокачественных (ГЦР И метастазов) И доброкачественных (ФНГ, ГЦА, гемангиом) гиперваскулярных образований печени (AUC 0,927) [83, 84, 112].

Аналогично предыдущим исследованиям разработанная нами комбинированная модель обладала более высокими дискриминативными характеристиками, по сравнению с моделью только на основе текстурных признаков, и включала в себя 11 текстурных показателей и 3 показателя накопления контрастного препарата, AUC 0.92 против 0.88. В ранее опубликованных работах комбинированные модели помимо параметров контрастирования и текстурных признаков включали в себя также оценку лабораторных показателей и оценку рентгенологом диаметра, формы, наличия участков дегенерации, кальцификаций, кольцевидного накопления контрастного препарата и измененных сосудов. Данные модели продемонстрировали сопоставимые с нашей моделью результаты в дифференциальной диагностике ГЦР с ГЦА (AUC 0,93), и с ФНГ (AUC 0,98) [83, 84]. В нашей работе при отборе предикторов в многофакторную модель не был включен ни один из показателей размера, формы, объема, площади, диаметра образования, округлости и неровности контуров, которые визуально оценивает врач-рентгенолог в рутинной практике при просмотре изображений. Стоит отметить, что для создания своих моделей авторы использовали только КТизображения В определенные фазы контрастирования, выполненные С одинаковыми параметрами сканирования [76, 83, 84, 112, 133]. В отличие от большинства ранее опубликованных работ, в данном исследовании выполнен текстурный анализ всех четырех фаз контрастирования, полученных на различных КТ-аппаратах с различными параметрами сканирования.

Текстурные показатели второго и более высокого порядка, такие как GLSZM (матрица размера зон уровней серого) и GLRLM (матрица протяженности серии

уровня серого), отражают гетерогенность структуры образований. В предыдущих исследованиях, применению текстурного посвященных анализа В диагностике (ГЦР дифференциальной злокачественных И метастазов) И доброкачественных (ФНГ, ГЦА, гемангиом) гиперваскулярных ООП, показатели минимальной интенсивности и GLRLM также были выбраны как наиболее мощные прогностические признаки, полученные в артериальную фазу [112].

В другой работе, посвященной текстурному анализу в дифференциальной диагностике доброкачественных (кист, гемангиом, ГЦА и ФНГ) и злокачественных новообразований печени (ГЦР и метастазов), аналогично нашим результатам, среди наиболее информативных текстурных признаков, полученных в нативную фазу, был выбран 10-й перцентиль и текстурные признаки второго и более высокого порядка из GLSZM [133].

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, оно было выполнено на небольшой выборке пациентов, что было обусловлено включением в исследование только пациентов с ГЦР с наличием всех 4-х фаз КТ-исследования, которым в дальнейшем была выполнена хирургическая резекция печени и не выполнялись ТАХЭ или РЧА. В большинстве случаев ГЦР выявляют на распространенной стадии, когда радикальная резекция не показана. Кроме того, небольшая выборка была обусловлена включением только новообразований небольших размеров для решения третьей и четвертой задач исследования. Вовторых, не была выполнена валидация полученных данных, что также обусловлено небольшой выборкой пациентов. Принимая во внимание небольшой размер выборки, применяли бутстрап статистику для тестирования полученных моделей.

По итогам работы достигнута поставленная цель исследования – изучены возможности текстурного анализа компьютерных томограмм с динамическим контрастным усилением в определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике ГЦР.

Положения, вынесенные на защиту, подтвердились результатами выполненного исследования: приведение изображения к изотропному вокселю 1 мм³ и применение ограничения по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса позволяют повысить согласованность полученных результатов при сегментации двумя рентгенологами КТ-изображений, полученных с различными параметрами сканирования, и вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ГЦР; применение 2D сегментации на уровне наибольшего поперечного сечения опухоли позволяет вычислить наибольшее количество признаков-предикторов для дифференциальной диагностики ГЦР малых размеров с другими гиперваскулярными образованиями печени; применение текстурных показателей, полученных в артериальную фазу контрастирования, позволяет на предоперационном этапе прогнозировать низкую степень дифференцировки ГЦР; применение текстурных показателей И показателей контрастирования, полученных во все четыре фазы контрастирования, позволяет дифференцировать ГЦР малых размеров с другими гиперваскулярными образованиями печени (метастазами ПКР и НЭО, гемангиомами, ГЦА и ФНГ).

выводы

- Оптимальным алгоритмом предварительной обработки КТ-изображений, выполненных с различными параметрами сканирования, для проведения текстурного анализа является приведение изображений к заданному размеру вокселя 1 мм³ и ограничение по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU, поскольку позволяют повысить воспроизводимость результатов, полученных при сегментации двумя рентгенологами (ICC>0,90), и выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.
- 2. Разработана диагностическая для определения модель степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака, включающая в себя 4 текстурных показателя, измеренных В артериальную фазу: NGLDM Contrast, CONVENTIONAL_Kurtosis, DISCRETIZED_Kurtosis, CONVENTIONAL_min, 84,6%, обладающая чувствительностью специфичностью 71.9% И диагностической точностью 75,6% в выявлении гепатоцеллюлярного рака низкой степени дифференцировки.
- Применение 2D сегментации является более предпочтительным перед 3D сегментацией для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака с другими гиперваскулярными образованиями печени малых размеров (метастазами, гемангиомами, гепатоцеллюлярными аденомами и фокальной нодулярной гиперплазией).
- 4. Разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака, гиперваскулярных метастазов и доброкачественных образований печени, включающая текстурные признаки и показатели контрастирования, полученные во все четыре фазы контрастирования. Чувствительность и специфичность полученной модели в отношении ГЦР составила 84% и 91,1%, соответственно, в отношении доброкачественных новообразований 67,9% и 86,8%, в отношении метастазов 75% и 84,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. При текстурном анализе гиперваскулярных образований печени на КТизображениях, 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 фильтрацию изображений Лапласа Гаусса.
- 3. Для неинвазивного предоперационного прогнозирования степени дифференцировки гепатоцеллюлярногго рака следует выполнить сегментацию всего объема опухоли и вычислить текстурные показатели в артериальную фазу контрастирования: NGLDM_Contrast, CONVENTIONAL_Kurtosis (periodic), DISCRETIZED_Kurtosis (periodic), CONVENTIONAL_min (reflect).
- 4. Для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака небольших размеров с гиперваскулярными метастазами И доброкачественными новообразованиями предпочтительно выполнить 2D сегментацию образования на уровне наибольшего поперечного сечения и вычислять текстурные показатели INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevel, INTENSITY-HISTOGRAM RootMeanSquare В артериальную фазу контрастирования, INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentile (edge), INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare (edge), **INTENSITY-**(periodic), **INTENSITY-**HISTOGRAM_RootMeanSquare HISTOGRAM_RootMeanSquare (reflect), GLSZM_GreyLevelNonUniformity (reflect) INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel, нативную фазу, В GLSZM_ZoneSizeNonUniformity (edge), GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis (reflect), GLRLM RunLengthNonUniformity (reflect) в венозную фазу, а также измерить

плотность образования в артериальную и венозную фазы и вычислить значения показателя накопления контрастного препарата в отсроченную фазу (СЕ).

5. Для упрощения расчетов при прогнозировании степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований печени целесообразно использовать онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: https://ixv-hcc-radiomicbased-model.shinyapps.io/model-ru/.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФП альфа-фетопротеин
- ВИ взвешенные изображения
- ВОЗ Всемирная организация здравоохранения
- ГСКВ гепатоспецифическое контрастное вещество
- ГЦА гепатоцеллюлярная аденома
- ГЦР гепатоцеллюлярный рак
- ГХЦР гепатохолангиоцеллюлярный рак
- ДВИ диффузионно-взвешенное изображение
- ДИ доверительный интервал
- ДН доброкачественное новообразование
- ИКД измеряемый коэффициент диффузии
- КВ контрастное вещество
- КТ компьютерная томография
- ЛКМ левая кнопка мыши
- ЛП линейный предиктор
- МРТ магнитно-резонансная томография
- МТС метастаз
- НЭО нейроэндокринная опухоль
- ООП очаговое образование печени
- ОШ отношение шансов
- ПКМ правая кнопка мыши
- ПКР почечно-клеточный рак
- ПО программное обеспечение
- РЧА радиочастотная абляции
- ТАХЭ- трансартериальная химиоэмболизация
- УЗИ ультразвуковое исследование
- ФНГ фокальная нодулярная гиперплазия
- ХЦР холангиоцеллюлярный рак

ЦП – цирроз печени

AUC (area under curve) – площадь под кривой

CE (contrast enhancement) – контрастное усиление

HU (Hounsfield units) – единицы Хаунсфилда

ICC (intraclass correlation coefficient) – внутриклассовый коэффициент

корреляции

NPV (negative predictive value) – отрицательная прогностическая ценность

PPV (positive predictive value) – положительная прогностическая ценность

ROI (region of interest) – область интереса

RTE (relative tumor enhancement) – относительное накопление контрастного препарата опухолью

SE (standard error) – стандартная ошибка

VIF (variance inflation factor) – коэффициент инфляции дисперсии

2D – двухмерная (сегментация)

3D – трехмерная (сегментация)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ассоциация онкологов России. Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени. Российское общество клинической онкологии. Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов», Клинические рекомендации Минздрава России: Печеночноклеточный рак, 2022.
- Березовская, Т.П. и др. Система оценки эффективности неоадъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки на основе текстурного анализа посттерапевтического Т2-взвешенного магнитнорезонансного изображения опухоли / Т.П. Березовская // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 92–101.
- Бредер, В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака / В. В. Бредер и др. // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3S2. – С. 420–438.
- Бредер, В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина / В.В. Бредер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 4.С. 4–126.
- Гайдель, А. В. Возможности текстурного анализа компьютерных томограмм в диагностике хронической обструктивной болезни / А. В. Гайдель и др // Компьютерная оптика. – 2014. – Т. 38, № 4. – С. 843–850.
- Гайдель, А.В. Исследование текстурных признаков для диагностики заболеваний костной ткани по рентгеновским изображениям / А.В. Гайдель, С.С. Первушкин // Компьютерная оптика. – 2013. – Т. 37, № 1. – С. 113– 119.
- Гележе, П.Б. Радиомика магнитно-резонансной томографии при раке предстательной железы: что известно в настоящее время? / П.Б. Гележе и др // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 441–452.

- Говорухина, В.Г. Роль маммографии в радиомике рака молочной железы / В.Г. Говорухина и др. // Diagnostics. – 2021.
- Груздев, И.С. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования / И.С. Груздев и др. // REJR. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 105.
- 10. Зогот, С.Р. Спиральная компьютерно-томографическая ангиография в оценке васкуляризации и степени злокачественности гепатоцеллюлярного рака / С.Р. Зогот, Р.Ф. Акберов, М.К. Михайлов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 858–864.
- Ильясова, Н.Ю. Информационные технологии анализа изображений в задачах медицинской диагностики / Н.Ю. Ильясова, А.В. Куприянов, А.Г. Храмов // М.: Радио и связь. – 2012. – С. 424.
- Литвин, А.А. и др. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор) / А.А. Литвин и др. // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 97–106.
- 13.Ломовцева, К.Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифичных контрастных средств: диссертация кандидата медицинских наук. – 2018. – С. 1–117.
- 14. Лукашевич, М.М. Текстурный анализ. Алгоритм вычисления текстурных признаков / М.М. Лукашевич // Информационные технологии и системы. – 2012. – С. 232–233.
- 15. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В, Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. – С. 252.
- 16.Тихонова, В.С. Влияние параметров низкодозового протокола сканирования на результаты текстурного анализа протоковой аденокарциномы

поджелудочной железы / В.С. Тихонова и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 25–33.

- 17. Трефилов, А. А. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени / А.А. Трефилов и др. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 70–80.
- 18.Туманова, У.Н. Предопухолевые узелковые образования печени: морфологические и МРТ-сопоставления / У.Н. Туманова, Г.Г. Кармазановский, А.И. Щеголев // Медицинская визуализация. – 2016. – № 6. – С. 41–51.
- 19.Фраленко, В. П. Методы текстурного анализа изображений, обработка данных дистанционного зондирования Земли / В. П. Фраленко // Программные системы: теория и приложения. – 2014. – Т. 5, № 4 (22). – С. 19–39.
- 20. Хвостиков, А. В. Текстурный анализ ультразвуковых изображений для диагностирования фиброза печени / А. В. Хвостиков, А. С. Крылов Ю. Р. Камалов // Программирование. – 2015. – № 5. – С. 39–46.
- 21. Akinyemiju, T. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results from the global burden of disease study 2015 / T. Akinyemiju, S. Abera, M. Ahmed, N. Alam, MA. Alemayohu, C. Allen, et al. // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3, № 12. P. 1683–1691.
- 22. Allemani, C. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani, T. Matsuda, V. DiCarlo et al // Lancet 2018. Vol. 391, № 10125. P. 1023–1075.
- 23. An, C. Intraindividual comparison between gadoxetate-enhanced magnetic resonance imaging and dynamic computed tomography for characterizing focal hepatic lesions: a multicenter, multireader study / C. An, C.H. Lee, J.H. Byun, M.H. Lee, W.K. Jeong, S.H. Choi, D.Y. Kim, Y.S. Lim, Y.S. Kim, J.H. Kim, M.S.

Choi, M.J. Kim // Korean Journal of Radiology. – 2019. – Vol.20, №12. – P. 1616– 1626.

- 24.An, C. Prediction of the histopathological grade of hepatocellular carcinoma using qualitative diffusion-weighted, dynamic, and hepatobiliary phase MRI / C. An, M.S. Park, H.M. Jeon, Y.E. Kim, W.S. Chung, Y.E. Chung, M.J. Kim, K.W. Kim // European Radiology. 2012. Vol. 22. P. 1701–1708.
- 25.Barthelmes, L. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis / L. Barthelmes, I.S. Tait. // HPB. 2005. Vol.7, №3. P. 186–196.
- 26.Bartolotta, T.V. Focal liver lesions: contrastenhanced ultrasound / T.V. Bartolotta,
 A. Taibbi, M. Midiri, R. Lagalla // Abdom. Imaging. 2009. Vol. 34, № 2. P. 193–209.
- 27. Baum, J.K. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives / J.K. Baum, J.J. Bookstein, F. Holtz, et al // Lancet. 1973. Vol. 302, № 7835. P. 926–929.
- 28.Bioulac-Sage, P. Subtype classification of hepatocellular adenoma / P. Bioulac-Sage, C. Balabaud, J. Zucman-Rossi // Dig Surg. 2010. Vol. 27, № 1. P. 39–45.
- 29. Bioulac-Sage, P. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance / P. Bioulac-Sage, C. Sempoux, C. Balabaud // Seminars in Diagn. Pathol. 2017. Vol. 34, № 2. P. 112–125.
- Nioche, C. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity / C. Nioche, F. Orlhac, S. Boughdad, et al. // Cancer Res. – 2018. – Vol. 78, №16. – P. 4786–4789.
- 31. Caseiro-Alves, F. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis / F. Caseiro-Alves, J. Brito, A.E. Araujo, et al. // European Radiology. – 2007. – Vol. 17, № 60. – P. 1544–1554.
- 32. Chen, W. Susceptibility-weighted imaging for the noncontrast evaluation of hepatocellular carcinoma: a prospective study with histopathologic correlation /

W. Chen, Z. DelProposto, W. Liu, et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e98303.

- 33. Chen, W. Radiomics Analysis of Contrast-Enhanced CT for Hepatocellular Carcinoma Grading / W. Chen, T.Zhang, L. Xu, L. Zhao, H. Liu, LR. Gu, DZ. Wang, M. Zhang // Front Oncol – 2021. – Vol. 11. – P. 660509.
- 34. Choi, J.Y. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects / J.Y. Choi, J.M. Lee, C.B. Sirlin // Radiology. – 2014. – Vol. 272, № 3. – P. 635–654.
- 35. Chou, R. Imaging Techniques for the Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma [Internet] / R. Chou, C. Cuevas, R. Fu, B. Devine, N. Wasson, A. Ginsburg, B. Zakher, M. Pappas, E. Graham, S. Sullivan // Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2014. – Vol. 14, № 15. – P. EHC048-EF.
- 36. Chung, Y.E. Characterization of incidental liver lesions: comparison of multidetector CT versus Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging / Y.E. Chung, M.J. Kim, Y.E. Kim, M.S. Park, J.Y. Choi, K.W. Kim // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e66141.
- 37.CT/MRI LI-RADS[®] v2018 https://www.acr.org/ClinicalResources/Reportingand-Data-Systems/LI-RADS.
- 38. Da-Ano, R. Harmonization strategies for multicenter radiomics investigations /
 R. Da-Ano, D. Visvikis, M. Hat // Phys Med Biol. 2020. Vol. 65, №24. P. 24TR02.
- 39. DeSouza, N.M. Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR) / N.M. deSouza, E. Achten, A. Alberich-Bayarri, F. Bamberg, R. Boellaard, O. Clément, L. Fournier, F. Gallagher, X. Golay, C.P. Heussel, E. Jackson, R. Manniesing, M. Mayerhofer, E. Neri, J. O'Connor, K.K. Oguz, A. Persson, M. Smits, E.J.R. van Beek, C.J. Zech, European Society of Radiology // Insights Imaging. 2019. Vol. 10, № 1. P. 87.

- 40. Dhingra, S. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics / S. Dhingra, M.I. Fiel // Arch Pathol Lab Med. 2014. Vol.138, № 8. P. 1090–1097.
- 41. DuBay, D. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion / D. DuBay, C. Sandroussi, L. Sandhu, S. Cleary, M. Guba, M.S. Cattral, I. McGilvray, A. Ghanekar, M. Selzner, P.D. Greig, D.R. Grant // Ann Surg. 2011. Vol. 253, № 1. P. 166–172.
- 42. European Association for the Study of the Liver (EASL) / Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours // J Hepatol. 2016. Vol. 65, № 2. P. 386–398.
- 43. European Association for the Study of the Liver / EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // J Hepatol. 2018. Vol. 69, №1. P. 182–236.
- 44. Feng, M. Texture analysis of MR images to identify the differentiated degree in hepatocellular carcinoma: a retrospective study / M. Feng, M. Zhang, Y. Liu, N. Jiang, Q. Meng, J. Wang, Z. Yao, W. Gan, H. Dai // BMC Cancer. 2020. Vol. 20. P. 611.
- 45. Forner, A. Hepatocellular carcinoma / A. Forner, M. Reig, J. Bruix. // The Lancet Journal. 2018. Vol. 391, № 10127. P. 1301-1314.
- 46. Ganeshan, B. Quantifying tumour heterogeneity with CT / B. Ganeshan, K.A. Miles // Cancer Imaging. 2013. Vol. 13, № 1. P. 140 149.
- 47. Geng, Z Radiomics Analysis of Susceptibility Weighted Imaging for Hepatocellular Carcinoma: Exploring the Correlation between Histopathology and Radiomics Features / Z. Geng, Y. Zhang, S. Wang, H. Li, C. Zhang, S. Yin, C. Xie, Y. Dai // Magn Reson Med Sci. 2021. Vol. 20, № 3. P. 253–263.
- 48.Hanna, R.F. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma / R.F. Hanna , V.Z. Miloushev, A. Tang, L.A. Finklestone, S.Z. Brejt,

R.S. Sandhu, C.S. Santillan, T. Wolfson, A. Gamst, C.B. Sirlin // Abdom Radiol. – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 71–90.

- 49. Hassanipour, S. The survival rate of hepatocellular carcinoma in Asian countries: a systematic review and meta-analysis / S. Hassanipour, M. Vali, S. Gaffari-fam, H. Nikbakht, E. Abdzadeh, F. Joukar, A. Pourshams, A. Shafaghi, M. Malakoutikhah, M. Arab-Zozani, H. Salehiniya, F. Mansour-Ghanaei // EXCLI J. 2020. Vol. 19. P. 108 130.
- 50. Heimbach, J.K. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma / J.K. Heimbach, L.M. Kulik, R.S. Finn, C.B. Sirlin, M.M. Abecassis, L.R. Roberts, A.X. Zhu, M. H. Murad, J.A. Marrero // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 358–380.
- 51. Horn, SR. Epidemiology of liver metastases / S.R. Horn, K.C. Stoltzfus, E. J. Lehrer, L.A. Dawson, L. Tchelebi, N.J. Gusani, N.K. Sharma, H. Chen, D. M. Trifiletti, N.G. Zaorsky // Cancer Epidemiol. 2020. Vol. 67. P. 101760.
- 52. Hu, H.T. CT-based radiomics for preoperative prediction of early recurrent hepatocellular carcinoma: technical reproducibility of acquisition and scanners / H.T. Hu, Q.Y. Shan, S.L. Chen, B. Li, S.T. Feng, E.J. Xu, X. Li, J.Y. Long, X.Y. Xie, M. Lu, M. Kuang, J.X. Shen, W. Wang // Radiol Med. 2020. Vol. 125, № 8. P. 697–705.
- 53. International Consensus Group for Hepatocellular NeoplasiaThe International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia / Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 658–664.
- 54. Jeong, W.K. Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers / W. K. Jeong, N. Jamshidi, E.R. Felker, S.S. Raman, D.S. Lu 1 // Clin Mol Hepatol. 2019. Vol. 25, № 1. P. 21–29.
- 55. Karhunen, P.J. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men / P.J. Karhunen // J Clin Pathol. 1986. Vol. 39, № 2. P. 183–188.
- 56. Kiryu, S. Impact of hepatocellular carcinoma heterogeneity on computed tomography as a prognostic indicator / S. Kiryu, H. Akai, M. Nojima, K.

Hasegawa, H. Shinkawa, N. Kokudo, K. Yasaka, K. Ohtomo // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 12689.

- 57. Kitao, A. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging / A. Kitao, O. Matsui, N. Yoneda, K. Kozaka, R. Shinmura, W. Koda, S. Kobayashi, T. Gabata, Y. Zen, T. Yamashita, S. Kaneko, Y. Nakanuma // European Radiology. 2011. Vol. 21. P. 2056–2066.
- 58. Kojiro, M. Histopathology of liver cancers / M. Kojiro // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005. Vol. 19, № 1. P. 39–62.
- 59. Kutami, R. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans / R. Kutami, Y. Nakashima, O. Nakashima, K. Shiota, M. Kojiro // J Hepatol. 2000. –Vol. 33, № 2. P. 282–289.
- 60. Leijenaar, RT. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis / RT. Leijenaar, G. Nalbantov, S. Carvalho, W. van Elmpt, E. Troost, R. Boellaard, H. Aerts, R. Gillies, P. Lambin // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 11075.
- 61. Li, Y. Influence of feature calculating parameters on the reproducibility of CT radiomic features: a thoracic phantom study / Y. Li, G. Tan, M. Vangel, J. Hall, W. Cai // Quant Imaging Med Surg. 2020. Vol. 10, № 9. P. 1775–1785.
- 62. Li, Z. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images / Z. Li, Y. Mao, W. Huang, H. Li, J. Zhu, W. Li, B. Li // BMC Medical Imaging volume. – 2017. Vol. 17. – P. 42.
- 63. Liang, W. Differentiating Hepatic Epithelioid Angiomyolipoma From Hepatocellular Carcinoma and Focal Nodular Hyperplasia via Radiomics Models / W. Liang, J. Shao, W. Liu, S. Ruan, W. Tian, X. Zhang, D. Wan, Q. Huang, Y. Ding, W. Xiao // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 564307.
- 64. Liu, X. Gadoxetic acid disodium–enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis / X. Liu, H. Jiang, J. Chen, Y. Zhou, Z.

Huang, B. Song // Liver Transplantation. – 2017. – Vol. 23, № 12. – P. 1505– 1518.

- 65. Liu, X. 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, S. Fischer, S. Lewis, B. Taouli, M.A. Haider, K.S. Jhaveri // Eur Radiol. 2021. Vol. 31, № 1. P. 244–255.
- 66. Liver Cancer Study Group of Japan / Primary liver cancer in Japan.
 Clinicopathologic features and results of surgical treatment // Ann. Surg. 1990. –
 Vol. 211, № 3. P. 277–287.
- 67. Llovet, J.M. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification / J.M. Llovet, C. Bru, J. Bruix // Semin Liver Dis. 1999. Vol. 19, № 3. P. 329–338.
- Mackin, D. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features / D. Mackin, X. Fave, L. Zhang, D. Fried, J. Yang, B. Taylor, E. Rodriguez-Rivera, C. Dodge, A. Kyle Jones, L. Court // Invest Radiol. – 2015. – Vol. 50, № 11. – P. 757–65.
- 69. Mackin, D. Effect of tube current on computed tomography radiomic features / D. Mackin, R. Ger, C. Dodge, X. Fave, P.- C. Chi, L.i Zhang, J. Yang, S. Bache, C. Dodge, A. Kyle Jones, L. Court // Scientific Reports. 2018. Vol. 8, № 1. P. 2354.
- 70. Mao, B. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics / B. Mao, L. Zhang, P. Ning, F. Ding, F. Wu, G. Lu, Y. Geng, J. Ma // Eur Radiol. 2020. Vol. 30, № 12. P. 6924–6932.
- 71. Marrero, J.A. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / J.A. Marrero, L.M. Kulik, C.B. Sirlin, A.X. Zhu, R.S. Finn, M.M. Abecassis, L.R. Roberts, J.K. Heimbach // Hepatology. 2018. Vol. 68, № 2. P. 723–750.

- 72. Martins-Filho, S.N. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma–A Systematic Review of Literature / S.N. Martins-Filho, C. Paiva, R.S. Azevedo, V.A. F. Alves // Front Med (Lausanne). 2017. Vol. 10, № 4. P193.
- 73. Massarweh, N.N. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma / N.N. Massarweh, H.B. El-Serag // Cancer Control. 2017. Vol. 24, № 3. P. 1073274817729245.
- 74. Mazzaferro, V. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito, L. Gennar // N Engl J Med. 1996. Vol. 334, № 11. P. 693–699.
- 75. Meijer, KM. (2019) Accuracy and stability of radiomic features for characterisingtumour heterogeneity using multimodality imaging: a phantom study. University of Twente
- 76. Mokrane, FZ Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules / F.-Z. Mokrane, L. Lu, A. Vavasseur, P. Otal, J.M. Peron, L. Luk, H. Yang, S. Ammari, Y. Saenger, H. Rousseau, B. Zhao, L.H. Schwartz, L. Dercle // Eur Radiol. 2020. Vol. 30, № 1. P. 558–570.
- 77. Motosugi, U. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma / U. Motosugi, P. Bannas, K. Sano, S.B. Reeder // Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2014. Vol. 41, № 2. P. 251–265.
- 78. Mougiakakou, S.G. Differential diagnosis of CT focal liver lesions using texture features, feature selection and ensemble driven classifiers / S.G. Mougiakakou, I.K. Valavanis, A. Nikita, K.S. Nikita // Artificial Intelligence in Medicine. 2007. Vol. 41, № 1. P. 25–37.
- 79. Nault, J.C. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care / J.C. Nault, P. Bioulac-Sage, J. Zucman-Rossi // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, № 5. – P. 888–902.

- 80. Navin, P.J. Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Imaging and Recent Advances / P.J. Navin, S.K. Venkatesh // J Clin Transl Hepatol. 2019. Vol. 7, № 1 P. 72–85.
- 81. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version3.2019.Availableat:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.

- 82. Ng, F. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? / F. Ng, R. Kozarski, B. Ganeshan, V. Goh // Eur J Radiol. 2013. Vol. 82, № 2. P. 342–348.
- 83. Nie, P. 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, J. Chen, X. Li, Q. Ji, J. Wu, J. Cui, W. Xu // Cancer Imaging. 2020. Vol. 20, № 1. P. 20.
- 84. Nie, P. CT-Based Radiomics Nomogram: A Potential Tool for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver / P. Nie, N. Wang, J. Pang, G. Yang, S. Duan, J. Chen, W. Xu // Acad Radiol. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 799–807.
- 85. Nino-Murcia, M. Focal Liver Lesions: Pattern-based Classification Scheme for Enhancement at Arterial Phase CT / M. Nino-Murcia, E.W. Olcott, R.B. Jeffrey, Jr. R.L. Lamm, C.F. Beaulieu, K.A. Jain // Radiology. – 2000. – Vol. 215, № 3. – P.746–751.
- 86. Nishie, A. CT prediction of histological grade of hypervascular hepatocellular carcinoma: utility of the portal phase / A. Nishie, K. Yoshimitsu, D. Okamoto, T. Tajima, Y. Asayama, K. Ishigami, D. Kakihara, T. Nakayama, Y. Takayama, K. Shirabe, N. Fujita, H. Honda // Japanese Journal of Radiology. 2013. Vol. 31, N
 ^o 2. P.89–98.
- 87. Oh, J. Hepatocellular Carcinoma: Texture Analysis of Preoperative Computed Tomography Images Can Provide Markers of Tumor Grade and Disease-Free

Survival / J. Oh, J.M. Lee, J. Park, I. Joo, J.H. Yoon, D.H. Lee, B.i Ganeshan, J.K. Han // Korean J Radiol. – 2019. – Vol. 20, № 4, – P. 569–579.

- 88. Okusaka, T. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features / T. Okusaka, S. Okada, H. Ueno, M. Ikeda , K. Shimada, J. Yamamoto, T. Kosuge, S. Yamasaki, N. Fukushima, M. Sakamoto // Cancer. – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 1931–1937.
- 89. Omata, M. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update / M. Omata, A.L. Cheng, N. Kokudo, M. Kudo, J. M. Lee, J. Jia, R. Tateishi, K.H. Han, Y.K. Chawla, S. Shiina, W. Jafri, D. A. Payawal, T. Ohki, S. Ogasawara, P.J. Chen, C.R. A. Lesmana, L.A. Lesmana, R.A Gani, S. Obi, A.K. Dokmeci, S.K. Sarin // Hepatol. Int. 2017. Vol. 11, № 4. P. 317–370.
- 90. Oyama, A. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach / A. Oyama, Y. Hiraoka, I. Obayashi, Y. Saikawa, S. Furui, K. Shiraishi, S. Kumagai, T. Hayashi, J. Kotoku // Scientific Reports. 2019. Vol. 9, № 1. P. 8764.
- 91. Park, H.J. Prediction of Therapeutic Response of Hepatocellular Carcinoma to Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Pretherapeutic Dynamic CT and Textural Findings / H.J. Park, J.H. Kim, S.Y. Choi, E.S. Lee, S.J. Park, J.Y. Byun, B.I. Choi // AJR Am J Roentgenol. – 2017. – Vol. 209, № 4. – P. W211– W220.
- 92. Park, H.J. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications / H.J. Park, B.
 Park, S.S. Lee // Korean J Radiol. 2020. Vol. 21, № 4. P. 387–401.
- 93. Park, J.E. Quality of science and reporting of radiomics in oncologic studies: room for improvement according to radiomics quality score and TRIPOD statement / J.E. Park, D. Kim, H.S. Kim, S.Y. Park, J.Y. Kim, S. J. Cho, J. H. Shin, J. H. Kim // European Radiology. –2019. Vol. 30. P. 523–536.
- 94. Pawlik, T.M. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility / T.M Pawlik, A.L

Gleisner, R.A Anders, L. Assumpcao, W. Maley, M.A Choti // Ann Surg. – 2007. – Vol. 245, № 3. – P. 435–442.

- 95. Perrin, T. Short-term reproducibility of radiomic features in liver parenchyma and liver malignancies on contrast-enhanced CT imaging / T. Perrin, A. Midya, R. Yamashita, J. Chakraborty, T. Saidon, W.R. Jarnagin, M. Gonen, A.L. Simpson, R.K. G. Do // Abdominal Radiology. – 2018. – Vol. 43. – P. 3271–3278.
- 96. Purysko, A.S. Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA / A.S. Purysko, E.M. Remer, J.C. Veniero // Clinical Radiology. – 2011. – Vol. 66, № 7. – P. 673–684.
- 97. Raman, S.P. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervascular liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements--a work in progress / S.P. Raman, J.L. Schroeder, P. Huang, Y. Chen, S.F. Coquia, S. Kawamoto, E.K. Fishman // J Comput Assist Tomogr. – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 383–395.
- 98. Rogers, W. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging / W. Rogers, S.T. Seetha, T. A.G. Refaee, R.I.Y. Lieverse, R.W.Y. Granzier, A. Ibrahim, S.A. Keek, S. Sanduleanu, S.P. Primakov, M.P.L. Beuque, D.Marcus, A.M.A. van der Wiel, F. Zerka, C.J.G. Oberije, J.E. van Timmeren, H.C. Woodruff, P. Lambin // Br J Radiol. 2020. Vol. 93, № 1108. P. 20190948.
- 99. Ronot M., Hepatocellular adenomas: Accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification / M. Ronot, S. Bahrami, J. Calderaro, D.C. Valla, P. Bedossa, J. Belghti, V. Vilgrain, V. Paradis // Hepatology. 2011. Vol. 53, № 4. P. 1182–1191.
- Sangiovanni, A. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis / A. Sangiovanni, M.A. Manini, M. Iavarone, R. Romeo, L.V. Forzenigo, M. Fraquelli, S. Massironi, C.D. Corte, G. Ronchi, M.G. Rumi, P. Biondetti, M. Colombo // Gut. 2010. Vol. 59, № 5. P. 638–644.

- Scapicchio, C. A deep look into radiomics / C. Scapicchio, M. Gabelloni, A. Barucci, D. Cioni, L. Saba, E. Neri // Radiol Med. 2021. Vol. 126, № 10. P. 1296–1311.
- 102. Schwier, M. Repeatability of Multiparametric Prostate MRI Radiomics Features / M. Schwier, J. van Griethuysen, M.G. Vangel, S. Pieper, S. Peled, C. Tempany, H.J.W.L. Aerts, R. Kikinis, F.M. Fennessy, A. Fedorov // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – P. 9441.
- 103. Semelka, R.C. Perilesional Enhancement of Hepatic Metastases: Correlation between MR Imaging and Histopathologic Findings–Initial Observations / R.C. Semelka, S.M. Hussain, H.B. Marcos, J.T. Woosley // Radiology. – 2000. – Vol. 215, № 1. – P. 89–94.
- 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, G. Ullah, D.C. Hunt, Y. Balagurunathan, M.A. Abdalah, M.B Schabath, D.G. Goldgof, D. Mackin, L.E. Court, R.J. Gillies, E. G. Moros // Med Phys. 2017. Vol. 44, № 3. P. 1050–1062.
- Shan, Q.Y. CT-based peritumoral radiomics signatures to predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation / Q.Y. Shan, H.T. Hu, S.T. Feng, Z.P. Peng, S.L. Chen, Q. Zhou, X. Li, X.Y. Xie, M.D Lu, W. Wang, M. Kuang // Cancer Imaging . 2019. Vol. 19, № 1. P.11.
- 106. Shiri, I. The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies / I. Shiri, A. Rahmim, P. Ghaffarian, P. Geramifar, H. Abdollahi, A.Bitarafan-Rajabi // Eur Radiol. 2017. Vol. 27, № 11. P. 4498–4509.
- 107. Siegel, R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 11–30.
- Silva, A.C. MR imaging of hypervascular liver masses: a review of current techniques / A.C Silva, J.M. Evans, A.E. McCullough, M. A. Jatoi, H.E. Vargas, A.K. Hara // Radiographics. 2009. Vol. 29, № 2. P. 385–402.

- Silva, M.A. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis / M.A. Silva, B. Hegab, C. Hyde, B. Guo, J.A.C. Buckels, D.F. Mirza // Gut. 2008. Vol. 57, № 11. P. 1592–1596.
- Singal, A.G. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis / A.G. Singal, E. Zhang, M. Narasimman, N.E. Rich, A.K. Waljee, Y.H., J. D. Yang, M. Reig, G. Cabibbo, P. Nahon, N.D. Parikh, J.A. Marrero // J Hepatol. 2022. Vol. 77, №1. P. 128–139.
- Sollini, M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology / M. Sollini, L. Cozzi, L. Antunovic, A. Chiti, M. Kirienko // Sci Rep. 2017. Vol. 7, № 1. P. 358.
- Song, S. Hypervascular hepatic focal lesions on dynamic contrast-enhanced CT: preliminary data from arterial phase scans texture analysis for classification / S. Song, Z. Li, L. Niu, X. Zhou, G. Wang, Y. Gao, J. Wang, F. Liu, Q. Sui, L. Jiao, J. Lu // Clinical Radiology. 2019. Vol. 74, № 8. P. 653.e11–653.e18.
- Stewart, C.J.R. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions / C.J.R. Stewart , J. Coldewey, I.S. Stewart // J Clin Pathol. 2002. Vol. 55, № 2. P. 93–97.
- 114. Stocker, D. MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver / D. Stocker, H. P. Marquez, M.W. Wagner, D.A. Raptis, P.A. Clavien, A. Boss, M.A. Fischer, M.C. Wurnig // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 11. – P. e00987.
- 115. Sun, R. A radiomics approach to assess tumour infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study / R. Sun, E.J. Limkin, M. Vakalopoulou, L. Dercle, S. Champiat, S. R. Han, L. Verlingue, D. Brandao, A. Lancia, S. Ammari, A. Hollebecque, J.Y. Scoazec, A. Marabelle, C. Massard, J.C. Soria, C. Robert, N.

Paragios, E. Deutsch, C. Ferté // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P.1180– 1191.

- Surov, A. Diffusion Weighted Imaging Reflects Tumor Grading and Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma / A. Surov, M. Pech, J. Omari, F. Fischbach, R. Damm, K. Fischbach, M. Powerski, B. Relja, A. Wienke // Liver Cancer. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 10–24.
- Takayama, T. Early Hepatocellular Carcinoma: Pathology, Imaging, and Therapy / T. Takayama, M. Makuuchi, M. Kojiro, G. Y. Lauwers, R. B. Adams, S.R. Wilson, H.J. Jang, C. Charnsangavej, B. Taouli // Annals of Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 15. – P. 972–978.
- Toiyama, Y. Hepatocellular adenoma containing hepatocellular carcinoma in a male patient with familial adenomatous polyposis coli: Report of a case / Y. Toiyama, Y. Inoue, H. Yasuda, S. Yoshiyama, T. Araki, C. Miki, M. Kusunoki // Surg. Today. 2011. Vol. 41, № 10. P. 1442–1446.
- 119. Tong, X. Noninvasively predict the micro-vascular invasion and histopathological grade of hepatocellular carcinoma with CT-derived radiomics / X. Tong, J. Li // European Journal of Radiology Open. 2022. Vol. 9. P. 100424.
- 120. van Aalten, S.M. Hepatocellular Adenomas: Correlation of MR Imaging Findings with Pathologic Subtype Classification / S.M. van Aalten, M.G.J. Thomeer, T. Terkivatan, R.S. Dwarkasing, J. Verheij, R.A. de Man, J.N.M. IJzermans // Radiology. – 2011. – Vol. 261, № 1.
- van Aalten, S.M. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? / S.M. van Aalten, C.D.M. Witjes, R.A. de Man, J.N.M. Ijzermans, T. Terkivatan // Liver International Volume. 2012. Vol. 32, № 1. P. 28–37.
- Vietti Violi, N. Radiological Diagnosis and Characterization of HCC / N.
 Vietti Violi, S. Lewis, S. Hectors, D. Said, B.T.Y. Hoshida, // Hepatocellular
 Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches [Internet]. Cham (CH) :
 Humana Press. 2019. № 4 P. 71–92.

- 123. Vogel, A. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / A. Vogel, A. Cervantes, I. Chau, B. Daniele, J.M. Llovet, T. Meyer, J.C. Nault, U. Neumann, J. Ricke, B. Sangro, P. Schirmacher, C. Verslype, C.J. Zech, D. Arnold, E. Martinelli, ESMO Guidelines Committee // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. iv238–iv255.
- 124. Wang, H.L. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma Salvage liver transplantation or curative locoregional therapy / H.L.Wang, D.C. Mo, J.H. Zhong, L. Ma, F.X. Wu, B.D. Xiang, L.Q. Li // Medicine. – 2019. –Vol. 98, № 8. – P. e14498.
- Watanabe, H. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodiumenhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations / H. Watanabe, M. Kanematsu, S. Goshima, H. Kondo, M. Onozuka, N. Moriyama, K.T. Bae // Radiology. – 2011. – Vol. 259, № 1. – P. 142–150.
- WHO Classification of Tumours 5th Edition Digestive System Tumours by WHO Classification of Tumours Editorial Board
- 127. WHO. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Available from: https://www.who.int/ healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (accessed July 9, 2019) International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory cancer fact sheets. Available from: http://gco.iarc. fr/today/fact-sheets-cancers (accessed July 9, 2019).
- Wu, J. Radiomics based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images / J. Wu, A. Liu, J. Cui, A. Chen, Q. Song, L. Xie // BMC Medical Imaging volume. 2019. Vol. 19, № 1. P. 23.
- Wu, M. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature / M. Wu, H.Tan, F. Gao, J. Hai, P. Ning, J. Chen, S. Zhu, M. Wang, S. Dou, D. Shi // European Radiology volume. 2019. Vol. 29, № 6. P. 2802–2811.
- 130. Yang, S. Use of Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Enhanced Susceptibility Weighted Imaging and Mean Vessel Density Imaging to Monitor

Antiangiogenic Effects of Sorafenib on Experimental Hepatocellular Carcinoma / S. Yang, J. Lin, F. Lu, Z. Han, C. Fu, H. Gu // Contrast Media Mol Imaging. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID:9265098.

- Yang, X. Magnetic resonance radiomics signatures for predicting poorly differentiated hepatocellular carcinoma: A SQUIRE-compliant study / X. Yang, C. Yuan, Y. Zhang, Z. Wang // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100, № 19. P. e25838.
- 132. Zhang, Y.H. Variation in textural parameters of hepatic lesions during contrast medium injection / Y.H. Zhang, K. Brehmer, T.B. Brismar // Acta Radiologica. – 2021. – Vol. 62, № 10. – P. 1317–1323.
- 133. Zhao, X. Radiomics Study for Differentiating Focal Hepatic Lesions Based on Unenhanced CT Images / X. Zhao, P. Liang, L. Yong, Y. Jia, J. Gao // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P.650797.
- 134. Zhou, W. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images / W. Zhou, L. Zhang, K. Wang, S. Chen, G. Wang, Z. Liu, C. Liang // Journal of Magnetic Resonance. 2017. Vol. 45, № 5. P. 1476–1484.
- 135. Zwanenburg, A. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping / A. Zwanenburg, M. Vallières, M.A. Abdalah, HJWL. Aerts, V. Andrearczyk, A. Apte, S. Ashrafinia, S. Bakas, RJ. Beukinga, R. Boellaard, M. Bogowicz, L. Boldrin, I. Buva, et. al // Radiology. – 2020. – May – Vol. 295, № 2. – P. 328–338.
ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Текстурный анализ КТ-изображений

	Кол ичес тво пац иен тов	Фазы контраст ного усиления	Сбор данных	Сегментация	Предваритель ная обработка изображений	Программное обеспечение	Текстурные признаки	Фильт ры	Результаты
Определ	іение с	тепени дифф	реренцировки					L	
Oh J. et al, (2019)	81	Артериал ьная и венозная	1 компьютерный томограф, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 2D	ROI: 0 - 300 HU	TexRAD	1-ого порядка	Фильтр Лаплас а Гаусса	SD и MPP в артериальную фазу – независимые предикторы дифференцировки
Mao B. et al, (2020)	297	Артериал ьная и венозная	4 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Полуавтоматич еская, 3D	Размер вокселя 1 мм ³ Размер ячейки 25 HU	Pyradiomics	1,2-ого и более высокого порядка	17 различ ных фильтр ов	АUC 0,758 в диагностике высоко- и низкодифференцированного ГЦР
Chen W et al, (2021)	161	Венозная	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 3D	-	Artificial Intelligence Kit	1,2-ого и порядка	-	АUC 0,937 в диагностике высоко- и низкодифференцированного ГЦР
Xu T. al, (2022)	82	Артериал ьная, венозная, отсроченн ая	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 3D	-	Pyradiomics	1,2-ого и порядка	-	АUC 0,898 в диагностике высоко- и низкодифференцированного ГЦР

Продолжение таблицы А.1

Диффер	енциал	ьная диагно	стика							
Raman S.P. et al, (2015)	80	Артериал ьная	3 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	От 5 до 10 срезов для каждого образования, вручную, 2D	Значения плотности выше –50 HU	TexRAD	1,2-ого более высокого порядка	И	Фильтр Лапласа Гаусса	Диагностическая точность модели 91,2% для ГЦА, 94,4% для ФНГ, и 98,6% для ГЦР
Nie P. et al, (2020)	156	Артериал ьная, венозная, отсроченн ая	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения	-	Radcloud platform	1,2-ого более высокого порядка	И	Вейвлет фильтры	АUС 0,964 в дифференциальной диагностике ГЦР и ФНГ
Nie P. et al, (2021)	131	Артериал ьная, венозная, отсроченн ая	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения	-	Analysis Kit, version 1.0.3, GE Healthcare	1,2-ого более высокого порядка	И	Вейвлет фильтры	АUС 0,83; в дифференциальной диагностике ГЦР и ГЦА
Song S. et al, (2020)	84	Артериал ьная	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения	-	Omni-Kinetic	1,2-ого порядка		-	AUC0,927;вдифференциальнойдиагностике злокачественныхидоброкачественныхгиперваскулярныхобразований печени
Liang W. et al, (2020)	170	Артериал ьная	2 компьютерных томографа, толщина среза 2- 5 мм.	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения	Фиксированны й размер вокселя Количество уровней серого: 64	MATLAB	1,2-ого более высокого порядка	И	Вейвлет фильтры	АUC 0,879 в дифференциальной диагностике ГЦР с ФНГ и эпителиоидной гемангиоэндотелиомой

Продолжение таблицы А.1

Mokra ne F.Z. et al, (2020)	178	Нативная, артериаль ная, венозная фазы	КТ изображения из 27 различных центров, разные параметры сканирования	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения и 3D	-	WEASIS	1,2-ого и более высокого порядка	Вейвлет фильтры	Показатель DeltaV- A_DWT1_LL_Variance-2D AUC 0,66 в диф. диагностике диспластических узлов и раннего ГЦР
Liu X. et al, (2021)	85	Нативная, артериаль ная, венозная, отсроченн ая	3 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Вручную, 2D на уровне наибольшего поперечного сечения	-	PyRadiomics	1,2-ого порядка	-	В дифференциальной диагностике ГХЦР с ГЦР и ХЦР наиболее информативные показатели, получены в отсроченную фазу AUC 0,64. В дифференциальной диагностике ГЦР с ГХЦР и ХЦР наиболее информативные показатели получены в нативную AUC 0,81 и венозную фазы AUC 0,71.
Zhao X. et al, (2022)	452	Нативная	2 компьютерных томографа, одинаковые параметры сканирования	Полуавтоматич еская 3D	-	Radcloudplatfor m	1,2-ого и более высокого порядка	Вейвлет фильтры	В дифференциальной диагностике доброкачественных (кисты, гемангиом, ГЦА и ФНГ) и злокачественных ООП (ГЦР и метастазы) точность в тренировочной подгруппе 0,89, в тестируемой подгруппе 0,84.

Таблица А.2 - Результаты однофакторного анализа текстурных признаков, полученных при 2D-сегментации

Фаза	Текстурный параметр	AUC [95% ДИ]	рвн
	без фильтров	L	
	GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,84 [0,73; 0,95]	0,0230
	MORPHOLOGICAL_Volume	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,81 [0,7; 0,93]	0,0278
ативная	NGTDM_Coarseness	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	MORPHOLOGICAL_SurfaceArea	0,8 [0,69; 0,92]	0,0376
H	MORPHOLOGICAL_ApproximateVolume	0,81 [0,7; 0,93]	0,0398
	GLSZM_GreyLevelNonUniformity	0,8 [0,68; 0,93]	0,0398
	MORPHOLOGICAL_voxelsCounting	0,81 [0,69; 0,93]	0,0456
	GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	0,79 [0,67; 0,92]	0,0469
	INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)	0,86 [0,76; 0,96]	0,0186
	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevel(HU)	0,86 [0,76; 0,96]	0,0230
льная	INTENSITY-BASED_CoefficientOfVariation(HU)	0,83 [0,72; 0,94]	0,0278
териа	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,82 [0,71; 0,94]	0,0278
ap	INTENSITY-BASED_QuartileCoefficientOfDispersion(HU)	0,81 [0,69; 0,93]	0,0344
	GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,8 [0,68; 0,92]	0,0398
	INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)	0,85 [0,74; 0,95]	0,0230

	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevel(HU)	0,85 [0,75; 0,95]	0,0262
	INTENSITY-BASED_CoefficientOfVariation(HU)	0,82 [0,7; 0,94]	0,0278
	INTENSITY-BASED_QuartileCoefficientOfDispersion(HU)	0,81 [0,69; 0,93]	0,0278
зная	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersion(HU)	0,83 [0,71; 0,94]	0,0278
вено	GLCM_JointEntropyLog2	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	GLCM_JointEntropyLog10	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	GLCM_DifferenceEntropy	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	GLCM_ClusterProminence	0,82 [0,71; 0,93]	0,0278
	GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0,82 [0,71; 0,93]	0,0278
	GLCM_AngularSecondMoment	0,81 [0,7; 0,92]	0,0290
	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,81 [0,68; 0,94]	0,0302
	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariation(HU)	0,81 [0,69; 0,92]	0,0359
	INTENSITY-BASED_Range(HU)	0,79 [0,67; 0,91]	0,0456
енная	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10(HU)	0,79 [0,68; 0,91]	0,0456
orcpou	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2(HU)	0,79 [0,68; 0,91]	0,0456
•	INTENSITY-HISTOGRAM_Uniformity(HU)	0,8 [0,68; 0,91]	0,0456
	GLCM_JointMaximum	0,8 [0,68; 0,91]	0,0456
	GLCM_JointVariance	0,8 [0,68; 0,91]	0,0456
	GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,8 [0,67; 0,93]	0,0456
	GLSZM_GreyLevelVariance	0,79 [0,68; 0,91]	0,0456

	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevel(HU)	0,85 [0,75; 0,95]	0,0262
	INTENSITY-BASED_CoefficientOfVariation(HU)	0,82 [0,7; 0,94]	0,0278
	INTENSITY-BASED_QuartileCoefficientOfDispersion(HU)	0,81 [0,69; 0,93]	0,0278
зная	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersion(HU)	0,83 [0,71; 0,94]	0,0278
вено	GLCM_JointEntropyLog2	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	GLCM_JointEntropyLog10	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	GLCM_DifferenceEntropy	0,82 [0,7; 0,93]	0,0278
	GLCM_ClusterProminence	0,82 [0,71; 0,93]	0,0278
	GLSZM_NormalisedGreyLevelNonUniformity	0,82 [0,71; 0,93]	0,0278
	GLCM_AngularSecondMoment	0,81 [0,7; 0,92]	0,0290
	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,81 [0,68; 0,94]	0,0302
	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariation(HU)	0,81 [0,69; 0,92]	0,0359
	INTENSITY-BASED_Range(HU)	0,79 [0,67; 0,91]	0,0456
енная	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog10(HU)	0,79 [0,68; 0,91]	0,0456
отсроч	INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2(HU)	0,79 [0,68; 0,91]	0,0456
Ū	INTENSITY-HISTOGRAM_Uniformity(HU)	0,8 [0,68; 0,91]	0,0456
	GLCM_JointMaximum	0,8 [0,68; 0,91]	0,0456
	GLCM_JointVariance	0,8 [0,68; 0,91]	0,0456
	GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,8 [0,67; 0,93]	0,0456
	GLSZM_GreyLevelVariance	0,79 [0,68; 0,91]	0,0456

1		Фильтр reflect		
		INTENSITY-BASED_Energy(HU)	0,85 [0,75; 0,95]	0,0248
		GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,85 [0,74; 0,95]	0,0248
В	В	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,83 [0,72; 0,94]	0,0277
	ативна	GLSZM_GreyLevelNonUniformity	0,84 [0,73; 0,95]	0,0277
	Η	GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	0,83 [0,72; 0,94]	0,0288
		MORPHOLOGICAL_Volume	0,82 [0,7; 0,93]	0,0423
		INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)	0,82 [0,7; 0,93]	0,0423
	ьная	INTENSITY-BASED_Energy(HU)	0,82 [0,7; 0,93]	0,0423
	артериал	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,81 [0,69; 0,93]	0,0443
		INTENSITY-BASED_MaximumGreyLevel(HU)	0,83 [0,72; 0,94]	0,0277
	зная	INTENSITY-BASED_Energy(HU)	0,83 [0,72; 0,94]	0,0277
	вено	INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramMaximumGreyLevel(HU)	0,82 [0,71; 0,92]	0,0423
		GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,81 [0,69; 0,93]	0,0443
	ная	INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	0,81 [0,69; 0,93]	0,0443
	отсрочен	GLRLM_RunLengthNonUniformity	0,81 [0,69; 0,93]	0,0443

Таблица А.3 - Разделение групп новообразований при использовании в качестве предиктора первой главной компоненты текстурных показателей, полученных с применением 2D и 3D сегментации в различные фазы контрастирования

Фаза	Доля дисперсии объясняемой первой главной компонентной	ГЦР vs ДН	ГЦР vs MTC	ДH vs MTC
2D сегментаци	я без фильтров			
нативная	87,6%	0,53 [0,37; 0,69]	0,55 [0,39; 0,71]	0,57 [0,41; 0,72]
артериальная	96,8%	0,54 [0,38; 0,7]	0,58 [0,42; 0,74]	0,55 [0,4; 0,7]
венозная	97,7%	0,63 [0,47; 0,78]	0,59 [0,43; 0,75]	0,5 [0,35; 0,66]
отсроченная	94,9%	0,55 [0,4; 0,71]	0,53 [0,37; 0,69]	0,5 [0,35; 0,66]
2D сегментаци	я фильтр edge			
нативная	94,6%	0,54 [0,37; 0,71]	0,61 [0,45; 0,77]	0,64 [0,49; 0,79]
артериальная	90,2%	0,63 [0,48; 0,78]	0,57 [0,41; 0,73]	0,56 [0,4; 0,72]
венозная	89,7%	0,55 [0,39; 0,71]	0,51 [0,34; 0,67]	0,58 [0,43; 0,73]
отсроченная	93,7%	0,56 [0,39; 0,72]	0,51 [0,34; 0,67]	0,57 [0,42; 0,72]
2D сегментаци	я фильтр periodic			
нативная	96,8%	0,54 [0,37; 0,71]	0,55 [0,38; 0,72]	0,56 [0,41; 0,72]
артериальная	90,2%	0,63 [0,47; 0,78]	0,57 [0,41; 0,73]	0,55 [0,39; 0,7]
венозная	91%	0,52 [0,36; 0,69]	0,51 [0,35; 0,68]	0,54 [0,39; 0,7]
отсроченная	91,7%	0,54 [0,38; 0,7]	0,51 [0,34; 0,67]	0,55 [0,4; 0,71]
2D сегментаци	я фильтр reflect		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
нативная	96,7%	0,54 [0,37; 0,71]	0,55 [0,38; 0,72]	0,56 [0,41; 0,72]
артериальная	90,2%	0,63 [0,48; 0,78]	0,57 [0,41; 0,73]	0,56 [0,4; 0,72]

Продолжение таблицы А.3

венозная	91,4%	0,5 [0 34: 0 66]	0,53 [0 36: 0 7]	0,54 [0 38: 0 69]
отсроченная	93,9%	0,56	0,52	0,56
3D сегментация бе	ез фильтров			
нативная	94,3%	0,58 [0,42; 0,73]	0,5 [0,34; 0,66]	0,58 [0,43; 0,74]
артериальная	78,2%	0,51 [0,35; 0,67]	0,55 [0,39; 0,71]	0,58 [0,42; 0,73]
венозная	82,6%	0,58 [0,42; 0,74]	0,56 [0,4; 0,72]	0,51 [0,35; 0,66]
отсроченная	85,6%	0,55 [0,39; 0,71]	0,55 [0,39; 0,71]	0,51 [0,36; 0,67]
3D сегментация ф	ильтр edge			
нативная	100%	0,5 [0,34; 0,67]	0,6 [0,44; 0,76]	0,61 [0,46; 0,76]
артериальная	99,6%	0,51 [0,35; 0,67]	0,57 [0,41; 0,73]	0,56 [0,4; 0,71]
венозная	100%	0,52 [0,36; 0,68]	0,56 [0,4; 0,72]	0,54 [0,39; 0,7]
отсроченная	100%	0,52 [0,35; 0,68]	0,52 [0,36; 0,68]	0,55 [0,4; 0,71]
3D сегментация ф	ильтр periodic			
нативная	100%	0,51 [0,35; 0,68]	0,59 [0,43; 0,75]	0,6 [0,45; 0,75]
артериальная	99,6%	0,53 [0,36; 0,69]	0,57 [0,41; 0,73]	0,55 [0,39; 0,7]
венозная	100%	0,53 [0,37; 0,69]	0,56 [0,4; 0,72]	0,55 [0,39; 0,7]
отсроченная	100%	0,52 [0,35; 0,68]	0,52 [0,36; 0,68]	0,55 [0,4; 0,71]
3D сегментация ф	ильтр reflect			
нативная	100%	0,51 [0,35; 0,68]	0,6 [0,44; 0,76]	0,61 [0,45; 0,76]
артериальная	99,6%	0,51 [0,35; 0,67]	0,57 [0,41; 0,73]	0,56 [0,4; 0,71]
венозная	100%	0,5 [0,34: 0.66]	0,56	0,57 [0,41: 0.72]
отсроченная	100%	0,52 [0,36; 0,68]	0,52 [0,36; 0,68]	0,56 [0,41; 0,71]

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Алгоритм работы с программным обеспечением для вычисления текстурных показателей с целью определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени

Отрытые изображений и сегментация

Для работы с ПО LIFEx следует открыть КТ-исследование в DICOM-формате. После запуска ПО для открытия исследования необходимо нажать кнопку Patient (Рисунок Б.1). Далее, нажав кнопку DICOMDIR, выбрать в открывшейся картотеке файл нужного пациента. После этого LIFEx подгрузит все фазы контрастирования в выбранном КТ-исследовании. Необходимо выбрать нужную фазу исследования и нажать кнопку «load CT» (Рисунок Б.2). Данный алгоритм представлен с использованием LIFEx version v6.34. В обновленных версиях ПО расположение элементов интерфейса может различаться, но порядок работы остается прежним.

- - Рисунок Б.1 Открытие изображений

6 LIFEx v6.34





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

- Клавиша ctrl + колесико уменьшение/увеличение изображения
- Клавиша ctrl + левая кнопка мыши (ЛКМ) перемещение изображения

Для создания области интереса необходимо выбрать в правом верхнем углу в панели «Edit» инструмент «New» - справа появится новый ROI с именем по умолчанию «C1» (Рисунок Б.3). Для трехмерной сегментации образования необходимо в панели инструментов «Create» выбрать «Circle 3D», а для двухмерной сегментации «Circle 2D» (Рисунок Б.4). При работе с инструментом ROI применяются следующие команды:

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

Далее следует полностью выделить весь визуализируемый объем образования. Для заполнения невыделенных участков можно воспользоваться инструментами «Close» и «Fill 3D» в панели инструментов «Edit» (Рисунок Б.5).



Рисунок Б.3 – Создание области интереса



Рисунок Б.4 – Сегментация изображения



Рисунок Б.5 – Заполнения невыделенных участков

Для копирования выделенного ROI на следующую фазу исследования следует подгрузить следующую фазу исследования в рабочее окно. Для этого необходимо снова нажать на кнопку Patient, выбрать нужную фазу исследования и нажать кнопку «load CT». ПО подгрузит нужную фазу исследования и наложит её на уже открытую фазу (режим фьюжн). Чтобы отключить предыдущую фазу исследования необходимо нажать на изображения «глаза» рядом с ней. Открытая фаза исследования будет обозначаться открытым «глазом».

Для коррекции возможного смещения выделенного ROI следует воспользоваться инструментом «Move» слева на панели инструментов «Display». Перед этим необходимо выбрать ROI, относительно которой будет выполняться перемещение, кликнув по его названию ЛКМ (активная ROI выделяется зеленым цветом). Перемещение осуществляется нажатием комбинации SHIFT + ЛКМ. Скорректируйте положение ROI во всех трех фазах мультипланарной реконструкции (Рисунок Б.6).



Рисунок Б.6 – Коррекция положения ROI

Ограничение по плотности для выделенной области интереса

Для того, чтобы задать необходимые ограничения по плотности для ROI, нужно выбрать инструмент «п» на панели инструментов «Threshold» и задать минимальные и максимальные значения плотности в HU и нажать «Create a new ROI with this threshold» (Рисунок Б.7). Воксели со значениями плотности выше и ниже заданного диапазона не будут учитываться при выполнении текстурного анализа. В списке областей интереса справа появится новая ROI с заданным диапазоном плотности. Чтобы отключить предыдущую ROI необходимо нажать на изображения «глаза» рядом с ней. Активная ROI будет обозначаться открытым «глазом» (Рисунок Б.8).

	—	Ć	ק	\times
			pplied to	one ROI:
Institution?	Edit	+3 New V		Dispose
cursor: (138.6,-23.1,956.0)mm ROI ID (sum) 0 s1:(404.70,255)xc=-1024.0 HU	Measure	Max	Angle	Dist
Less and the second description → East				
Common parameters:	Create	3D Circle3D	2D Circle2D	2D Pencil2D
min value: 0 V Houns field max value: 300 V Houns field Example of values of relative files: min.d.5 < > max -0.5 from center value of tool	Threshold		\leq	Nestle
Filter parameters (with draw tool):	Ap	plied to n	nore than	one ROI:
Relative filter (select center value of draw tool) Absolute filter	Tools	F	3	6
		Hide	Show	Sort
Activate filter (with draw tool) Create a new ROI with this threshold	30	1 12.5cm3		8

Рисунок Б.7 – Ограничение по плотности для выделенной области интереса



Рисунок Б.8 – Выбор активной ROI

Приведение изображения к изотропному вокселю и фильтрация

Для приведения изображения к изотропному вокселю необходимо выбрать инструмент «Resampling» на панели инструментов «Edit» слева, задать одинаковые значения размера вокселя в трех плоскостях и нажать «Apply resampling» (Рисунок Б.9).

В списке открытых фаз исследования в левом нижнем углу появится новая «фаза» исследования, с заданными параметрами размера вокселя.



Рисунок Б.9 – Приведение изображения к изотропному вокселю

Чтобы применить фильтр Лапласа Гаусса необходимо выбрать инструмент «Laplacian» на панели инструментов «Edit» слева. В графе «From box ROI\Img» выбрать «on bounding box of activated ROI», что позволит сократить время фильтрации. В результате будут обработаны только значения вокселей или пикселей в выделенном ROI. В выпадающем списке «Boundary conditions» выбрать необходимый уровень фильтрации от менее грубого фильтра (Edge), до более грубого (Reflect), и нажать «Apply filter» (Рисунок Б.10). В списке открытых фаз исследования в левом нижнем углу появится новая «фаза» исследования, с применением выбранного фильтра (Рисунок Б.11).



Рисунок Б.10 – Фильтрация изображения



Рисунок Б.11 – Изображение, полученное после фильтрации

Вычисление текстурных признаков

Для вычисления текстурных признаков следует выбрать необходимую фазу контрастирования в списке слева и необходимую ROI в списке справа. Чтобы отключить не активные фазы исследования и ROI необходимо нажать на изображения «глаза» рядом с ней. Активные фаза и ROI исследования будут обозначаться открытым «глазом». Далее следует запустить текстурный анализ, нажав кнопку «Run» в правом нижнем углу выпадающей панели «Texture» вверху (Рисунок Б.12). Полученные результаты текстурного анализа автоматически открываются и сохраняются в файлах .xls (ПО Excel, Microsoft) (Рисунок Б.13).



Рисунок Б.12 – Запуск текстурного анализа

	Разметка ст	раницы	Формулы	Данны	е Рецен	ізирование	Вид	Справка	Ç Что	вы хотите с	целать?	
	✓ 11	A A	= = =	87 -	ар Ср Перено	осить текст			Общий	\sim		≠
-	- 🖸	• <u>A</u> •	$\equiv \equiv \equiv$	€≣ ₹	🚍 Объед	инить и пом	естить в цен	нтре т	₽ • % ∞	00, 0, → 0 ,00 →,0	Усло формати	овное Ф рование т
Ш	рифт	L2			Выравнива	ание		L2	Число) []		Ст
FEx	5.34											
	Α	В	с	D	E	F	G	н	1	J	к	L
1	LIFEx6.34											
2												
3	INFO_Pati	entName	,INFO_Patie	entID,INFC)_ProcessD	ateOfText	ure,INFO_	SeriesDa	te,INFO_Ser	ies,INFO_A	ctualFram	eDuration,
4	TEST,Lapla	cian filter	r_CT,0.0 mir	,'C1,-61.3	347282409	568,1.02678	3606707065	546,14.16	19500655223	78,70.3587	265014648	4,-8.451983
5												
6												
7												

Рисунок Б.13 – Результаты текстурного анализа