

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина» Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Молостова Юлия Викторовна

**ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОМИЧЕСКОГО МЕТОДА В МРТ-ДИАГНОСТИКЕ
РАННЕГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА**

3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Медведева Бэла Михайловна

доктор медицинских наук

Новрузбеков Мурад Сафтарович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Гепатоцеллюлярный рак	14
1.2 Лучевая диагностика ГЦР	17
1.2.1 Лучевая диагностика ГЦР с атипичным характером контрастирования	19
1.2.2 Лучевая диагностика регенераторных и диспластических узлов	21
1.3 Магнитно-резонансная томография с гепатоспецифическим контрастным препаратом	24
1.4 Скрининг и ранняя диагностика ГЦР	25
1.5 Радиомика	27
1.5.1 Радиомика ГЦР	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общая характеристика пациентов	37
2.2 Методика проведения МРТ-исследования	39
2.3 Дизайн исследования	40
2.3.1 Подготовительный этап	40
2.3.2 Сегментация образований	41
2.3.3 Текстуальный анализ	45
2.3.4 Разработка прогностических моделей	46
2.3.5 Статистический анализ	49
ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОМИЧЕСКОГО МЕТОДА В МРТ-ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1 Текстуальный анализ и оценка полученных текстурных признаков МР-изображений узлов раннего ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени	51

3.2 Оценка результатов применения 2D и 3D сегментации области интереса для последующего текстурного анализа МР-изображений узлов раннего ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени	54
3.3 Оценка результатов применения методик машинного обучения в зависимости от сочетания текстурных признаков различных фаз исследования и методов их обработки	61
3.4 Диагностическая модель дифференциальной диагностики раннего ГЦР и диспластических узлов для улучшения программ скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярного рака	71
3.5 Оценка возможностей моделей машинного обучения и радиомики в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени	76
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ А	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет 90% среди всех злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков. ГЦР занимает 6-е место по распространенности и 3-е место по смертности от онкологических заболеваний в мире [1, 104].

Во всем мире отмечается постоянный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, при этом гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее часто встречающимся видом злокачественных опухолей печени, занимая в России 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место в общей смертности [8]

Наиболее часто ГЦР возникает на фоне цирроза печени в исходе вирусных гепатитов В, С, D, кроме этого, при злоупотреблении алкоголем или неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома. При циррозе печени развивается сложный и многоступенчатый процесс канцерогенеза, при котором происходит злокачественная трансформация регенераторных узлов в диспластические узлы, которые, в зависимости от цитологической атипии, подразделяют на узлы с низкой степенью дифференциации и высокой степенью дифференциации, высокодифференцированные и распространенные формы ГЦР [85].

В большинстве случаев ГЦР диагностируется в распространенной стадии, при которой выявляется многоузловое поражение печени (более 3 узлов ГЦР), инвазия воротной вены или ее ветвей, отдаленные метастазы, при этом 5-летняя выживаемость больных не превышает 15% [3, 25].

Ранняя диагностика ГЦР крайне затруднена ввиду отсутствия специфических симптомов или клинической картины на начальных этапах заболевания, а отсутствие эффективных и доступных программ скрининга для пациентов групп

риска затрудняет своевременную диагностику на ранней стадии заболевания и применение превентивных мер.

В настоящее время лучевые методы исследования являются основными в диагностике как ГЦР, так и других образований в печени. С развитием лучевой диагностики и появлением гепатоспецифических контрастных препаратов, эффективность выявления и дифференциальной диагностики различных образований печени по данным МРТ значительно улучшилась.

При выявлении объемного образования в печени на фоне цирроза проведение морфологической верификации сопряжено с высокими рисками, в виду чего диагноз ГЦР считается обоснованным по мультифазной КТ или МРТ без морфологической верификации при наличии типичных признаков контрастирования: диффузного (не кольцевидного) контрастного усиления опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе; «вымывания» контрастного вещества в венозной фазе; выявления псевдокапсулы в опухолевых узлах размером >2 см в отсроченной (равновесной) фазе; роста опухоли менее чем за 6 мес. на 50 % или увеличения размеров опухоли не менее, чем на 5 мм за 6 месяцев [1, 68, 74].

Однако в ежедневной рутинной практике существует сложность в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР от регенераторных и диспластических узлов, а также узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования.

Именно поэтому стали развиваться дополнительные современные методы, позволяющие сделать диагностику более эффективной и менее трудозатратной. Одним из таких методов является радиомика (текстурный анализ). Это современная медицинская технология, объединяющая лучевую диагностику, технологии искусственного интеллекта и математическую статистику. Путем анализа медицинских изображений, например, МР- томограмм, врачом-рентгенологом, дальнейшего компьютерного и математического преобразования данных, возможно извлечение ряда специфических количественных признаков изображения, не видимых человеческому глазу, которые могут коррелировать с патофизиологическими свойствами исследуемой ткани [1]. Радиомика позволяет

выявлять скрытые корреляции и определить такие характеристики опухоли, как форму, текстуру, гетерогенность, интенсивность и пространственные отношения, которые не могут быть оценены врачом. Благодаря этому, радиомика становится современным методом «виртуальной биопсии», способным предоставить данные о гистологической структуре всего узла, провести дифференциальную диагностику различных узловых образований в печени, а также оценить эффективность проведенного лечения.

Главной целью радиомики в сочетании с методами машинного обучения является возможность построения стандартизированных прогностических моделей, основанных на специфических признаках изображения, выявленных при компьютерном и математическом анализе [1, 8] с высокими дискриминативными возможностями и воспроизводимостью, которые могут стать эффективным и недорогостоящим методом скрининга, позволят успешно дифференцировать образования в печени на фоне цирроза в затруднительных случаях, тем самым внесут большой вклад улучшение диагностики и тактики лечения ГЦР на ранних этапах.

Цель исследования

Изучить возможности текстурного анализа МР-томограмм с динамическим контрастным усилением в диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака.

Задачи исследования

1. Провести текстурный анализ и оценку текстурных характеристик МР-изображений узлов раннего ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования.
2. Провести сравнение результатов применения 2D и 3D сегментации области интереса для текстурного анализа узлов раннего ГЦР, диспластических и

регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени.

3. Провести сравнение результатов методик машинного обучения в зависимости от сочетания текстурных признаков различных фаз и последовательностей МР- исследования и методов их обработки.

4. Разработать диагностическую модель дифференциальной диагностики раннего ГЦР и диспластических узлов для улучшения программ скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярного рака

5. Оценить возможности моделей машинного обучения и радиомики в дифференциальной узлов раннего ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени.

Научная новизна

Впервые на основе извлеченных текстурных признаков из МР- томограмм, сравнения результатов применения 2D и 3D сегментации узлов раннего ГЦР, атипичных форм ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени, применения методик машинного обучения в зависимости от сочетания текстурных признаков 4 последовательностей и фаз контрастирования МР-исследования: T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ГСФ и ДВИ и методов их обработки, их статистической обработки и применения методик машинного обучения разработана радиомическая модель для дифференциальной диагностики ГЦР и диспластических узлов, способствующая улучшению скрининга и ранней диагностики ГЦР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в нашей работе, имеют непосредственное практическое значение. 3D – сегментация, предварительная обработка МР-изображений фильтрами для извлечения текстурных признаков, сочетание наибольшего количества фаз и последовательностей контрастирования МР-исследования при создании диагностических радиомических моделей являются предпочтительными.

Разработанная нами диагностическая модель на основе текстурных характеристик узлов раннего ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования позволит уверенно дифференцировать ранние формы гепатоцеллюлярного рака от диспластических узлов и в большинстве случаев не прибегать к инвазивным методам морфологической верификации, а также более профессионально оценивать выявленные изменения у пациентов с циррозом печени врачами-рентгенологами не только в крупных научных медицинских центрах, но и в клиниках отдаленных регионов Российской Федерации, не прибегая к дополнительным обследованиям и консультациям, что в свою очередь ускорит и удешевит диагностический этап обследования и обеспечит своевременную и оптимальную лечебную тактику у данных пациентов.

Диагностическая модель доступна по ссылке: <https://suuoz.tb.ru>

Методология и методы исследования

Для определения целей и задач, разработки дизайна и протокола исследования было проанализировано 118 отечественных и иностранных литературных источников, посвященных применению текстурного анализа в диагностике и дифференциальной диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, диспластических и регенераторных узлов у пациентов с циррозом печени.

На основании критериев включения и исключения для участия в исследовании было отобрано 72 пациента, которым были выполнены МРТ-исследования с внутривенным контрастированием гепатотропным контрастным препаратом примовист. Всего у 72 пациентов было выявлено 91 узловое образование, из них у 21 пациента – 32 морфологически верифицированных узла ГЦР с типичным характером контрастирования, у 10 пациентов – 10 морфологически верифицированных узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, у 12 пациентов – 20 регенераторных узлов, у 29 пациентов – 29 диспластических узлов, 8 из которых были морфологически верифицированы. Пациенты с не верифицированными диспластическими узлами находились на динамическом контроле в течение 12 месяцев, при этом узлы считались доброкачественными, если в течение указанного срока не развивался ГЦР.

С помощью специализированного программного обеспечения 3D Slicer вручную была выполнена 2D и 3D сегментация, получены радиомические признаки, созданы бинарные радиомические модели с высокими дискриминативными возможностями. Полученные данные в ходе научного исследования опубликованы в научных журналах, соответствующих критериям ВАК и Scopus.

Положения, выносимые на защиту

1. 3D сегментация является наиболее предпочтительным методом разметки узлов раннего ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования на МР- томограммах для текстурного анализа узловых образований в печени на фоне цирроза.

2. Радиомические модели, построенные на основе данных МРТ – исследования в ГСФ обладают высокими дискриминативными способностями, сочетание T2-ВИ, T1-ВИ, T1-ГСФ и ДВИ последовательностей и фаз контрастирования МР-исследования улучшает точность и отдельные дискриминативные возможности радиомических моделей.

3. Использование сочетания оригинальных изображений и метода фильтрации Wavelet значительно повышает дискриминативные возможности моделей машинного обучения в задаче многоклассовой классификации.

4. Бинарные радиомические модели являются эффективным и современным диагностическим методом. Они предназначены для улучшения методов выявления и дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования на фоне цирроза печени по данным МРТ.

5. Радиомические модели в сочетании с МРТ – исследованиями могут использоваться как эффективный метод улучшения ранней диагностики и совершенствования программ скрининга ГЦР.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, области науки 3. Медицинские науки, направление исследований:

- п.2. Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики,

- п.5. Создание методов стандартизации и оптимизации процессов при применении технических средств и программ получения медицинских изображений или другой информации, получаемой с помощью методов лучевой диагностики,

- п10. Разработка программ раннего и своевременного выявления заболеваний органов и систем организма, включая программы скрининга, с использованием методов лучевой диагностики,

- п11. Использование цифровых технологий, искусственного интеллекта и нейросетей для диагностики и мониторинга физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики,

3.1.6 Онкология, лучевая терапия, области науки 3. Медицинские науки, направление исследований:

- п.3 Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты проведенного научного исследования тщательно проанализированы, критерии включения в радиомические модели соответствуют требованиям, все включенные злокачественные образования были предварительно морфологически верифицированы, достоверность полученных данных и сформированных выводов не вызывают сомнения.

Результаты диссертационной работы были представлены на конгрессах и конференциях:

– V Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 18-20.02.2022г, Москва.

– VI Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 10-12.02.2022г, Москва.

– «Онкогепатологическая школа. МДК или работа в команде» 16-18.10.2024г, Москва.

– «Рак печени – время взаимодействовать» 01.03.2024г, Санкт – Петербург.

– XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». 28-30 мая 2024г, Москва.

– Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов 6-8 ноября 2024г., Москва.

– Вторая Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 31 марта – 1 апреля 2023г, Москва, ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

– XVI международный конгресс «Невский радиологический форум», 11-12.04.2025г, Санкт – Петербург.

– II-я Научно – практическая конференция с международным участием «ИИ и радиомика: от диагностики до лечения» памяти академика Кармазановского Григория Григорьевича, 25-26 июня 2025г, Москва

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно – диагностического центра ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в анализе 118 источников отечественной и зарубежной литературы, создании дизайна исследования и базы данных пациентов, сегментации образований печени, составлении базы данных текстурных показателей и данных морфологического исследования. Автор самостоятельно проанализировал и систематизировал полученный в ходе исследования материал, провел аналитическую и статистическую обработку полученных данных, оценил результаты работы диагностических радиомических моделей.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 оригинальные статьи, литературный обзор в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения. Работа иллюстрирована 72 рисунками и 27 таблицами (из них 13 в приложении). Библиографический указатель содержит 118 источников, в том числе 13 русскоязычных и 105 англоязычных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет 90% среди всех злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков. ГЦР занимает 6-е место по распространенности и 3-е место по смертности от онкологических заболеваний в мире. По данным GLOBOCAN 2022г заболеваемость первичным раком печени составляет 8,3% от общей онкологической заболеваемости. Ежегодно диагностируется около 900 000 новых случаев заболевания ГЦР и фиксируется более 750 000 смертей от него [1, 104].

В России ГЦР находится на 11-м месте среди других онкологических заболеваний, в 2024 г. в России было впервые выявлено 10917 пациентов с ГЦР. Как и во многих странах мира, заболеваемость ГЦР в РФ неуклонно растет: за десятилетний период с 2014 года по 2024 абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО печени у мужчин увеличилось с 4070 до 6643 случаев, у женщин с 3182 до 4274 случаев, а прирост заболеваемости обоих полов за 10 лет составил 27,76% [5, 12].

В 2023г. от злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков умерли более 10 500 человек. В большинстве случаев ГЦР диагностируется в распространенной стадии, при которой диагностируется многоузловое поражение печени (более 3 узлов ГЦР), инвазия воротной вены или ее ветвей, отдаленные метастазы, при этом 5-летняя выживаемость больных не превышает 15%, когда при раннем выявлении показатель 5-летней выживаемости увеличивается до 93% [3, 4, 5, 12, 25].

Наиболее часто, в 60-80% случаев, ГЦР развивается на фоне цирроза печени, причиной которого являются вирусные гепатиты В, С, D, алкогольная болезнь печени. Гемохроматоз, афлатоксин В (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*), недостаточность α 1-антитрипсина, поздняя порфирия, болезнь Вильсона, первичный билиарный цирроз, неалкогольный стеатогепатит и ожирение являются

более редкими факторами риска развития ГЦР и составляют около 15-20% от общего количества случаев. Лишь в 5% случаев ГЦР возникает в неизменной печеночной паренхиме [6].

При циррозе печени развивается сложный и многоступенчатый процесс канцерогенеза, когда происходит злокачественная трансформация регенераторных узлов в диспластические узлы, которые, в зависимости от цитологической атипии, подразделяют на узлы с низкой степенью дифференцировки и высокой степенью дифференцировки, а также высокодифференцированные и распространенные формы ГЦР. В процессе канцерогенеза увеличивается клеточная плотность, снижается количество клеток Купфера и узлы увеличиваются в размерах [85].

Кроме того, за счет неоангиогенеза и изменений васкуляризации узлов на заключительном этапе гепатокарциногенеза, кровоснабжение опухоли происходит из непарных артерий и синусоидальных капилляров, в то время как портальное кровоснабжение снижается или прекращается полностью [66, 85, 106].

Параллельно с изменениями в характере кровоснабжения происходит снижение экспрессии органического анионного транспортного полипептида – переносчика желчных солей, его уровень постепенно уменьшается в диспластических узлах высокой степени дифференцировки, ранних и распространенных формах ГЦР.

Диспластические узлы являются непосредственными предшественниками ГЦР, который, в свою очередь, проходит различные стадии – от ранних до распространенных форм.

В 1999 г впервые была предложена классификация ГЦР – Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification), обновленная в 2018 году. Данная классификация учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения. В соответствии с ней выделяют 5 стадий: от 0 – очень ранней и А – ранней до D – терминальной [6].

Данная классификация предлагает алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания как при локализованном, так и при распространенном опухолевом процессе (рисунок 1.1) [6].

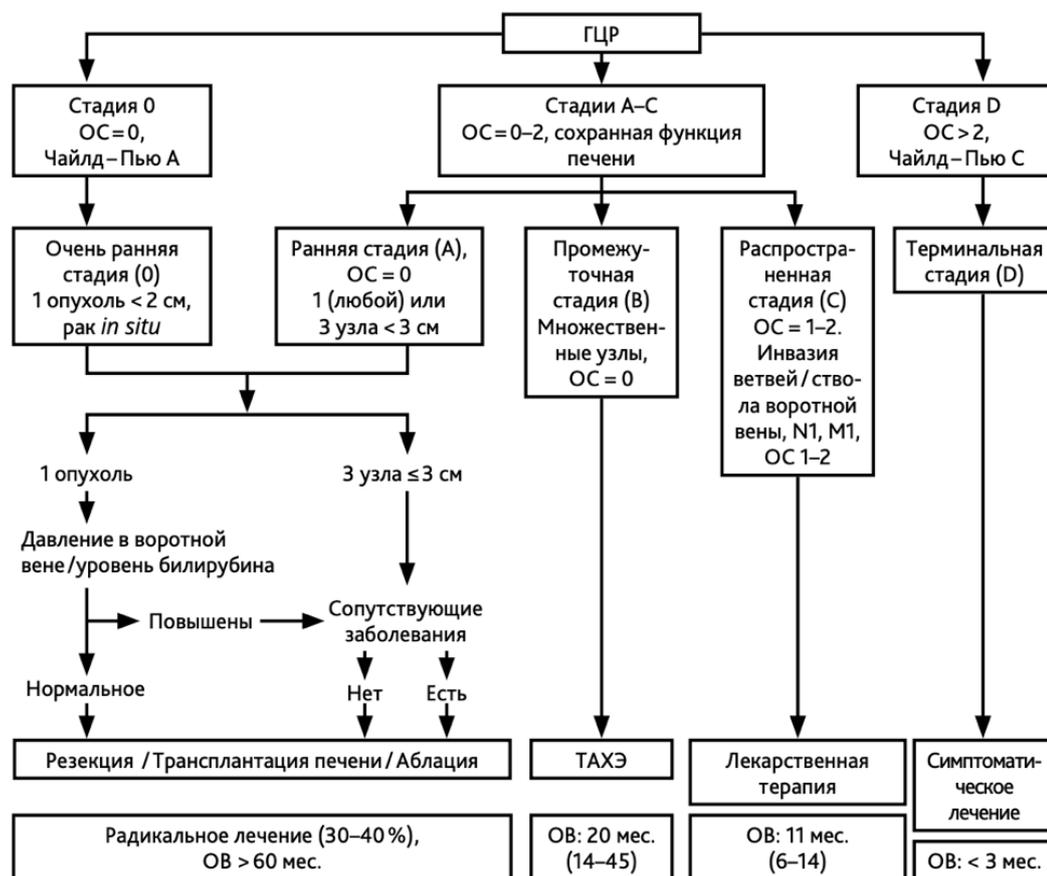


Рис. 2. BCLC или Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака.

Рисунок 1.1 – Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC)

Хирургические методы лечения, такие как резекция печени, трансплантация и абляция являются предпочтительными при ранних стадиях заболевания (BCLC 0-A). Резекция печени является методом выбора для лечения раннего ГЦР без признаков цирроза или при сохранной функции печени и отсутствии признаков портальной гипертензии и отклонений в показателях билирубина [6, 9, 52].

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) применяется в случаях декомпенсированного цирроза или невозможности проведения резекции печени. При подготовке к ОТП оцениваются критерии показания к трансплантации –

«Миланские критерии»: размер единственной опухоли не более 5 см или наличие в печени до 3 опухолевых узлов с диаметром наибольшего не более 3 см без признаков сосудистой инвазии [6, 9, 79].

Методы локального воздействия на узел ГЦР делятся на энергетические и химические.

В зависимости от температуры воздействия выделяют гипотермические (криоабляция) и гипертермические (радиочастотная, микроволновая и др.) абляции.

К химическим воздействиям относят введение этанола и трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ). Методы локальной деструкции (энергетической абляции) опухоли используются как стандарт терапии у пациентов с ГЦР стадии BCLC 0 (солитарная опухоль до 2 см в диаметре) и стадии BCLC A (три опухоли до 3 см в диаметре) при невозможности выполнения хирургического лечения (резекции или трансплантации печени), тогда как ТАХЭ применяется при промежуточной стадии BCLC B и ранней стадии BCLC A и противопоказаниях к хирургическому лечению [10].

1.2 Лучевая диагностика ГЦР

Чаще всего ГЦР развивается на фоне хронического заболевания печени — цирроза, вирусного гепатита, стеатогепатита [10]. В группу риска развития ГЦР входят больные циррозом печени любой этиологии, носители вируса гепатита В, с семейным анамнезом ГЦР (для азиатов — мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет) [6]. Пациентам из группы риска целесообразно проводить регулярное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени (каждые 6 месяцев) и одновременное определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) [9].

Согласно Клиническим рекомендациям «Рак печени (гепатоцеллюлярный)» 2022 г., при подозрении на малое объемное образование или его выявлении в печени пациента, относящегося к группе высокого риска печеночно-клеточного рака (цирроз печени любой этиологии Child–Pugh класс А и В, цирроз печени

Child–Pugh класс С, пациенты, находящиеся в листе ожидания трансплантации печени, больные хроническим вирусным гепатитом В с промежуточным или высоким риском развития ГЦР (в соответствии с классом PAGE-B, соответственно 10-17 и ≥ 18 баллов), пациенты с фиброзом печени F3 степени в зависимости от наличия других индивидуальных факторов риска) независимо от уровня АФП, при положительном результате анализа на АФП пациентам с подозрением на ГЦР рекомендуется мультифазная компьютерная томография (КТ) печени и брюшной полости с контрастированием и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и брюшной полости с контрастированием независимо от результатов УЗИ печени для уточнения диагноза и степени распространенности опухолевого процесса [9, 10, 52, 70, 76, 115, 117].

Американским колледжем радиологии (ACR) была разработана рентгенологическая система стадирования ГЦР LI-RADS (Liver Image Reporting and Data System), оценивающая относительный риск гепатоцеллюлярного рака при визуализации поражений печени. Классификационная система применяется при наличии факторов риска развития ГЦР, например, при циррозе.

В данной системе выделяют типичные признаки контрастирования опухолевых узлов, при которых диагноз ГЦР может считаться обоснованным без морфологической верификации, если в цирротически измененной печени по данным одного из методов (мультифазной КТ или МРТ) выявляют:

- диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление опухоли размером >1 см в поздней артериальной фазе;
- «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе;
- выявление псевдокапсулы в опухолевых узлах размером >2 см в отсроченной (равновесной) фазе;
- рост опухоли менее чем за 6 мес. на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее, чем на 5 мм за 6 месяцев [1, 68, 74].

Иллюстрация типичных признаков контрастирования узла ГЦР представлена на рисунке 1.2.

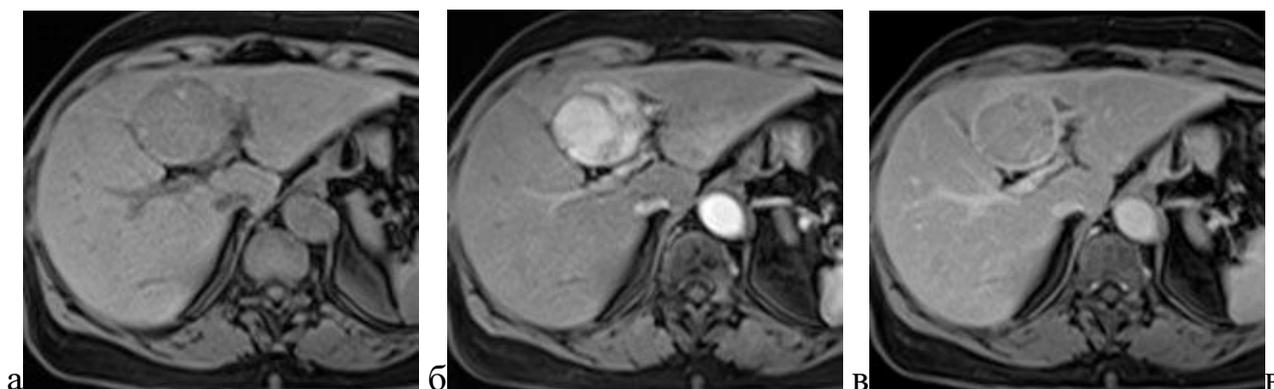


Рисунок 1.2 – Узел ГЦР с типичными признаками контрастирования по данным МРТ: а – нативная фаза исследования, б – артериальная фаза исследования, в – гепатоспецифическая фаза исследования

Однако диагностика гепатоцеллюлярного рака на ранних стадиях (очень ранняя стадия (BCLC 0) – солитарная опухоль печени; ранняя стадия (BCLC A) – солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов размером до 3 см, не распространяющихся на магистральные сосуды печени и соседние анатомические структуры у пациента без опухолеспецифических жалоб в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени [10] и дифференциальная диагностика с диспластическими узлами высокой степени дифференцировки, не обладающими типичными паттернами контрастирования, вызывают наибольшие затруднения у рентгенологов.

Не смотря на высокие разрешающие способности МРТ, по данным метаанализа чувствительность диагностики узлов ГЦР с типичным характером контрастирования при МРТ с внеклеточным контрастным препаратом составляет 72% при специфичности 92%, при применении препаратов гадоксетовой кислоты в МРТ- исследованиях чувствительность повышается до 76% при прежней специфичности 92% [47].

1.2.1 Лучевая диагностика ГЦР с атипичным характером контрастирования

Стоит учитывать, что не все опухолевые узлы контрастируются типично, так, до 20% узлов ГЦР, как правило ранние высокодифференцированные узлы малых

размеров (<20 мм), могут иметь атипичные признаки контрастирования, например, отображаться гиповаскулярными на постконтрастных фазах сканирования [62].

Эти особенности зависят от перфузионных изменений в структуре узла в процессе канцерогенеза, начиная с артериальной гиповаскулярности с сохранением портального кровоснабжения, с последующим снижением венозного кровотока и, в дальнейшем, до гипervasкулярного паттерна [27, 70, 85, 105, 115]. Прогрессирующему ГЦР свойственно увеличиваться в размерах, а также в 70% случаях появляется псевдокапсула и фиброзные септы [76]. Большие сложности для диагностики вызывают опухолевые узлы ГЦР, которые удерживают контрастный препарат вплоть до ГСФ, имитируя тем самым доброкачественные новообразования, такие как фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), аденомы и атипичные гемангиомы [7, 12, 115]. В большинстве опухолевых узлов ГЦР экспрессия ОАТР1В3 снижена или отсутствует, поэтому в ГСФ эти опухоли имеют гипоинтенсивный сигнал. Однако, в 10–15 % случаев ГЦР экспрессия ОАТР1В3 сохраняется, и в ГСФ они визуализируются в виде гиперинтенсивных образований. Гистопатологически при гиперинтенсивных ГЦР обычно наблюдается псевдожелезистая пролиферация с закупоркой желчных ходов. Более того, гиперинтенсивные ГЦР демонстрируют менее злокачественное поведение по сравнению с гипоинтенсивными [7, 12, 55, 65]. Отображение ГЦР с атипичным характером контрастирования и ФНГ представлены на рисунке 1.3 и 1.4

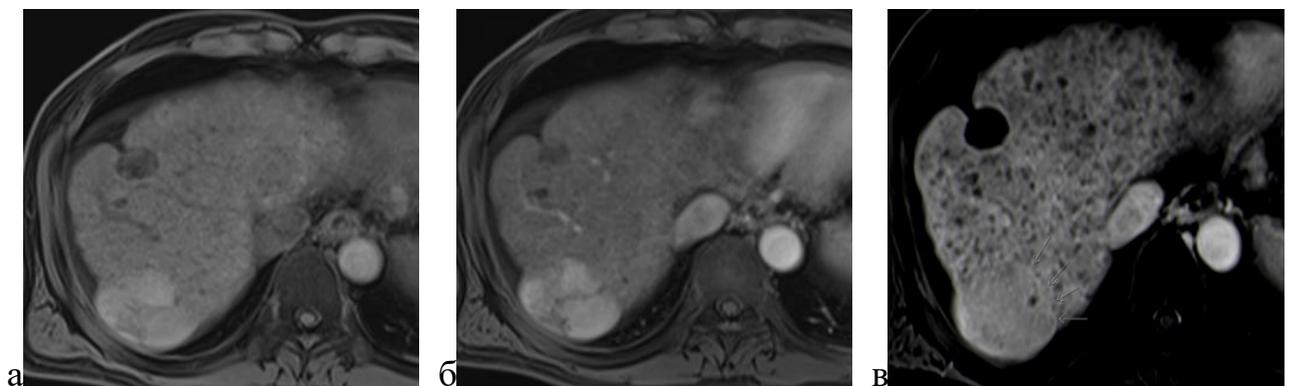


Рисунок 1.3 – Узел ГЦР с атипичными признаками контрастирования по данным МРТ: а – нативная фаза исследования, б – артериальная фаза исследования, в – гепатоспецифическая фаза исследования



Рисунок 1.4 – Узел ГЦР с атипичными признаками контрастирования по данным МРТ: а – нативная фаза исследования, б – артериальная фаза исследования, в – гепатоспецифическая фаза исследования

Kitao et al отображали в своем исследовании молекулярные механизмы, характеризующие различия между гиперинтенсивными и гипоинтенсивными ГЦР. Кроме этого, та же самая группа ученых в других недавних исследованиях выявила, что активация β -катенина и ядерного фактора гепатоцитов 4 α коррелирует с гиперинтенсивными ГЦР и демонстрирует повышенную экспрессию OATP1B3 [7, 57, 63].

1.2.2 Лучевая диагностика регенераторных и диспластических узлов

Другой крайне сложной задачей является дифференциальная диагностика регенераторных и диспластических узлов от раннего ГЦР.

Регенераторные узлы представляет собой четко отграниченную зону паренхимы печени, которая увеличивается в размерах в ответ на некроз, изменение перфузии или другие стимулы. Они состоят из пролиферирующих нормальных клеток печени, окруженных фиброзной стромой, поэтому часто не визуализируются на T1 и T2 – ВИ [85, 117].

Однако они могут отображаться гипо-, изо-, гиперинтенсивными при T1-ВИ в зависимости от содержания жира, меди, железа и гликогена. На T2-ВИ сигнал от регенераторных узлов чаще гипо- или изо-интенсивный, при чрезмерном отложении железа и развитии гемосидероза интенсивность сигнала снижается. На

ДВИ в большинстве случаев отсутствуют признаки ограничения диффузии [43, 49, 56, 66].

В диспластических узлах низкой степени дифференцировки отмечается появление минимальной ядерной атипии и лишь первоначальное увеличение соотношения ядер/цитоплазмы. Признаки изменения клональности или появления фигур митоза отсутствуют, в связи с чем дифференциальная диагностика с регенераторными узлами крайне затруднена.

Как и в регенераторных узлах, в преконтрастные фазы сигнал от диспластических узлов низкой степени дифференцировки изо- или незначительно гиперинтенсивен по сравнению с окружающей паренхимой.

В постконтрастные фазы диспластические узлы низкой степени дифференцировки отображаются идентично окружающей паренхиме печени, что связано с сохраненным венозным типом кровоснабжения и отсутствием появления признаков неоангиогенеза. Экспрессия транспортного анионного полипептида в диспластических узлах низкой степени дифференцировки остается на прежнем уровне или даже несколько повышается, в связи с чем в ГСФ контрастирования узлы изо- или гиперинтенсивны окружающей паренхиме печени [56, 66, 43].

Диспластические узлы высокой степени дифференцировки отличаются отсутствием капсулы, неправильной трабекулярной структурой, увеличением клеточной плотности (в 2 раза выше, чем в нормальной окружающей паренхиме), снижением экспрессии органического анионного транспортирующего полипептида, а также появлением непарных артерий и постепенном уменьшении портального кровоснабжения [50].

В зависимости от концентрации железа или жира узлы высокой степени дифференцировки по-разному отображаются на преконтрастных фазах: несидеротические диспластические узлы обычно гиперинтенсивны на T1-ВИ и изогипоинтенсивны на T2- ВИ.

С увеличением концентрации железа сигнал от диспластических узлов высокой степени дифференцировки становится гипоинтенсивным как при T1- ВИ,

так и при T2- ВИ. При ДВИ в них отсутствуют признаки ограничения диффузии [31].

В постконтрастные фазы диспластические узлы высокой степени дифференцировки могут отображаться по-разному в зависимости от типа кровоснабжения:

- гипоинтенсивные узлы в артериальной фазе — это узлы с нормальной портальной перфузией и еще не сформированным кровоснабжением из непарных артерий;

- изоинтенсивные узлы — это узлы, в которых отмечается снижение как артериального, так и портального кровоснабжения;

- гиперинтенсивные узлы — это узлы с увеличением артериальной васкуляризации и полным исчезновением портальной перфузии.

При этом во всех исследованиях большинство узлов высокой степени дифференцировки были гипоинтенсивными в гепатоспецифической фазе (ГСФ) [21, 29, 30, 35, 45, 46, 59, 118], представлены на рисунке 1.5.

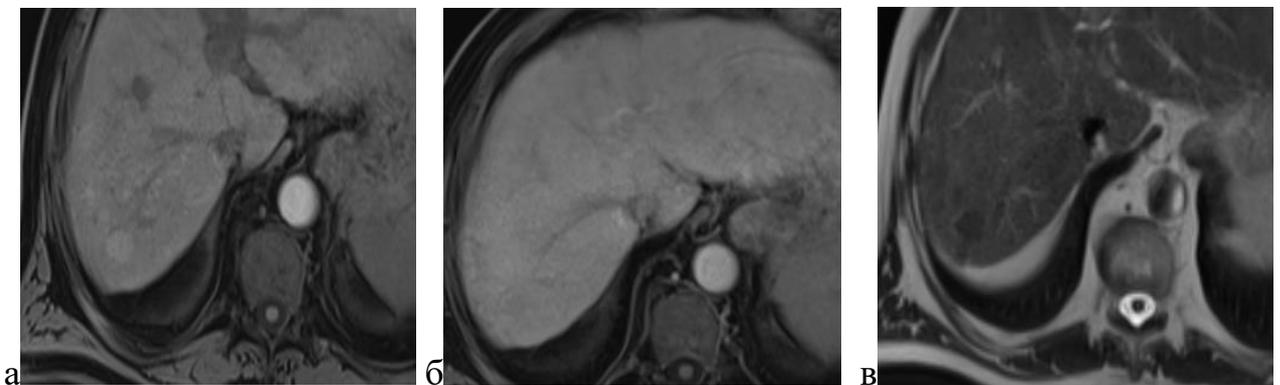


Рисунок 1.5 – Диспластический узел высокой степени дифференцировки по данным МРТ: а – нативная фаза исследования, б – гепатоспецифическая фаза исследования, в – T2

1.3 Магнитно-резонансная томография с гепатоспецифическим контрастным препаратом

Выявление ГЦР на ранних стадиях определяет тактику лечения, повышает его эффективность и улучшает выживаемость данной категории пациентов [23]. В настоящее время золотым стандартом в инструментальной диагностике ГЦР является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая показала наибольшую чувствительность и эффективность [9]. Современные методики МРТ с использованием контрастных веществ помогают устанавливать диагноз ГЦР на фоне цирроза при наличии типичных признаков контрастирования, оценивать распространенность процесса, а также проводить дифференциальную диагностику выявленных изменений.

Информативность МРТ исследований повышает применение гепатоспецифических контрастных препаратов, обладающих тропностью к гепатоцитам и способностью избирательно накапливаться в клетках печени. Данные препараты, содержащие гадооксетовую кислоту (Gd-EOB-DTPA), являются гибридными и обеспечивают 2х-этапное контрастирование паренхимы печени. На первом этапе, в артериальную, венозную и равновесную фазы контрастирования, гепатотропные контрастные вещества распределяются по крови и внеклеточному пространству, как и внеклеточные контрастные препараты [67]

На втором этапе происходит поглощение препарата гепатоцитами, что обеспечивает последовательное нарастание интенсивности визуализации паренхимы печени. Во время гепатобилиарной фазы контрастирования степень контрастности между паренхимой печени и очагами увеличивается, что способствует выявлению очаговых поражений печени [64, 116].

Тем не менее, несмотря на высокую информативность метода в диагностике различных новообразований печени, все еще не решен вопрос корректной дифференциальной диагностики ранних форм ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, не обладающих типичными признаками контрастирования, что может значительно сказываться на тактике лечения и прогнозе. В текущей

медицинской практике в большинстве случаев проводится постоперационная оценка гистопатологической дифференцировки, наличия микрососудистой инвазии, параметров экспрессии генов опухоли. Наличие этой информации на предоперационном этапе могло бы предопределить тактику лечения и сказаться на прогнозе.

1.4 Скрининг и ранняя диагностика ГЦР

В настоящее время в России предусмотрены программы скрининга для пациентов, относящихся к группе высокого риска развития ГЦР: больные циррозом печени любой этиологии [10], носители вируса гепатита В, лица с семейным анамнезом ГЦР (для азиатов – мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет). Для таких пациентов необходимо регулярное УЗИ печени (раз в 6 месяцев) и определение уровня АФП плазмы крови [6].

По данным разных исследований, уровень АФП считается позитивным при значении > 100 нг / мл или при увеличении на 7 нг / мл / мес. по результатам трехкратного ежемесячного измерения. При уровне АФП >20 нг / мл пациенту из группы высокого риска развития ГЦР должна быть выполнена мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ брюшной полости независимо от результатов УЗИ печени. При выявленной очаговой патологии печени уровень АФП не влияет на дальнейший диагностический поиск [6].

Пациентам, находящимся в «листе ожидания» трансплантации печени, рекомендуется мультифазная контрастная КТ или контрастная МРТ брюшной полости не реже 1 раза в 3 месяца с целью раннего выявления ГЦР и своевременного проведения бридж-терапии [6].

Алгоритм обследования зависит от размеров образования в печени, наличия / отсутствия цирроза. Поскольку риск развития ГЦР коррелирует с длительностью существования и выраженностью цирроза печени, при длительном наблюдении за пациентами из группы риска при циррозе печени с признаками портальной

гипертензии следует отдавать предпочтение ежегодной мультифазной МРТ (или КТ) с контрастным усилением [6].

В мировой практике, согласно данным рекомендаций AASLD и EASL, выполнение УЗИ 1 раз в 6 месяцев является золотым стандартом диагностики, как наиболее доступный метод, однако, его чувствительность составляет 78%, в сочетании с исследованием уровня АФП чувствительность повышается. Дополнительная визуализация (мультифазная КТ или МРТ брюшной полости) рекомендуется только при повышении уровня АФП в сыворотке или после выявления узлового образования размером ≥ 10 мм в связи с высокой стоимостью и низкой доступностью метода в качестве скрининга. Если выявленное объемное образование не превышает 1 см, то рекомендован динамический контроль по данным УЗИ и тестирование на АФП через 3–6 месяцев [18, 44, 53, 61].

По последним данным EASL было получено, что УЗИ обладает низкой чувствительностью при ГЦР небольших размеров (36-47%), особенно у пациентов с диффузными заболеваниями печени, при комбинации УЗИ + оценки уровня АФП чувствительность повышается до 63%, при этом около для наблюдения за пациентами с высоким риском развития ГЦР 1/3 ГЦР могут быть пропущены. МРТ обладает более высокой чувствительностью по сравнению с УЗИ: 84,8% vs 27,3%, при этом основными лимитирующими факторами являются высокая стоимость и длительность исследования [51].

При этом, стоит отметить, что УЗИ является наиболее оператор-зависимым методом, при котором узловые образования малого размера без внутривенного контрастирования на фоне цирроза практически не визуализируются.

Внедрение систем искусственного интеллекта на этапе скрининга и ранней диагностики может позволить улучшить их, предлагая решения для раннего выявления злокачественного образования и снижения нагрузки на врачей при выполнении рутинных исследований. Например, современные технологии предлагают возможности интеграции клинических данных для персонализированного скрининга, сортировки пациентов по группам риска

возникновения ГЦР, а также автоматического напоминания о необходимости проведения скрининга.

Одним из наиболее перспективных направлений применения моделей искусственного интеллекта может быть оценка медицинских изображений, а именно УЗИ, КТ и МРТ, помогая выявлять и дифференцировать узлы малых размеров, однозначная оценка которых человеческим взглядом затруднена [107].

1.5 Радиомика

В последние годы в лучевой диагностике развивается новое направление изучения и углубленного анализа медицинских цифровых изображений — радиомика [1, 11].

Это современная медицинская технология, объединяющая лучевую диагностику, технологии искусственного интеллекта и математическую статистику. Путем анализа медицинских изображений, например, МР- томограмм, врачом-рентгенологом, дальнейшего компьютерного и математического преобразования данных, возможно извлечение ряда специфических количественных признаков изображения, не видимых человеческому глазу, которые могут коррелировать с патофизиологическими свойствами исследуемой ткани [1, 95, 102, 112].

В процессе обработки МР-изображения происходит высокопроизводительное извлечение, анализ и интерпретация количественных признаков из томограмм. Текстурный анализ изображений является частью радиомики и обеспечивает объективную количественную оценку неоднородности опухоли путем распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей серого в изображении [1, 95, 102, 112].

Радиомика позволяет выявлять скрытые корреляции и определить такие характеристики опухоли, как форму, текстуру, интенсивность и пространственные отношения, которые не могут быть оценены человеком.

Полученные текстурные признаки подразделяют на семантические – те, которые может оценить непосредственно врач – рентгенолог, и несемантические. Несемантические – количественные признаки, извлекаемые из выделенной зоны интереса путем машинной оценки, их принято подразделять на признаки формы и статистические признаки [39, 97, 99].

Признаки формы отображают геометрические особенности исследуемой области, такие как размер, топографическое расположение, площадь, объем, компактность, сферичность, а также отношения этих характеристик между собой.

Статистические признаки подразделяют на признаки первого порядка, второго порядка и высоких порядков:

– К первому относятся гистограммные признаки уровня серого (признаки плотности), которые демонстрируют статистические свойства пикселей выделенной области изображения, например, максимальное, минимальное, среднее и медианное значения интенсивности в выделенной области, среднеквадратичное отклонение от среднего значения, асимметрия распределения;

– Текстурные признаки – признаки второго порядка, которые отражают корреляцию значений соседних пикселей и однородность выделенной области.

– Признаки высоких порядков описывают статистические особенности изображений, полученных из исходных данных путем применения различных математических операций: преобразование Фурье, вейвлет анализ, анализ различных фильтров [12, 39, 97, 99].

Машинное обучение является классом методов искусственного интеллекта, сутью которого является создание алгоритмов и моделей, которые способны автоматически извлекать признаки из данных, анализировать большие объемы информации, которые затруднительно обработать путем классических статистических методов, решать задачи или предсказывать результаты на их основе и классифицировать.

Главной целью радиомики в сочетании с методами машинного обучения является возможность построения стандартизированных прогностических моделей, основанных на специфических признаках изображения, выявленных при

компьютерном и математическом анализе, которые позволят дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования [1].

Все злокачественные образования, исследования которых включаются в разработку модели должны быть морфологически верифицированы. Морфологические заключения и подтвержденный диагноз злокачественных новообразований позволит считать эти данные основополагающей истиной, необходимой для разработки радиомической модели [86].

Существуют лимитирующие факторы при создании диагностической модели, одним из основных является малая выборка верифицированных узлов в связи с клиническими ограничениями для проведения пункций у пациентов с циррозом печени и возможностью постановки диагноза при наличии классических рентгенологических признаков контрастирования опухолевых узлов. Кроме этого, отсутствие стандартизованных алгоритмов подбора фаз и последовательностей исследования для включения в датасеты и последующей обработки, что обуславливает низкую воспроизводимость полученных результатов и, соответственно, низкие дискриминативные способности моделей [7, 8, 89].

1.5.1 Радиомика ГЦР

Радиомические прогностические модели улучшат возможности ранней диагностики ГЦР [102], поскольку могут позволить на предоперационном этапе неинвазивно проводить дифференциальную диагностику [112], определять гистопатологическую дифференцировку [96], выявлять наличие микрососудистой инвазии [88], исследовать радиогеномику [110], оценивать постоперационный прогноз и вероятность рецидива [16], а также ответ на различные виды терапии, что может оказать существенное влияние на тактику лечения [12, 101].

В последние годы, с развитием технических возможностей, методы искусственного интеллекта становятся все более востребованными и освещаются в публикациях все чаще. В мировом научном сообществе авторы описывают

возможности построения различных диагностических радиомических моделей, показавших свою эффективность, исходя из поставленных задач.

В 2021 году группа исследователей провела систематический обзор исследований, основанных на оценке радиомических признаков для диагностики и прогностики ГЦР, в обзор было включено 54 исследования. Модели, основанные на радиомических признаках, продемонстрировали хорошую дискриминативную способность к дифференциации ГЦР от других солидных образований (с-статистика 0,66–0,95), а также к прогнозированию наличия микрососудистой инвазии (с-статистика 0,76–0,92), раннего рецидива после резекции печени (с-статистика 0,71–0,86) и прогноза после локально-регионарного или системного лечения (с-статистика 0,74–0,81). Созданные модели основывались на признаках, извлеченных в артериальную фазу сканирования, включали анализ асимметрии изображений и перитуморальной области. Лимитирующим фактором служило низкое качество исследований, отсутствие валидации и стандартизации процесса оконтуривания узлов. Авторы резюмировали, что радиомика является перспективным неинвазивным методом для улучшения диагностики и лечения ГЦР, для внедрения в клиническую практику требуется стандартизация протоколов и показателей, обмен алгоритмами и методами анализа между центрами, а также внешняя валидация для получения наилучших результатов [19, 44, 73, 75, 83, 108, 109].

В Китае в клинике Sir Run Run Shaw [40] было проведено наиболее крупномасштабное ретроспективное одноцентровое исследование, включавшее 1210 пациентов с опухолевым поражением печени, которым было выполнено МРТ-исследование с внутривенным контрастированием. В исследование было включено 31608 МРТ-изображений. Авторы ставили перед собой три задачи:

- 1) построение радиомической диагностической модели, подразделяющей выявленные очаги по нозологиям: кисты, гемангиомы, ФНГ, другие доброкачественные образования (цирротические узлы, диспластические узлы, регенераторные узлы, редкие доброкачественные опухоли), ГЦР, метастазы других

опухолей, первичные опухоли печени, не являющиеся ГЦР (ХЦР, аденокарциномы и др);

2) построение радиомической диагностической модели, способной подразделять выявленные очаги на доброкачественные и злокачественные;

3) построение радиомической диагностической модели, способной подразделять выявленные злокачественные очаги на ГЦР, метастазы других опухолей и первичные опухоли печени, не являющиеся ГЦР (ХЦР, аденокарциномы и др).

В датасеты включали как нативные, так и постконтрастные последовательности: в первом случае 3 последовательности: T2, T1 преконтрастная фаза, ДВИ, во втором – 6 последовательностей: T2, T1 преконтрастная фаза, T1 поздняя артериальная фаза, T1 портальная фаза, T1 выделительная фаза и ДВИ, а также некоторые клинические показатели.

Учеными была доказана чувствительность и эффективность данных диагностических моделей: так, площадь под ROC кривой (AUC) варьировала от 0.897 до 0.987 в зависимости от модели. Этим самым они доказали эффективность и возможность использования данных моделей в практике, особенно в неспециализированных учреждениях, а также как быстрый и надежный вспомогательный метод для врачей с небольшим опытом работы.

В настоящее время некоторые диагностические модели позволяют определить степень гистологической дифференцировки опухоли по данным МРТ на этапе планирования лечения. Данная возможность вносит неоценимый вклад в успешность предоперационной диагностики и планирования тактики последующего лечения, так как пациенты с высокодифференцированным ГЦР имеют более высокий риск рецидива, требуют более широких краев резекции и тщательного последующего наблюдения [27, 84, 94, 103].

Shi et al. [54] описали диагностическую модель, созданную на основе 52 случаев верифицированного ГЦР, где путем логистической регрессии выявленных гистограммных индексов была доказана предиктивная эффективность в определении различной степени дифференцировки ГЦР. В данном исследовании

площадь под ROC кривой (AUC) составила 0.917, что доказывает высокий предиктивный потенциал данной диагностической модели.

Geng et al. [96] описывают подобную модель, где была доказана корреляция между радиомическими признаками из SWI – последовательности МРТ и степенью гистологической дифференировки ГЦР на основе 53 случаев [12].

Микрососудистая инвазия является признаком высокой биологической инвазивности опухоли и повышенного риска рецидива. Информация о ее наличии может повлиять на тактику хирургического лечения пациента. Однако чаще всего ее выявляют уже на постоперационном этапе в связи со сложностями в диагностике на предоперационном этапе при различных методах лучевых исследований [81, 91]. Выявление микрососудистой инвазии на этапе планирования лечения пациента может значительно увеличить его эффективность: изменить тактику хирургического лечения путем расширения границ резекции, снизив тем самым риск возникновения рецидива и улучшив прогноз выживаемости [91]. Li et al. [93], Zhang et al. [15] и Song D. et al. [42] на основе созданных радиомических моделей и клинических данных доказали возможность предиктивного определения микрососудистой инвазии на предоперационных МРТ у пациентов с ГЦР.

Генетический профиль опухоли обуславливает ее биологические характеристики, что в значительной степени определяет ответ на проводимое лечение. В связи с клиническими ограничениями для проведения биопсий на фоне цирроза, в настоящее время молекулярно-генетические исследования проводятся после хирургического лечения. Радиогеномика дает возможность определить корреляцию между семантическими и количественными параметрами МР-изображений, геномикой и молекулярными параметрами ГЦР [22, 58, 69]. Segal et al. [38] выявляли связь между радиогеномикой опухоли и ее фенотипом, доказав возможность определения генетического профиля опухоли в 78% случаев. Taouli et al. [71] определили важную связь между такими МР-признаками как инфильтративный паттерн, мозаичное отображение и наличие микрососудистой инвазии с выраженной степенью злокачественности опухоли. Shi et al. [54] определили возможность предопределения экспрессии гена Ki-67 радиомической

моделью на основе гистограммных индексов из IVIM. МР- радиогеномика может иметь большую предиктивную ценность в определении генетических признаков опухолевой ткани для оценки прогноза и подбора наилучшего метода лечения пациентов.

В настоящее время данные модели находятся в закрытом доступе и не внедрены в рутинную практику, поскольку требуют дальнейших этапов тестирования и модифицирования.

Huang X, Long L, Wei J et al в своем исследовании ставили целью описать клинические характеристики и исходы пациентов с ГЦК с двойным фенотипом (DPHCC) и изучить использование радиомики для создания сигнатуры на основе изображений для предоперационной дифференциальной диагностики [98]. В исследование были включены 50 пациентов с послеоперационным гистологическим диагнозом комбинированный ГЦР+ХЦР (группа наблюдения) и 50 пациентов с СК7- и СК19-отрицательной ГЦК (контрольная группа). Всем пациентам была проведена МРТ с гепатотромным МРКС, затем АФ, ВФ, ОФ и ГБФ сканирования были использованы в датасетах для извлечения радиомических признаков. Интересующие объемы охватывали всю опухоль. Далее были использованы 4 метода машинного обучения – multi-layer perceptron (MLP), support vector machines (SVM), logistic regression (LR) and K-nearest neighbor (KNN) для отличия бифенотипа от СК7- и СК19-негативных ГЦР. Кроме этого, ученые проводили оценку 1-летней выживаемости без болезни (DFS) и общей выживаемости (OS) в группах наблюдения и контроля. Было получено, что наилучшие возможности предоперационной диагностики бифенотипа опухоли будут получены в результате сочетания различных этапов и классификаторов [98]. Чувствительность, специфичность и точность модели logistic regression в ВФ исследования составили (0,740, 0,780, 0,766), в ОФ исследования – (0,893, 0,700, 0,798), ГБФ- (0,800, 0,720, 0,756) и модели multi-layer perceptron в ВФ – (0,880, 0,720, 0,798) имели лучшие показатели. Показатели 1-летней выживаемости без болезни и общей выживаемости пациентов в группе наблюдения составили 69% и 78%, соответственно. Показатели 1-годовой выживаемости без болезни и общей

выживаемости пациентов контрольной группы составили 83% и 85%, соответственно. Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера не выявил статистической разницы в группах выживаемости без болезни и общей выживаемости ($P = 0,231$ и $0,326$), но они были численно ниже у пациентов с ДРНСС [98].

Liu et al провели ML-анализ радиомических признаков МРТ для дифференциации комбинированной гепатоцеллюлярной холангиокарциномы (сНСС-СС) от ГЦР и холангиокарциномы. В исследование было включено 85 пациентов с 86 гистологически подтвержденными раками печени: 24 бифенотипа, 24 ХЦР и 38 ГЦР. Им были проведены МРТ и КТ исследования, после сегментации опухоли и последующей обработки было получено 1419 радиомических признаков, далее из них отобраны 20 главных. Исследователи использовали классификатор на основе метода опорных векторных машин для создания радиомической модели, эффективность ее составила AUC 0,77 [28].

Отдельной сложностью является дифференциальная диагностика ГЦР от диспластических и регенераторных узлов на фоне цирроза печени. Для улучшения уровня диагностики китайскими учеными была создана радиомическая модель на основе метода опорных векторных машин, которая позволяло дифференцировать предопухолевые узлы от опухолевых узлов ГЦР малых размеров (до 2см). В исследование были включены нативные МРТ – исследования 114 гистологически верифицированных узлов, которые в дальнейшем были сегментированы в T1- WI и T2- FS последовательностях. Полученные на следующем этапе радиомической признаки были проанализированы, и отобраны оптимальные из них с помощью оператора наименьшего абсолютного уменьшения и выбора (LASSO). Также, все узловые образования оценивал опытный рентгенолог для дальнейшей сравнительной оценки показателей рентгенолога и радиомической модели с помощью ROC- кривой.

В результате из каждой последовательности была извлечена 1 223 радиомических признака и для построения радиомических моделей были выбраны оптимальные признаки из T1, FS-T2 и T1+FS-T2. Радиомическая модель,

основанная на T1+FS-T2, показала наилучшую эффективность среди трех моделей: площадь под ROC-кривыми (AUC) составила 0,95 (95 % доверительный интервал [ДИ], 0,875-0,986) и 0,942 (95 % ДИ, 0,775-0,985), точность 86 % и 88,5 %, чувствительность 94,12 % и 100 % и специфичность 85,48 % и 85,19 %, соответственно. Радиомическая модель на T2- FS показала лучше результаты на одной последовательности, чем модель на основе T1. Диагностическая эффективность радиомической модели была значительно выше, чем у радиолога (AUC = 0,518, $p < 0,05$) [100].

Большой вклад в развитие дифференциальной диагностики ГЦР с атипичным характером контрастирования и ФНГ внесли Н Y Мао et al. В исследование вышли МРТ- исследования с контрастированием гепатотропным МРКС 88 пациентов, у 61 из которых были выявлены и в последующем верифицированы узлы ГЦР, у 27 – выявлены и верифицированы ФНГ, все образования визуализировались изо- или гиперинтенсивность в гепатобилиарной фазе [111]. Включенные в исследование пациенты были разделены на обучающую (43 случая ГЦК, 19 случаев ФНГ) и валидационную когорты (18 случаев ГЦР, 8 случаев ФНГ) в соотношении 7:3 с использованием метода случайного выбора. Текстурные признаки, полученные в АФ, ВФ и ГБФ исследования, использовали в независимой трехфазной модели, комбинированной трехфазной модели и комбинированной клинико-радиомической модели. В валидационной когорте комбинированная клинико-радиомическая модель имела высокий показатель AUC (AUC=0,938, 95%CI: 0,828-1,000) [111].

Мировые исследования подтверждают, что радиомика является новейшим методом, объединяющим количественные признаки изображений, клинические данные и генетический профиль опухоли. В будущем радиомика позволит улучшить как диагностику, так и дифференциальную диагностику ГЦР путем определения таких важнейших параметров, как гистологическая стадия, наличие микрососудистой инвазии, экспрессия генов и другие, что напрямую влияет на прогноз лечения ГЦР. Также, важно отметить, что радиомика позволит улучшить персонализированный подход к каждому пациенту и облегчит выбор тактики

хирургического и лекарственного лечения еще на диагностическом этапе. С началом широкого применения таргетной и иммунологической терапии необходимость достоверных радиологических маркеров для оценки терапевтического очага и его ответа на лечение сильно возросла. Радиомика позволит эффективно оценивать данные параметры, что существенно упростит работу как клинициста, так и рентгенолога.

С развитием технического прогресса радиомика стала быстроразвивающимся направлением в радиологии, однако, в настоящее время существует ряд сложностей и ограничений в непосредственном внедрении диагностических радиомических моделей в рутинную практику. Отсутствие стандартизированных протоколов исследований, ограничения для морфологической верификации, недостаточное количество исследований для создания релевантных датасетов и отсутствие валидации затрудняют создание и внедрение данных моделей в рутинную работу рентгенологов, но, несмотря на все трудности, диагностические радиомические модели смогут стать неоценимым подспорьем для диагностики и выбора тактики лечения пациентов с ГЦР [12].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

В наше ретроспективное исследование были включены пациенты с подозрением на опухолевое поражение печени на фоне цирроза, проходившие обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2019 г по 2023 гг. Всем пациентам были выполнены МРТ-исследования на магнитно-резонансном томографе MAGNETOM Aera 1,5T (Siemens, Германия) и Magnetom Espree 1,5T (Siemens, Германия) с использованием стандартных протоколов исследования печени с внутривенным контрастированием гепатоспецифическим контрастным препаратом гадоксетовой кислоты (примовист) [8, 52].

После подробного изучения медицинской документации, данных магнитно-резонансной томографии и патоморфологических заключений в исследование было включено 72 пациента с 91 узловым образованием, из них у 21 пациента было отобрано 32 верифицированных узла ГЦР, у 10 пациентов – 10 верифицированных узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, у 12 пациентов – 20 регенераторных узлов, у 29 пациентов – 29 диспластических узлов, 8 из которых были морфологически верифицированы (рисунок 2.1) [8].

Критериями *включения* в исследование служило:

- наличие опухолевого узла ГЦР, стадированного по шкале BCLC 0 и A с данными морфологической верификации;
- наличие регенераторных узлов с типичными рентгенологическими признаками в условии отсутствия роста и изменения структуры в течение 6 мес;
- наличие диспластических узлов с типичными рентгенологическими признаками в условии отсутствия роста и изменения структуры в течение 6 мес и оценкой путем проведения рентгенологического консилиума из 3 врачей – рентгенологов или морфологическая верификация;
- размеры узлового образования менее 5см;

– наличие МРТ исследования оптимального качества с внутривенным контрастированием гепатотропным МРКС, выполненного до любого вида лечения.

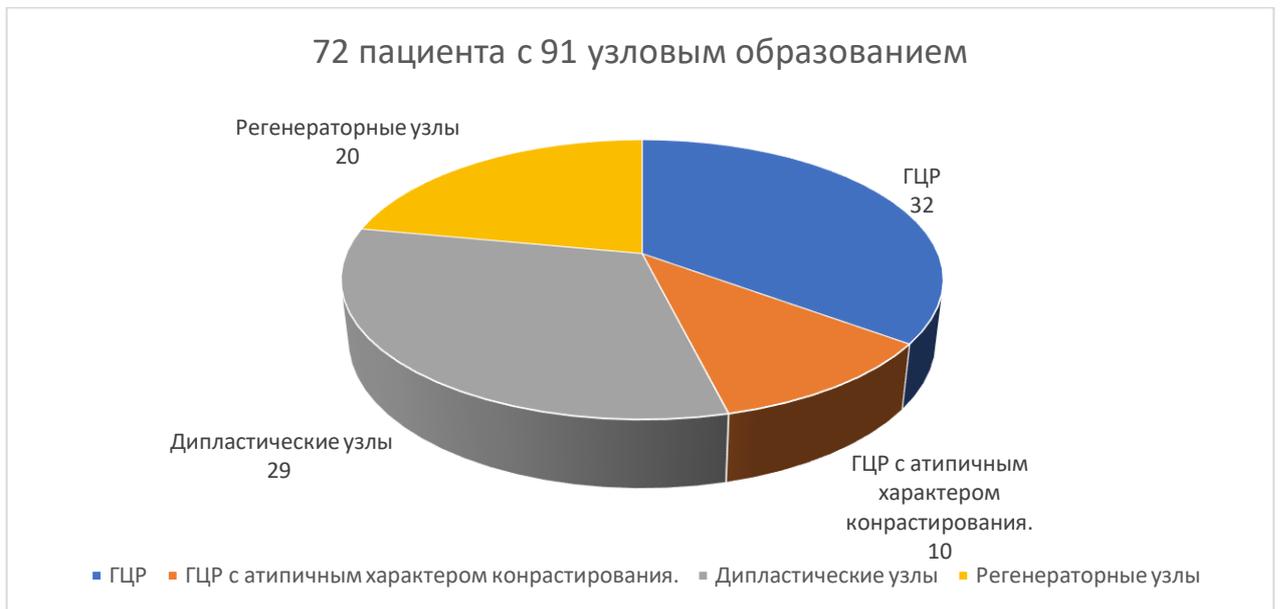


Рисунок 2.1 – Общая характеристика пациентов в исследовании

Критериями *исключения* из исследования служило:

- отсутствие морфологической верификации опухолевых образований;
- проведенное хирургическое или лекарственное лечение до выполнения МРТ – исследования;
- МРТ – исследование без внутривенного контрастирования;
- МРТ – исследование субоптимального качества с наличием артефактов, затрудняющих интерпретацию исследования;
- размеры узлового образования более 5 см;
- возникновение ошибки при сегментации отдельных серий МР-исследований.

2.2 Методика проведения МРТ-исследования

Все МРТ-исследования печени были выполнены с внутривенным контрастированием гепатотропным контрастным препаратом с использованием стандартных протоколов исследования (рисунок 2.2).

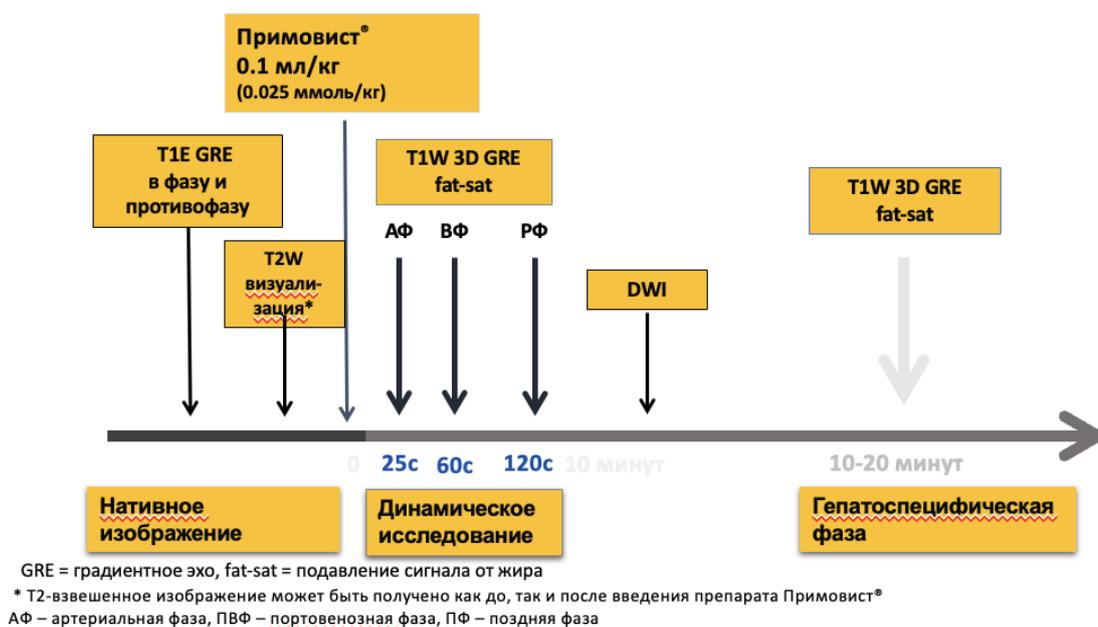


Рисунок 2.2 – Протокол проведения МРТ-исследования с гепатотропным контрастным препаратом

После установки локализера в трех проекциях (T2), в аксиальных проекциях выполнялись исследования в режимах T1 vibe dixon, T1 vibe dixon in phase и T1 vibe dixon out-of-phase, далее от руки вводился препарат гадокетовой кислоты, содержащий 10 мл гадокетовой кислоты (в виде динатриевой соли), из расчета 0,1 мл/кг, и в режиме T1 vibe dixon начиналось сканирование в артериальную фазу. На 60-й с сканирования выполнялась портальная фаза, на 180-й с – переходная. Далее в 3 проекциях выполнялись T2 haste протоколы, ДВИ при b-факторе 400 и 800 с/мм². Для достижения ГБФ, исследования выполнялись спустя 10 мин от введения контрастного препарата в T1 vibe dixon в аксиальной и корональной проекциях и спустя 20 минут в аксиальной проекции) [8]. Общее время сканирования составляло до 40 минут.

С помощью текстурного анализа было проанализированы T1- ВИ, T2- ВИ, T1 ГСФ20мин, ДВИ б-фактор 50 последовательности в 91 узловом образовании, суммарно 364 последовательности.

2.3 Дизайн исследования

На первом этапе исследования происходил отбор анонимизированных МРТ-исследований, их оценка врачом-рентгенологом, сохранение данных исследования в формате DICOM.

На втором этапе определялась зона интереса (ROI- region-of-interest), с последующей сегментацией образований в программе 3DSlicer двумя рентгенологами с опытом работы 5 лет и 10 лет.

На третьем этапе был произведен текстурный анализ выделенных зон интереса с помощью модуля “Radiomics” в программе 3DSlicer [14], основанной на открытом коде pyradiomics [33].

На четвертом этапе была выполнена предобработка данных, построены прогностические модели машинного обучения, определены метрики качества моделей.

На пятом этапе было произведено обучение алгоритмов с настройками гиперпараметров модели по умолчанию, подбор наиболее значимых показателей и их количества, запуск моделей обучения в различных конфигурациях экспериментов с целью определения оптимального способа разметки, выбора фаз исследования для улучшения прогностической точности моделей, далее – оценка полученных данных.

2.3.1 Подготовительный этап

На первом этапе происходил отбор МРТ исследований оптимального качества, обезличивание, DICOM-данные МРТ-изображений были выгружены на

внешний жесткий диск и далее загружены в программу 3D Slicer для дальнейшей обработки (рисунок 2.3).

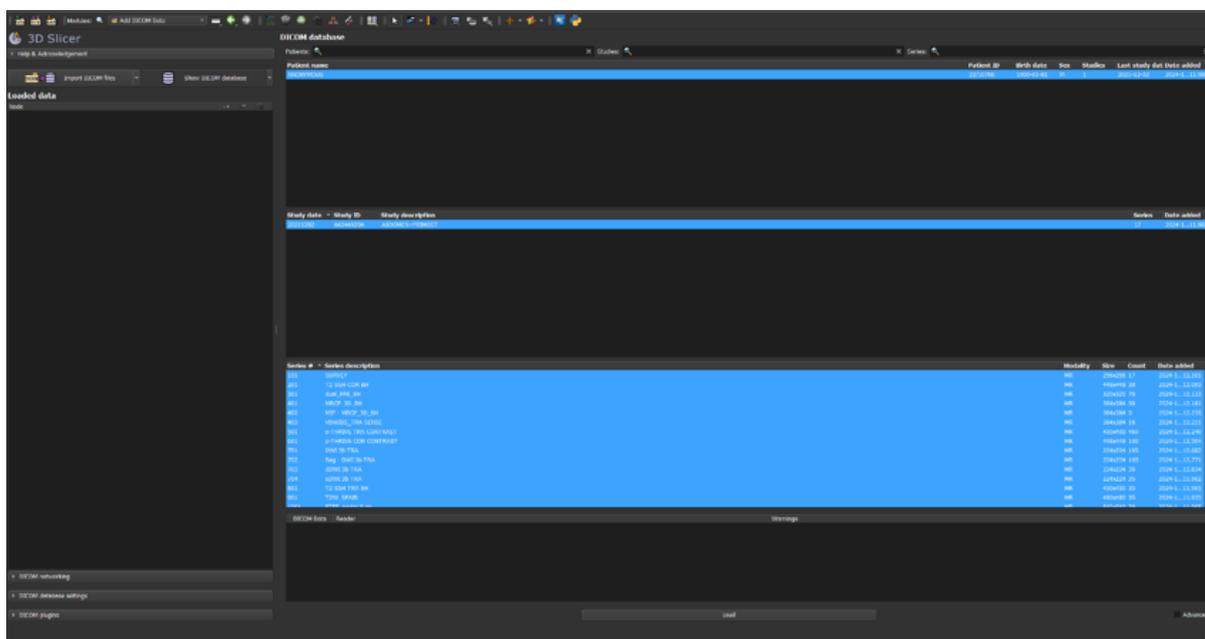


Рисунок 2.3 – Анонимизация пациента и загрузка исследования в базу данных программы 3D Slicer

2.3.2 Сегментация образований

На втором этапе была определена зона интереса (ROI- region-of-interest), произведена сегментация отобранных МР-исследований с помощью программного обеспечения (ПО) 3D Slicer [14] 4 последовательностей исследования: T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ВИ ГСФ 20 мин, ДВИ б-фактор 50 (Рисунок 2.4).

Существуют различные методы сегментации зоны интереса: ручной, автоматический и полуавтоматический [25].

Ручной метод является наиболее частым, однако при нем вариабельность разметки максимальная, поскольку зависит от индивидуального подхода каждого специалиста. Точность данного метода увеличивает сегментация одной области интереса разными специалистами или многократная разметка одной зоны интереса одним специалистом, что значительно увеличивает воспроизводимость, но, в свою очередь, является время- и трудозатратным.

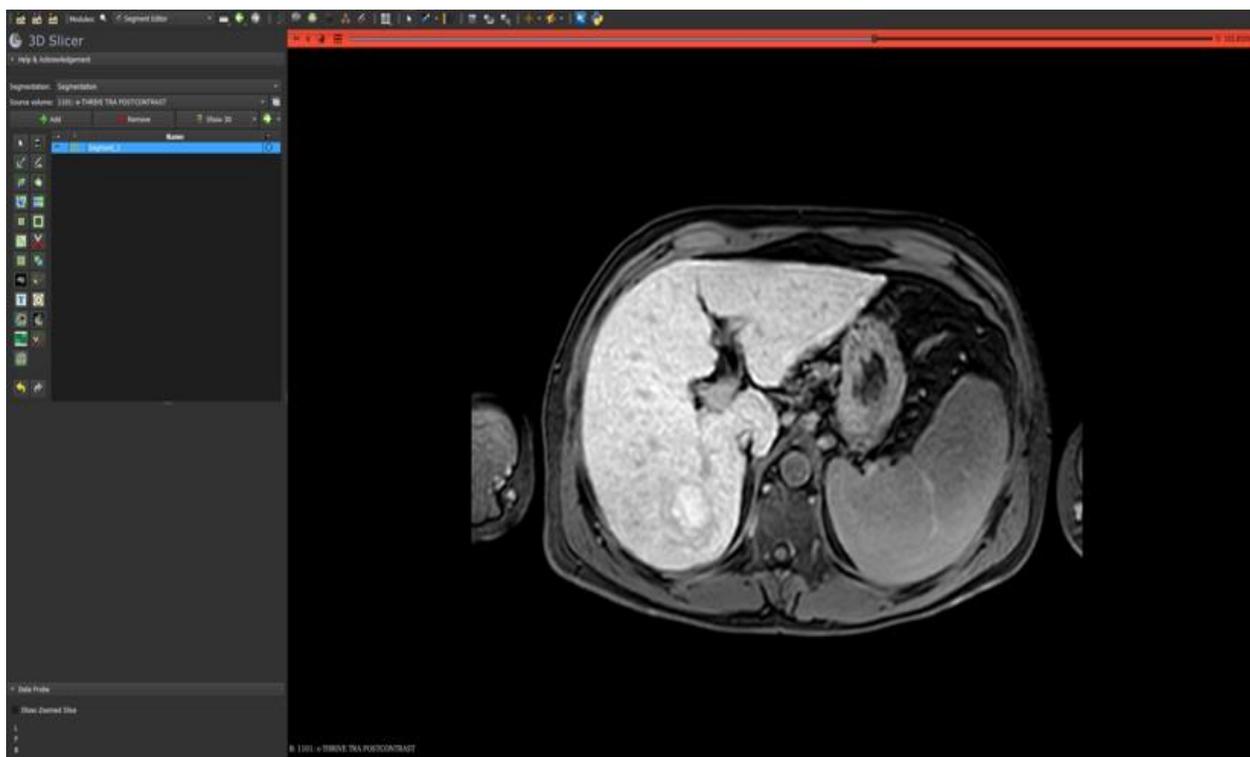


Рисунок 2.4 – Поиск узлового образования и определение зоны интереса (ROI) в выбранных последовательностях в ПО 3D Slicer

Автоматический метод основывается на автоматической компьютерной разметке, включающей алгоритмы сегментирования, основанные на пороговых градациях интенсивности вокселей, изменениях размера очаговых образований или определении края образования. Каждый из данных методов показал эффективность для разметки очагов с четкими контурами [82].

Полуавтоматический метод включает в себя автоматическую разметку зоны интереса компьютером и последующую ручную коррекцию специалистом [60].

Создание базы данных с релевантными изображениями и корректная разметка данных путем выделения зоны интереса являются ключевым факторами для разработки успешной радиомической модели, в которой будут определены и рассчитаны признаки, характеризующие опухолевую ткань в зоне интереса.

Сегментация была произведена врачами-рентгенологами со стажем работы 5 и 10 лет и опытом разметки анатомических структур в специализированных ПО ручным методом. Каждое образование было размечено двумя способами:

1. 3D разметка – выделение наибольшей зоны интереса (все пиксели, отнесенные разметчиками к патологической структуре) на каждом аксиальном срезе последовательно или аналогичная методология с применением более продвинутых инструментов разметки (функции “Fill between Slice”, “Sphere Brush” и другие), предоставляющая возможность получить результат идентичный разметке при применении ранее описанной технологии (рисунок 2.5).

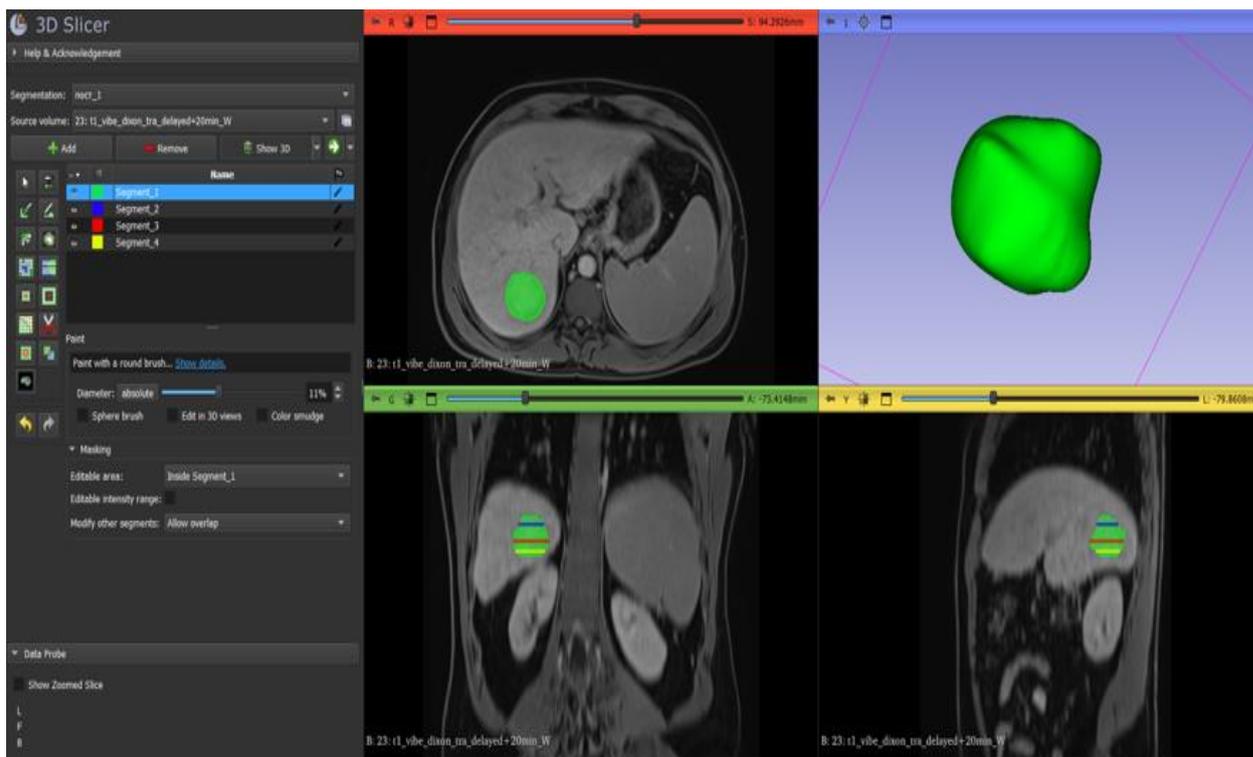


Рисунок 2.5 – Разметка узла в 3D в ПО 3D Slicer

2. 2D разметка – выделение наибольшей зоны интереса на аксиальном срезе, соответствующем наибольшей площади образования. Данная разметка была получена в результате мануального субъективного подбора подходящего среза врачами-рентгенологами и применением инструмента “Brush” в формате 2D, внутри ранее отмеченной 3D разметки (рисунок 2.6).

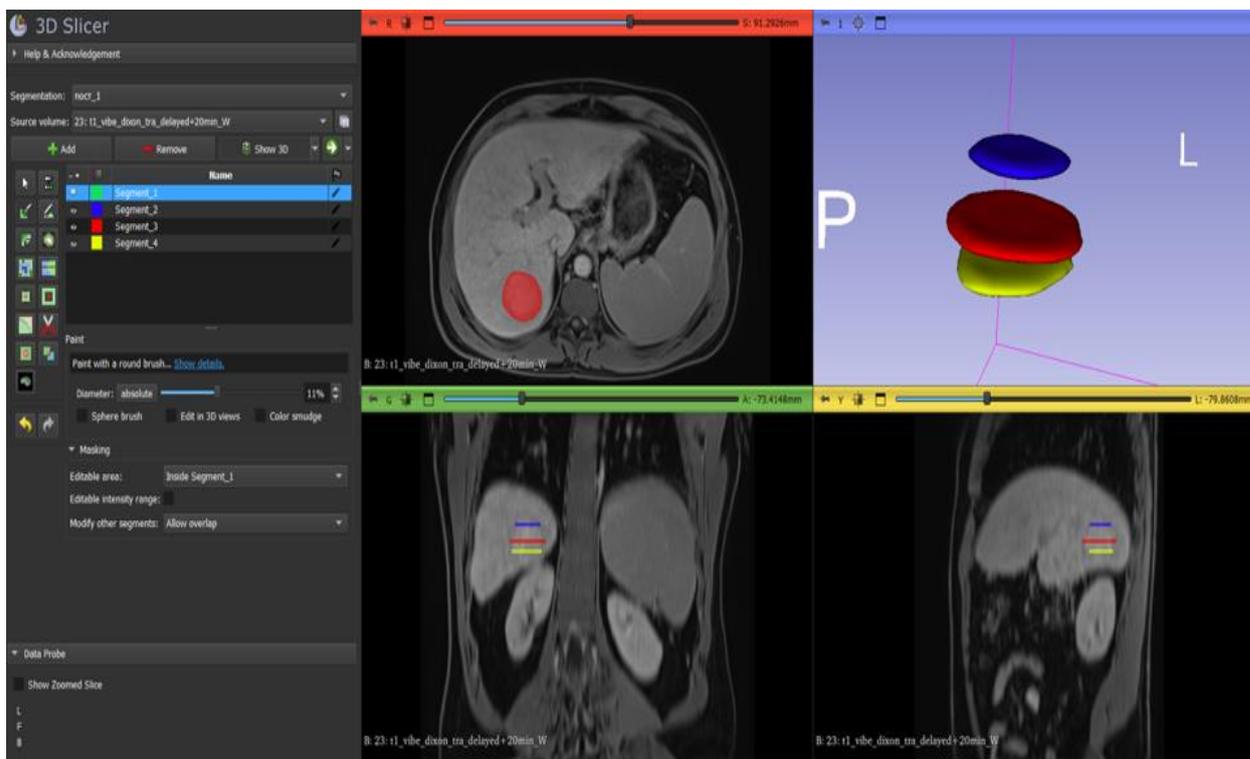


Рисунок 2.6 – Разметка узла в 2D в ПО 3D Slicer

При выделении зон интереса был использован субъективный подбор параметров значений интенсивности функцией “Threshold” для более точной разметки образования, так как МР-исследование не обладает фиксированными единицами измерения интенсивности. По этим же причинам, в условиях наличия исследований, проведенных на разной аппаратуре, не было произведено исследование с применением ре-сегментации (установки порогов на этапе подсчета текстурных показателей). Для уточнения границ сегментации был использован инструмент “Erase”, а также различные инструменты морфологических операций доступных в ПО 3D Slicer (closing, opening и другие).

Каждое образование было отмечено отдельной маской сегментации и сохранено в соответствии с идентификационным номером пациента. Маски сегментации были сохранены в формате “*.seg.nrrd” в папку с МР-исследованием в формате “*.dcm”.

2.3.3 Текстуальный анализ

Для проведения текстурного анализа был использован модуль “Radiomics” в ПО 3D Slicer. Работа данного модуля реализуется на основе открытого кода Pyradiomics [33].

Параметры извлечения текстурных показателей были подобраны в соответствии с IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative) [114], с учетом корректировок, описанных в официальной документации Pyradiomics [8].

С учетом этих рекомендаций был создан файл “MR_2,2,2_hcc.yaml”, позволяющий получать стандартизованные показатели. Файл приведен в разделе приложения и может быть рекомендован для проведения аналогичных исследований в области текстурного анализа МР-исследований. Ограничения и возможности применения параметров, реализуемых в рамках исполнения данного файла, описаны в качестве однострочных комментариев после знаков “#”.

Для текстурного анализа были использованы как оригинальные изображения, так и обработанные различными фильтрами: wavelet и LoG-фильтры. Применение различных фильтров представляет собой численное преобразование значений пикселей или вокселей с целью получить дополнительные текстурные признаки более высокого порядка. Фильтр Лапласа Гаусса (LoG) позволяет снизить шум на изображениях и подчеркнуть участки с резким изменением интенсивности. Вейвлет-фильтры (wavelet) преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотные или низкочастотные компоненты изображений [2, 12, 90].

При подборе показателя “sigma” фильтра LoG были учтены параметры ресемплинга для достижения изотропности вокселя. Размер вокселя после ресемплинга методом “sitkBSpline” составил 2x2x2 мм. Учитывая разную толщину срезов различных фаз сканирования при исследованиях на разных томографах, размер вокселя был выбран с целью сохранить баланс между “грубостью” изображения при даунсемплинге, которое может повысить стабильность извлечения показателей, и эффектом потери диагностической информации при

увеличении пространства вокселя. Так как в исследование не были включены изображения ADC-карт, которые обладают стандартизованными единицами измерения, на всех фазах была использована нормализация интенсивности МР-сигнала (функцией – `normalizeScale`, фиксированной на уровне: 100). Параметр дискретизации составил: `binWidth: 5`.

Были использованы следующие семейства показателей: `shape`, `first order`, `GLCM` (gray level co-occurrence matrix), `GLRLM` (gray level run length matrix), `GLZLM` (gray level zone length matrix), `NGLDM` (neighborhood gray level difference matrix). Наименование показателей производилось в соответствии с требованиями IBSI.

Полученные результаты текстурного анализа были сохранены в формате “*.csv” и были распределены по группам патологий для проведения этапа машинного обучения.

2.3.4 Разработка прогностических моделей

Для разработки моделей машинного обучения были произведены следующие этапы:

А) Предобработка данных:

Предобработка данных производилась с помощью разработки алгоритмов на языке программирования Python.

На первом этапе работы кода данные текстурного анализа разных фаз одного образования конкатенировались построчно.

На втором этапе – каждому образованию присваивался свой класс:

0 – атипичная форма ГЦР

1 – диспластический узел

2 – ранний ГЦР

3 – регенераторный узел

Третьим этапом предобработки была создана сводная таблица для всех полученных текстурных показателей с информацией о принадлежности к

определенному классу. Для осуществления данного этапа была использована библиотека Pandas. Подобный алгоритм запускался дважды: отдельно для показателей, извлеченных с помощью 2D и 3D – сегментаций. Пропуски, возникшие в результате ошибок при извлечении текстурных показателей, были заменены средним значением. Пропуски были отмечены у трех пациентов при подсчете показателей на 2D-сегментации. Один пациент был исключен из группы 3D-сегментаций из-за технической ошибки при проведении текстурного анализа [1].

Б) Отбор текстурных показателей

Для построения моделей бинарной классификации оптимальное количество отобранных показателей определялось путем сравнения результатов модели машинного обучения Random Forest. (ROC AUC) [26]. В качестве методик отбора текстурных показателей был выбран метод “SelectKBest”, основанный на подборе наиболее высокого параметра k . Следующим этапом отбора показателей являлось удаление признаков, имеющих высокую корреляцию между собой (более 0.9). Таким образом, параметрами метода SelectKBest с наивысшим результатом оказалось значение $k=100$.

Отобранные показатели были проанализированы 6 моделями машинного обучения [1].

В) Построение моделей машинного обучения

Были построены 6 наиболее часто применяемых в мировой литературе моделей машинного обучения, демонстрирующих наиболее высокие результаты: Random Forest Classifier, Decision Tree Classifier, Logistic Regression, Gradient Boosting Classifier, Support Vector Machine, K Neighbors Classifier [1, 24, 26, 34, 36, 37, 77, 78].

Для построения моделей была использована библиотека scikit-learn. Для проведения эксперимента были использованы параметры моделей по умолчанию. Для визуализации и подсчета метрик были использованы библиотеки Matplotlib, scipy, seaborn.

Для оценки работы моделей была использована кросс-валидация с разделением обучающей и валидационной выборки 80/20 для бинарных моделей. Также была произведена оценка моделей без кросс-валидации с применением разделения выборки 80/20 с использованием функции “stratify”, чтобы сохранить пропорции распределения классов из общей выборки [1].

Г) Проведение экспериментов на моделях машинного обучения

При проведении экспериментов нами оценивались основные метрики качества моделей классификации: precision, recall, f1, accuracy, roc_auc, pr_auc, чувствительность, эффективность, в дальнейшем полученные параметры отражались в соответствующих графиках [1].

Для оценки моделей в случае отсутствия кросс-валидации дополнительно были использованы метрики для обучающей выборки.

Для сравнения 2D и 3D сегментации была использована оценка работы модели многоклассовой классификации Random Forest с вышеописанными настройками модели. Основные метрики модели на 2D и 3D – сегментации были сравнены с помощью t-критерия Стьюдента для парных выборок, а также One-way analysis ANOVA. Затем были оценены наиболее значимые показатели с помощью функции “importance”. Представлена визуальная оценка распределения важности признаков.

Для сравнения возможностей модели в зависимости от различных последовательностей и фаз исследования, а также их количества на первом этапе было произведено обучение моделей машинного обучения для многоклассовой классификации по-отдельности T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ВИ ГСФ 20 мин, ДВИ б-фактор 50, были присвоены аббревиатуры T1, T2, ПОСТ (ГСФ), ДВИ. Каждая серия была обработана алгоритмами машинного обучения, метрики были сравнены между собой, представлены в качестве графиков, а также проанализированы метрики IDI (integrated discrimination index), NRI (net reclassification index). Также были отобраны лучшие 20-25 показателей по важности для многоклассовой классификации. Проанализировано их распределение по фазам и различным типам

фильтров. Следующим этапом проанализированы IDI, NRI при последовательном добавлении групп показателей в последовательности уменьшения их значимости.

Аналогичный алгоритм был проведен для исследования значимости признаков в зависимости от типов фильтрации, для второго этапа эксперимента каждому типу фильтрации (классу) был присвоен сценарий (scenario):

1- wavelet

2- original (без обработки)

3 – LoG

Для построения моделей дифференциальной диагностики ранних форм ГЦР, атипичных форм ГЦР, диспластических и регенераторных узлов у пациентов с циррозом печени по принципу “каждый с каждым” были использованы модели бинарной классификации, их оценка произведена в соответствии с вышеупомянутыми метриками.

2.3.5 Статистический анализ

Для сравнения показателей 2D и 3D сегментации была использована оценка работы модели многоклассовой классификации Random Forest с вышеописанными настройками модели. Основные метрики модели на 2D и 3D сегментации были сравнены с помощью t-критерия Стьюдента для парных выборок, а также однофакторный дисперсионный анализ One-way analysis ANOVA с доверительным интервалом $p=0.05$.

Методология применения Т-теста для парных выборок:

Целью являлось выявить статистически значимую разницу в метриках между моделями 2D и 3D сегментации.

Для реализации этого для каждой метрики модели была рассчитана разница между значениями для 2D и 3D сегментации по каждой паре наблюдений. Затем была вычислена t-статистика и проверена нулевая гипотеза о том, что средняя разница равна нулю. При уровне значимости $p=0.05$, если p-значение меньше 0.05,

нулевая гипотеза отвергается, что указывает на статистически значимую разницу между показателями 2D и 3D сегментациями.

Методология применения однофакторного дисперсионного анализа ANOVA:

Целью являлось выявить статистически значимую разницу в метриках между моделями 2D и 3D сегментации.

Для реализации этого метрики были группированы по типам сегментации (2D и 3D), для каждой метрики был проведен ANOVA-тест для определения наличия значимой разницы в средних значениях между этими группами. При уровне значимости $p=0.05$, если p -значение меньше 0.05 , это указывает на наличие значимой разницы в метриках между 2D и 3D сегментацией. Затем были оценены наиболее значимые показатели с помощью функции “importance”. Представлена визуальная оценка распределения важности признаков. На рисунке 2.7 представлен резюмирующий последовательный алгоритм всех основных этапов текстурного анализа, который был проведен в нашем исследовании.

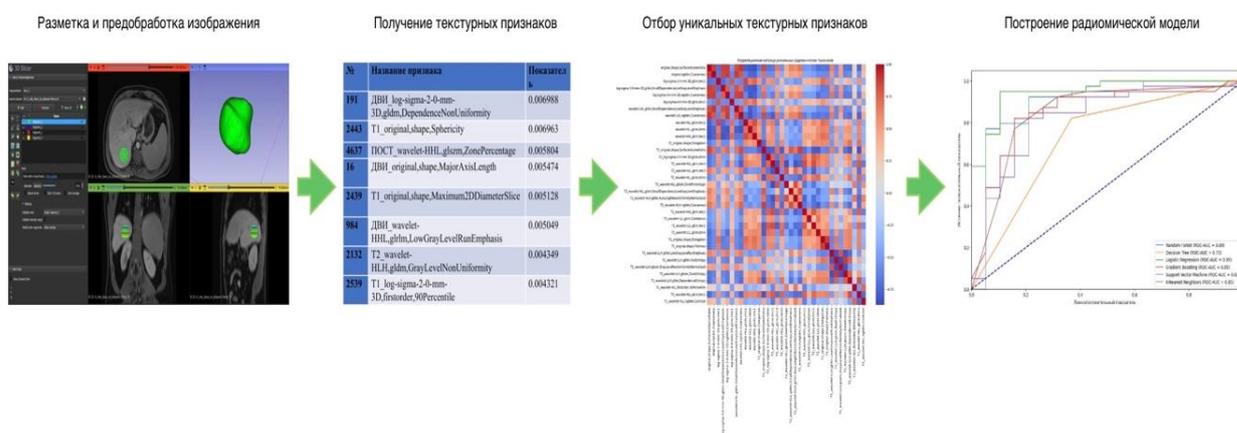


Рисунок 2.7 – Этапы выполнения текстурного анализа

ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОМИЧЕСКОГО МЕТОДА В МРТ- ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Текстуальный анализ и оценка полученных текстурных признаков МР- изображений узлов раннего ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени

В рамках проведенного исследования была оценена возможность текстурного анализа МР-изображений с динамическим контрастным усилением для дифференциации гепатоцеллюлярного рака от диспластических и регенераторных узлов, а также узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени.

Для исследования были отобраны МР- последовательности и фазы контрастирования: ДВИ б-фактор 50, T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ВИ ГСФ 20 мин, которые в дальнейшем имели обозначения: ДВИ, T1, T2, ПОСТ.

После разметки в 2D и 3D были подсчитаны текстурные показатели в соответствии со стандартами и рекомендациями IBSI, а также документацией Slicer 3D.

При проведении текстурного анализа были применены методы фильтрации LoG и Wavelet, что позволило получить 1234 показателя на каждую фазу МР-исследования в каждом узловом образовании. Фрагмент списка показателей представлен далее.

Наиболее значимыми для модели, основанной на 3D сегментации и предназначенной для мультиклассовой классификации, были следующие текстурные признаки, представленные в приложении А.

Наиболее значимыми для модели, основанной на 2D сегментации и предназначенной для мультиклассовой классификации, были следующие текстурные признаки, представленные в приложении А.

Для каждой последовательности и фазы контрастирования был получен текстурный признак, обладающий наибольшей значимостью, при 3D сегментации:

- показатель **DWI_log-sigma-5-0-mm-3D,glcm,Imc1**, извлеченный из последовательности ДВИ, демонстрирует наибольшую значимость, с показателем 0,05014, что указывает на его способность выявлять различия между типами узлов печени.

Данный показатель количественно оценивает неоднородность текстуры опухоли на диффузионно-взвешенных МРТ-исследованиях и является мерой сложности структуры, используя метод фильтрации Лапласа Гаусса с высокой сигмой ($\sigma=5$ мм) и статистику взаимосвязи пикселей (IMC1 из GLCM), для него характерны изменения в спектре грубых крупных структур патологической ткани, что помогает в дифференциальной диагностике и прогнозировании поведения новообразования.

- текстурный признак **T2_diagnostics,Mask-original,VoxelNum** с показателем значимости 0.004728 характеризует объем маски сегментации (выделенная область интереса (ROI)), полученный при извлечении текстурных признаков на T2-ВИ, он количественно оценивает объем опухоли (в вокселях) и может использоваться для нормализации других радиомических признаков, оценки размера новообразования и контроля качества сегментации;

- еще одним важным текстурным признаком, полученным из T1-ВИ, является **T1_original,gldm,LowGrayLevelEmphasis** с показателем 0.004683. Данный радиомический признак отражает распределение низких значений уровня серого в текстуре опухоли, что помогает анализировать ее гетерогенность и потенциальную злокачественность. Его высокое значение указывает на большую концентрацию низких значений уровня серого (гипоинтенсивных зон) в изображении, косвенно указывая на злокачественность опухоли;

- текстурный признак **Small Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE)**, полученный из изображения гепатоспецифической фазы с постобработкой фильтром wavelet-ННН, матрицы gldm, является радиомическим признаком, оценивающим концентрацию ярких пикселей с короткими

дистанциями взаимосвязи в текстуре опухоли, что позволяет количественно характеризовать зоны высокой клеточной плотности и васкуляризации в новообразованиях, его показатель составил 0.004414.

При 2D сегментации так же были получены радиомические признаки с наибольшей значимостью:

– **ДВИ_log-sigma-2-0-mm-3D,gldm,DependenceNonUniformity** с показателем 0.006988 извлеченный из последовательности ДВИ, количественно оценивает неоднородность распределения текстурных зависимостей в опухоли на диффузионно-взвешенных МРТ-снимках, обработанных фильтром Лапласа Гаусса ($\sigma=2$ мм), что позволяет выявлять участки с разной клеточной плотностью и патологическими изменениями.

Он отражает сложность структуры при обработке фильтром с низкой сигмой, данные изменения характерны в спектре мелкомасштабных структур патологической ткани, такие как кисты малого размера или зоны минимального некроза;

– **T1_original,shape,Sphericity** с метрикой 0.006963, извлеченный из T1-ВИ отражает признак сферичности – количественный показатель формы опухоли на T1-ВИ, рассчитываемый через отношение площади поверхности сферы (с эквивалентным объемом новообразования) к реальной площади поверхности опухоли, где значения, близкие к 1, указывают на сферическую форму (характерную для доброкачественных образований), а отклонения от 1 отражают степень инфильтративного роста и злокачественности;

– радиомический признак **ПОСТ_wavelet-ННL,glzsm,ZonePercentage** с метрикой значимости 0.005804, полученный из изображения гепатоспецифической фазы с постобработкой фильтром wavelet-ННН – показатель, отражающий процент однородных по интенсивности зон в опухоли на вейвлет-обработанных постконтрастных сериях МРТ-исследования. Его высокие значения указывают на преобладание однородных участков (например, некроз или фиброз), а низкие – на текстурную неоднородность (агрессивный рост);

– **T2_wavelet-HLH,gldm,GrayLevelNonUniformity**, извлеченный из T2 – ВИ, с постобработкой фильтром wavelet-ННН, матрицей gldm, отражает неравномерность распределения интенсивностей пикселей и низкочастотное распределение зон серого в опухоли на T2-ВИ изображении, его показатель составил 0.004349. Его высокие значения указывают на выраженную гетерогенность (например, злокачественные опухоли), а низкие — на однородность тканей (доброкачественные образования).

Таким образом, текстурный анализ представляет собой эффективный инструмент для повышения точности диагностики и дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака от диспластических и регенераторных узлов, что открывает перспективы для улучшения тактики лечения пациентов с циррозом печени на ранней стадии заболевания.

3.2 Оценка результатов применения 2D и 3D сегментации области интереса для последующего текстурного анализа МР-изображений узлов раннего ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени

В рамках реализации данной задачи нами были проанализированы и сравнены текстурные характеристики, полученные с помощью 2D и 3D сегментации для узлов ГЦР, диспластических и регенераторных узлов, а также узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, представленные в таблицах 3.1.1 и 3.1.2.

Показатели важности в обеих группах сравнивали при One-Way Analysis ANOVA тесте, который выявил значимые различия в группах при их сравнении ($p=0.02$), при этом значимость признаков в группе 2D сегментации оказалась выше, что отражается в рисунках 3.1 и 3.2.

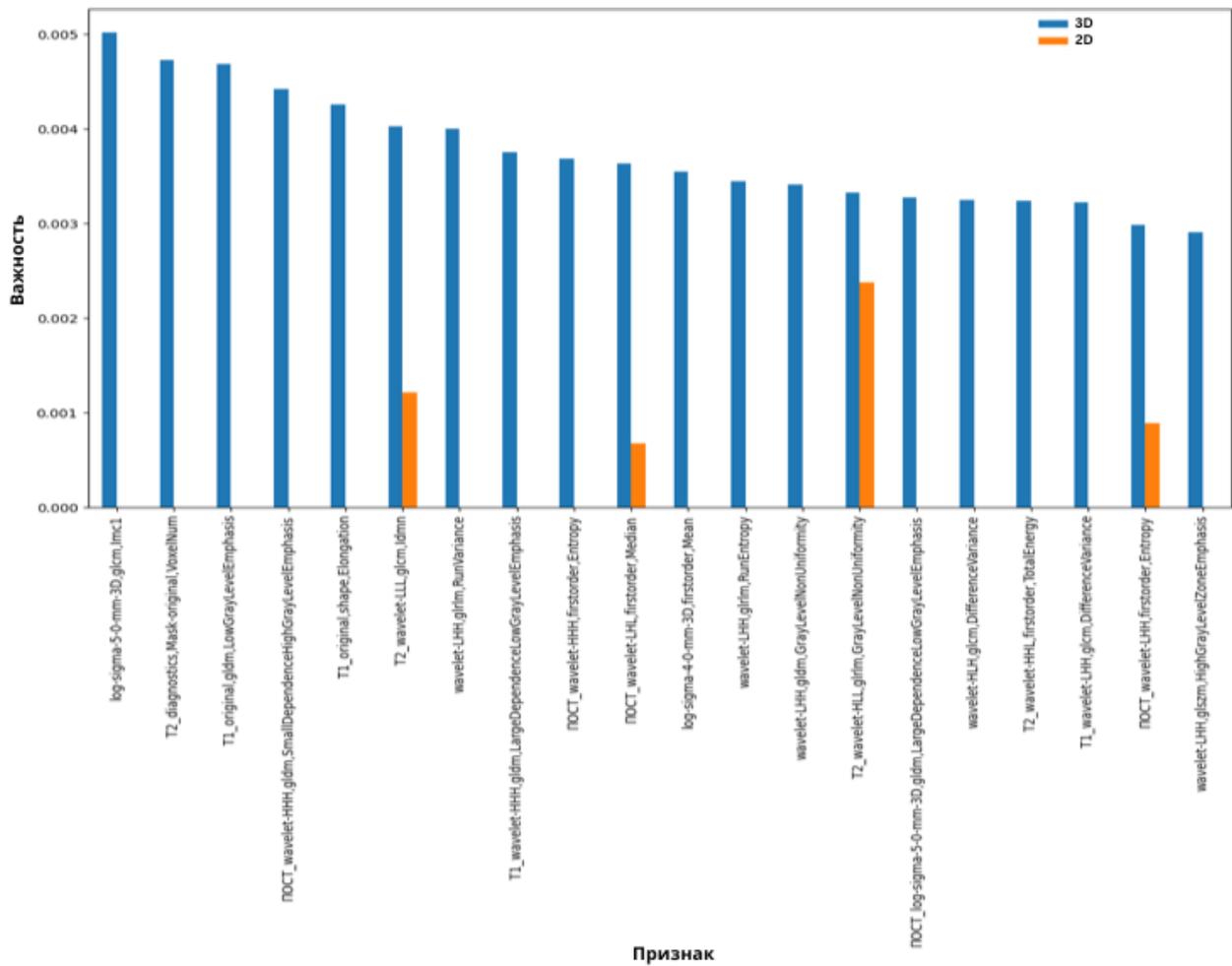


Рисунок 3.1 – Сравнение наиболее значимых показателей при 3D сегментации и отображения соответствующих показателей в 2D сегментации

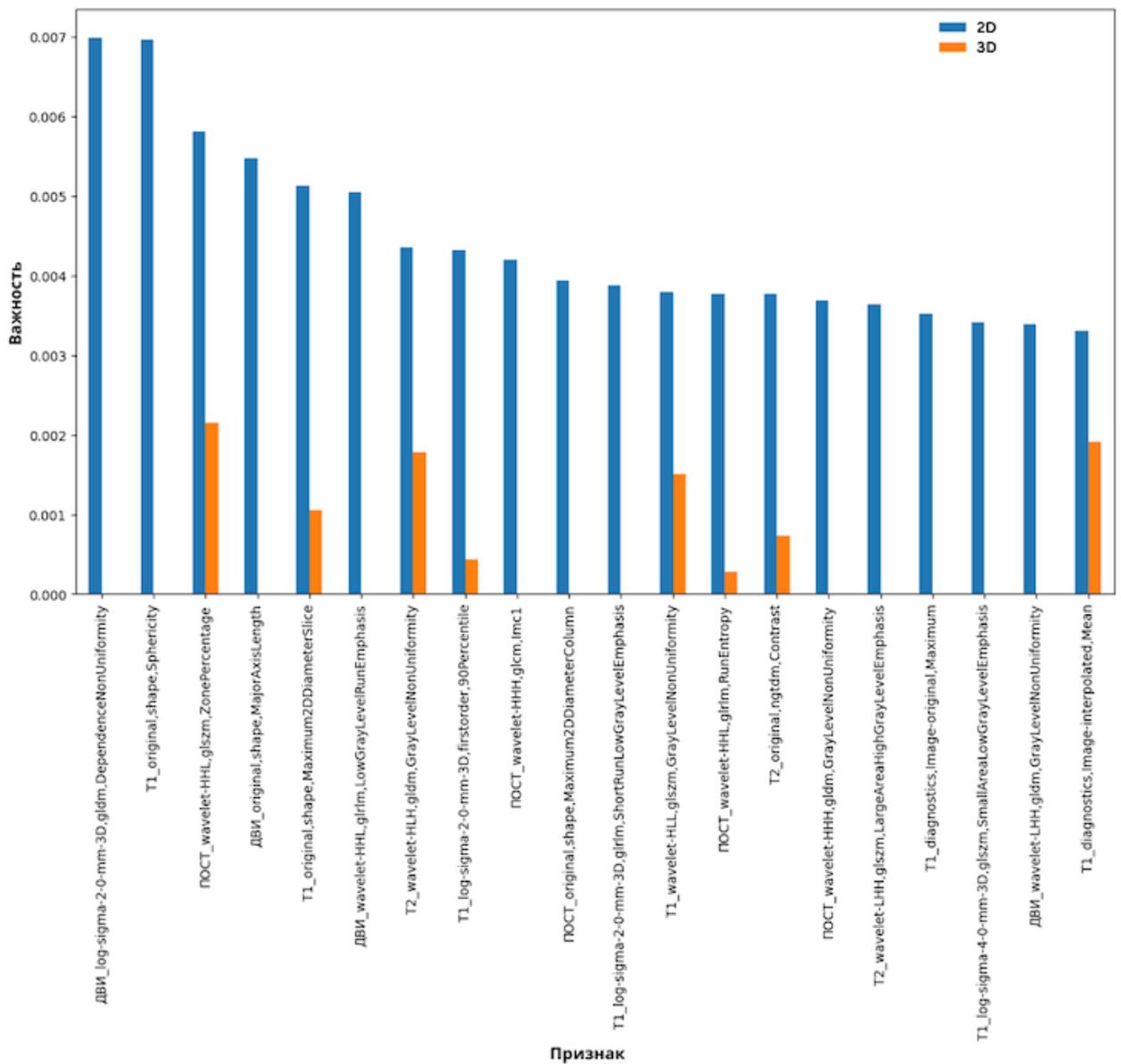


Рисунок 3.2 – Сравнение наиболее значимых показателей при 2D сегментации и отображения соответствующих показателей в 3D сегментации

Рисунки отображают распределение дискриминативных способностей среди показателей в различных группах. Нами было получено, что при использовании показателей 3D сегментации всего 4 показателя из группы 2D входят в распределение наиболее важных, тогда как при использовании отобранных показателей 2D группы, 8 показателей, полученных при 3D сегментации обладают достаточной дискриминативной способностью. Данное распределение позволяет охарактеризовать 3D сегментацию как более предпочтительную, так как она

позволяет получить большее количество уникальных значимых признаков по сравнению с 2D сегментацией.

На рисунке 3.3 отображено распределение наиболее важных признаков, оцениваемых с помощью функции “feature importances”. Рисунок отражает более плотное распределение значимостей текстурных показателей в 3D сегментации по сравнению с кривой 2D, которая представляется более полой, что соответствует более высокой гетерогенности распределения важности текстурных признаков. Такое распределение косвенно подтверждает меньшую воспроизводимость текстурных показателей при 2D сегментации нежели 3D.

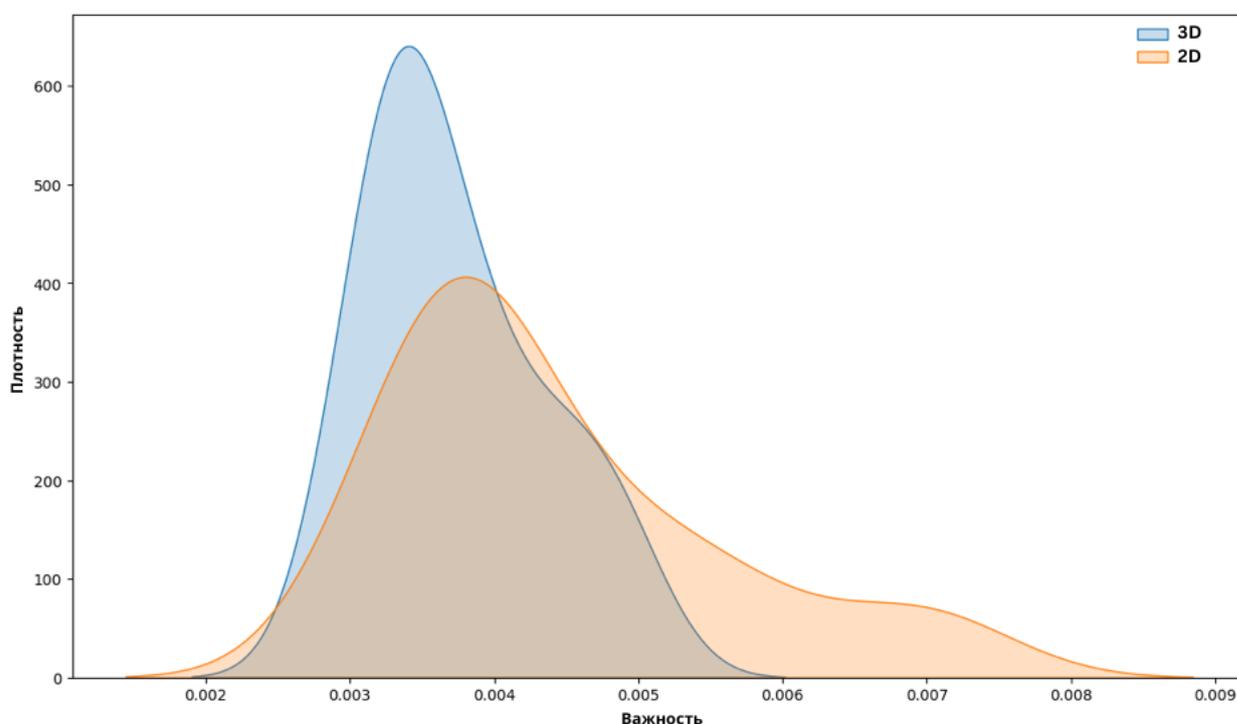


Рисунок 3.3 – Плотность распределения важности признаков в группе 3D сегментации и 2D сегментации

Проведенный анализ является предварительной оценкой полученных данных, так как в рамках диссертации поставлена задача сравнения непосредственно результатов дискриминативных моделей, что является наиболее важным для оценки практической значимости создаваемых моделей. При сравнении результатов моделей, обученных для многоклассовой классификации

наиболее распространенными методами машинного обучения по методологии, описанной в главе “Материалы и методы”, получены следующие результаты.

Сравнение метрик 6 моделей машинного обучения при 3D сегментации дано в таблице 3.1 и на рисунке 3.4.

Таблица 3.1 – Сравнение метрик 6 моделей машинного обучения при 3D сегментации

Model	precision	recall	f1	accuracy	roc_auc	pr_auc
Random Forest	0.819444	0.781250	0.772549	0.750000	0.914342	0.830812
Decision Tree	0.585317	0.489583	0.515649	0.500000	0.651538	0.423115
Logistic Regression	0.494643	0.468750	0.472222	0.500000	0.744296	0.527661
Gradient Boosting	0.846591	0.781250	0.798496	0.750000	0.945871	0.911529
Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.450000	0.789621	0.644294
K-Nearest Neighbors	0.619697	0.500000	0.532354	0.550000	0.840588	0.678596

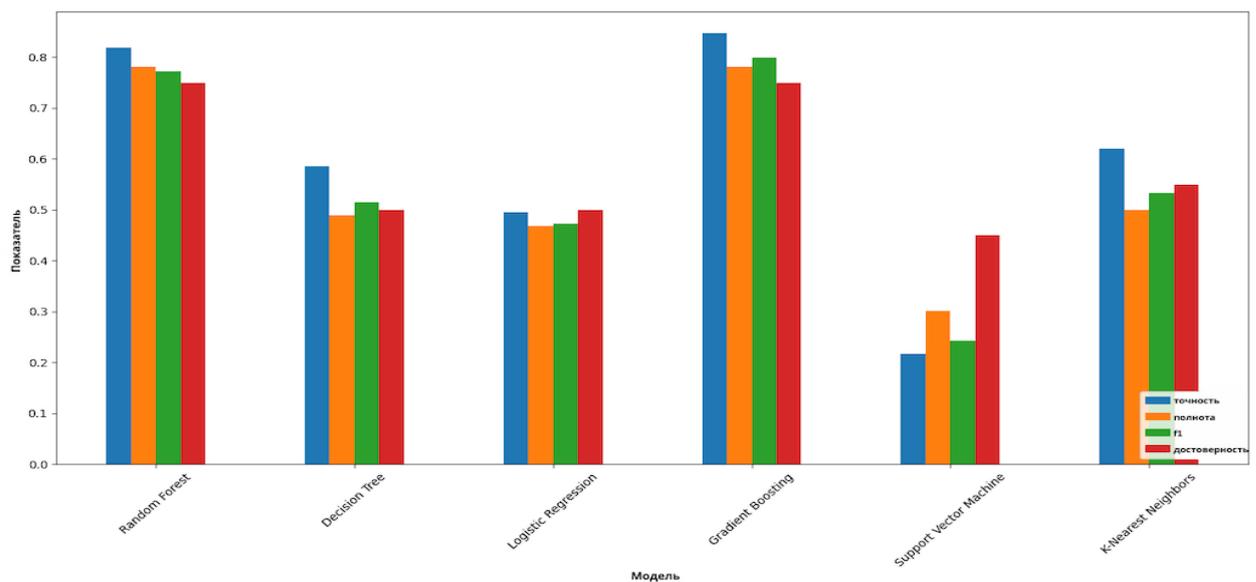


Рисунок 3.4 – Сравнение метрик 6 моделей машинного обучения при 3D сегментации

Сравнение метрик 6 моделей машинного обучения при 2D сегментации дано в таблице 3.2 и на рисунке 3.5.

Таблица 3.2 – Сравнение метрик 6 моделей машинного обучения при 2D сегментации

model	precision	recall	f1	accuracy	roc_auc	pr_auc
Random Forest	0.541667	0.592262	0.527679	0.526316	0.823206	0.624652
Decision Tree	0.458333	0.508929	0.441667	0.421053	0.658829	0.390273
Logistic Regression	0.367560	0.357143	0.357143	0.421053	0.537341	0.376425
Gradient Boosting	0.537500	0.425595	0.445076	0.421053	0.665888	0.589936
Support Vector Machine	0.189286	0.279762	0.208333	0.368421	0.721676	0.599939
K-Nearest Neighbors	0.437500	0.431548	0.397222	0.421053	0.655843	0.379726

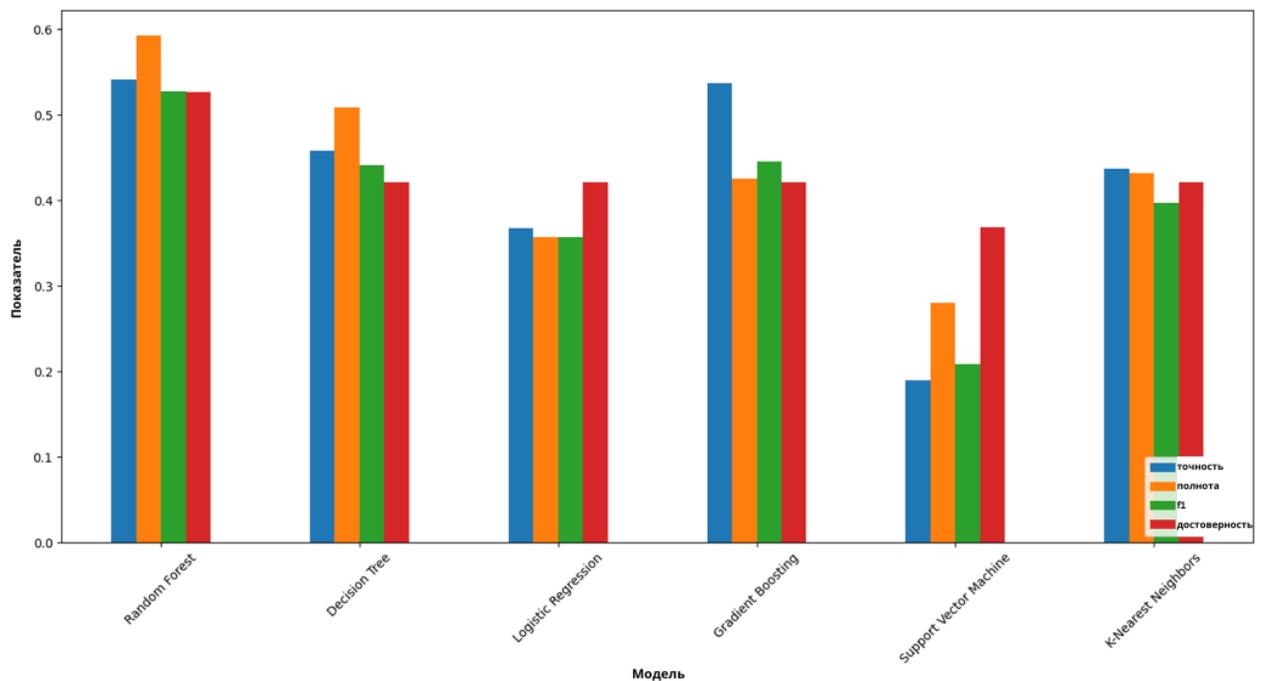


Рисунок 3.5 – Сравнение метрик 6 моделей машинного обучения при 2D сегментации

По результатам данных было получено, что текстурные признаки, извлеченные с использованием 3D сегментации, имеют более высокую дискриминативную способность по сравнению с 2D сегментацией.

Метрики полученных моделей статистически оценивались с помощью One-way Analysis ANOVA, а также попарным сравнением с помощью T-test.

При проведении T-test каждая оцениваемая метрика 3D-модели показала значимо более высокие показатели ($p < 0.05$).

При проведении One-way Analysis ANOVA показатели “roc_auc” и “accuracy” ($p = 0,04180991674$ и $p = 0,0248939856$, соответственно) обладали статистической значимостью ($p < 0.05$), другие продемонстрировали статистически незначимо более высокие результаты в группе 3D сегментации ($p > 0.05$).

Эти данные доказывают, что текстурные признаки, извлеченные с использованием 3D сегментации, имеют более высокую дискриминативную способность по сравнению с 2D сегментацией, а незначимость различий может быть объяснена нестабильностью результатов некоторых моделей машинного обучения для различных задач, которая не влияет на практическую значимость проводимого исследования, так как используется большое количество различных моделей с последующим отбором лучшей.

При этом модель, основанная на данных 3D сегментации обладает значительно более высокими дискриминативными способностями, даже в сложной задаче многоклассовой классификации. Это улучшение связано с тем, что 3D сегментация захватывает пространственную гетерогенность и морфологическую сложность узлов более эффективно.

3.3 Оценка результатов применения методик машинного обучения в зависимости от сочетания текстурных признаков различных фаз исследования и методов их обработки

Для реализации третьей задачи и оценки вклада различных МР-последовательностей в модель многоклассовой классификации было проведено 2 эксперимента.

На первом этапе первого эксперимента была использована модель Random Forest в качестве метода отбора показателей. Путем сравнения метрик моделей машинного обучения было определено оптимальное количество показателей – 25, которые отображены на рисунке 3.6.

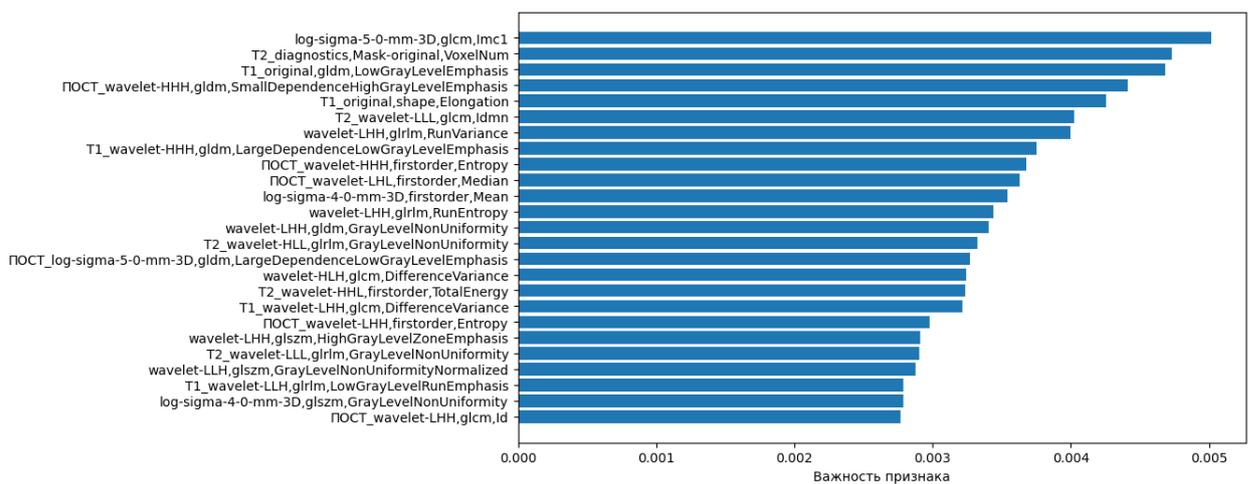


Рисунок 3.6 – График 25 наиболее важных радиомических признаков в многоклассовой модели машинного обучения

На втором этапе было произведено распределение признаков по группам, в зависимости от последовательностей и фаз контрастирования МР-исследования:

- DWI (b-value 600) – (группа ДВИ) – 9 признаков
- T1- ВИ НФ (группа T1) – 5 признаков
- T2 – ВИ (группа T2) – 5 признаков
- T1 ГСФ 20 мин (группа ПОСТ) – 6 признаков

Далее была произведена оценка средней точности их предикции (рисунок 3.7).

Группа ДВИ: Средняя точность: 0.6300

Группа Т2: Средняя точность: 0.4600

Группа Т1: Средняя точность: 0.5800

Группа ПОСТ: Средняя точность: 0.5800.

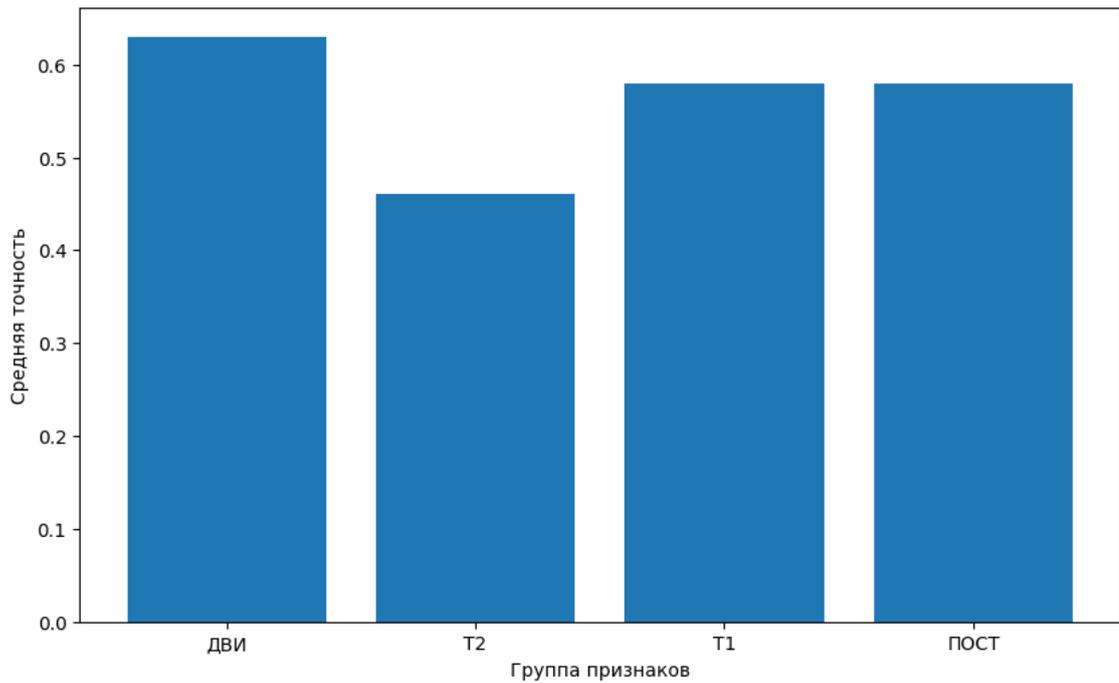


Рисунок 3.7 – График распределения средней точности для каждой группы радиомических признаков

При сравнении значимости признаков при ANOVA тесте различия оказались незначимые ($p > 0.2$), сумма их значимости составила:

Группа ДВИ: 0,031211

Группа Т2: 0,018221

Группа Т1: 0,018697

Группа ПОСТ: 0,020737

Таким образом, было получено, что различия между значимостью фаз и последовательностей МР – исследования незначимы, а, соответственно, стратегия

включения всех фаз и последовательностей МР – исследования с последующим отбором показателей является наиболее подходящей.

Отдельно стоит отметить, что при аналогичном подходе отбора показателей внутри одной лишь группы (последовательности) распределение средней значимости топ-20 признаков отличается от средней точности мультипараметрической модели. Таким образом, например, показатели ДВИ, имеющие наибольшую значимость, уступают первенство серии Т2, имеющей более высокую среднюю значимость показателей. Следовательно, анализ средней важности в различных группах не может являться подходящим алгоритмом для включения или исключения какой-либо фазы исследования, особенно, в условиях работы моделей машинного обучения, так как важная информация может быть утрачена.

На втором этапе первого эксперимента при аналогичном подходе отбора показателей внутри одной лишь группы (последовательности) распределение средней значимости топ-20 признаков отличалось от средней точности мультипараметрической модели, наиболее значимые отражены в приложении А.

Средняя важность в каждой группе признаков составила:

Группа ДВИ: 0.033333333333333333

Группа Т2: 0.066666666666666668

Группа Т1: 0.03125

Группа ПОСТ: 0.043478260869565216

Во втором эксперименте на первом этапе каждой последовательности или фазе контрастирования МР- исследования присваивался свой класс – сценарий (scenario):

1 – ДВИ2 – Т1- ВИ НФ

3 – Т2 – ВИ

4 – Т1 ГСФ 20 мин (ПОСТ)

Затем была произведена оценка работы модели многоклассовой 3D классификации, обученной в соответствии со спецификациями, указанными в главе “Материалы и методы”, таким образом, чтобы каждая фаза представляла

отдельный сценарий машинного обучения, было использовано 6 наиболее часто применяемых в мировой литературе алгоритмов машинного обучения, демонстрирующих наиболее высокие результаты: Random Forest Classifier, Decision Tree Classifier, Logistic Regression, Gradient Boosting Classifier, Support Vector Machine, K Neighbors Classifier [49, 56, 76, 105, 115, 117].

Полученные данные приведены в приложении А, дискриминативные способности отражены в рисунке 3.8.

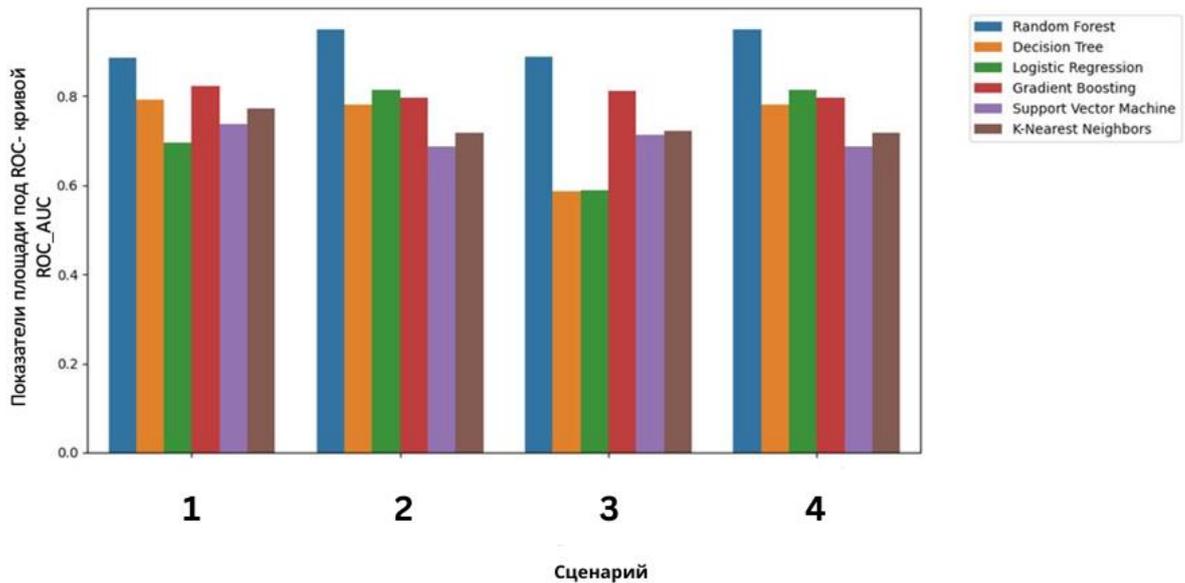


Рисунок 3.8 – Графики ROC-кривой в оценке метрик сценариев по отдельным последовательностям и фазам контрастирования МРТ- исследования при сравнении 6 моделей машинного обучения

Наиболее высокие результаты показала модель Random Forest в каждом из отдельных сценариев. При этом, лучшие показатели ROC_AUC были получены при проведении обучения на T1- ВИ последовательности (0.949684), а также гепатоспецифической фазе контрастирования с идентичными показателями (0.949684) [8].

Для определения наиболее важной фазы была проведена оценка IDI и NRI, которая выявила большие дискриминативные возможности ГСФ, которые

отражены в приложении А, дискриминативные способности отражены на рисунке 3.9 и 3.10.

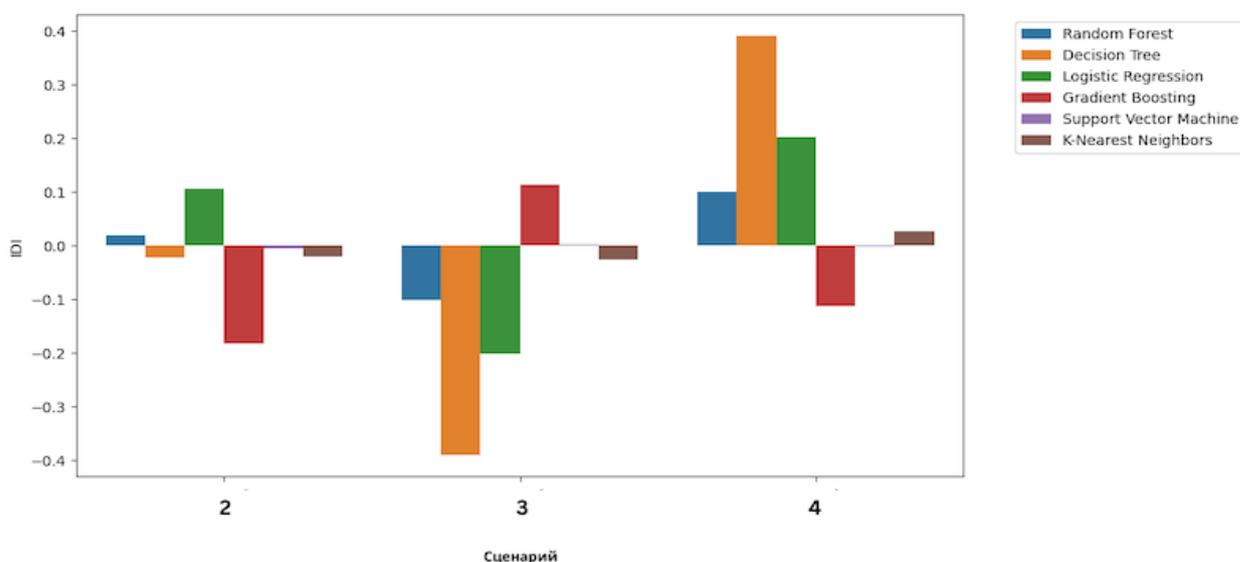


Рисунок 3.9 – Показатели IDI в оценке дискриминативных способностей отдельных последовательностей и фаз контрастирования МР- исследования, распределенных по сценариям

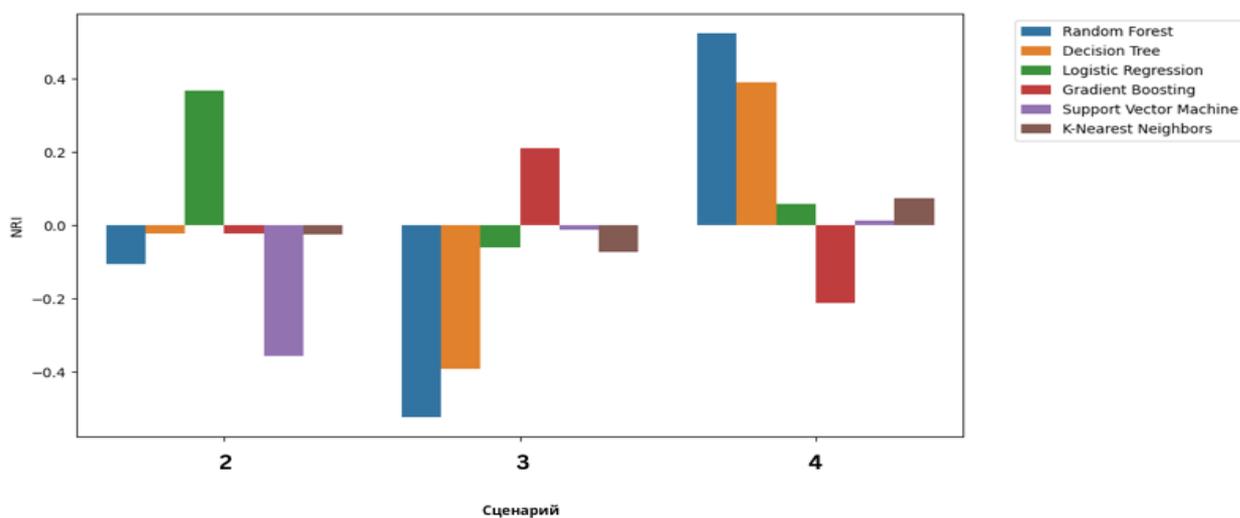


Рисунок 3.10 – Показатели NRI в оценке дискриминативных способностей отдельных последовательностей и фаз контрастирования МР- исследования, распределенных по сценариям

Данные результаты отражают распределение важности фаз и последовательностей исследования при визуальной оценке исследования, так как они обладают наибольшей специфичностью в задаче многоклассовой классификации. Кроме этого, различное распределение результатов отдельных методов машинного обучения внутри каждого из сценариев является дополнительным аргументом к использованию наибольшего количества информации при проведении машинного обучения, так как отражает обнаружение различных закономерностей разными методами.

Во второй части эксперимента в одной модели мы сочетали различные фазы контрастирования и МР-последовательности. Для данного эксперимента было разработано 4 сценария запуска машинного обучения:

- 1- T1 ГСФ 20 мин (ПОСТ)
- 2- T1 ГСФ 20 мин (ПОСТ) + T1- ВИ НФ
- 3- T1 ГСФ 20 мин (ПОСТ) + T1- ВИ НФ + ДВИ
- 4- T1 ГСФ 20 мин (ПОСТ) + T1- ВИ НФ + ДВИ + T2- ВИ

К первому сценарию (scenario1) была отнесена уже оцененная ранее модель, основанная на текстурных показателях ГСФ МРТ-исследования, так как она показала лучшие метрики ROC AUC на модели Random Forest – 0.949684 и наибольшие показатели IDI – 0.100980, NRI – 0.524306.

Вторым сценарием (scenario2) стало добавление к этой модели данных, использованных при обучении модели T1-ВИ.

Третьим сценарием (scenario3) стало добавление к сценарию 2 показателей ДВИ последовательности.

Четвертым сценарием (scenario4) стало использование всех серий, отобранных в исследование.

Распределение сценариев происходило в порядке уменьшения важности групп признаков на основании метрик точности модели обучения Random Forest. Сравнение сценариев происходило последовательно с предыдущим (рисунки 3.11 – 3.13).

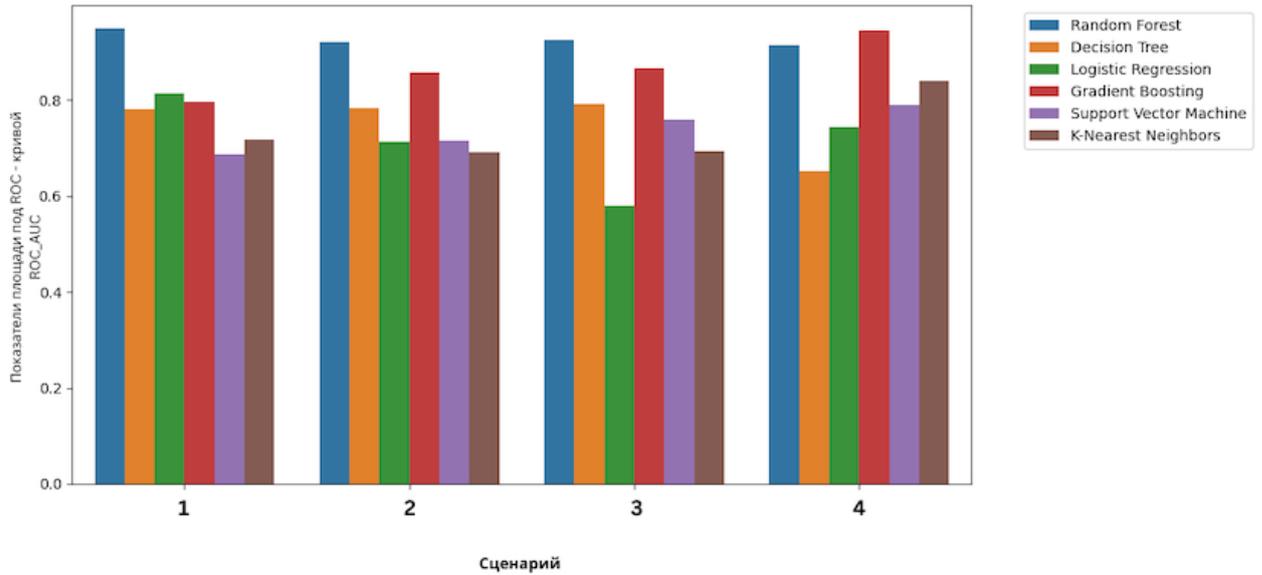


Рисунок 3.11 – Графики ROC-кривой в оценке метрик сценариев сочетания последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования при сравнении 6 моделей машинного обучения

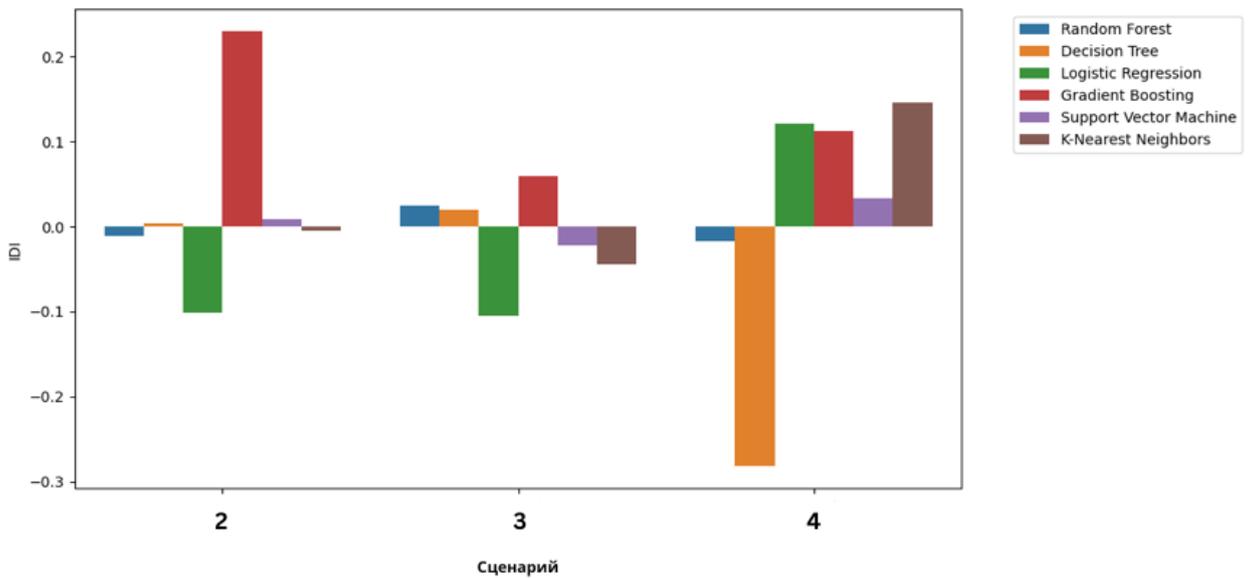


Рисунок 3.12 – Показатели IDI в оценке дискриминативных способностей моделей машинного обучения по сценариям сочетания последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования

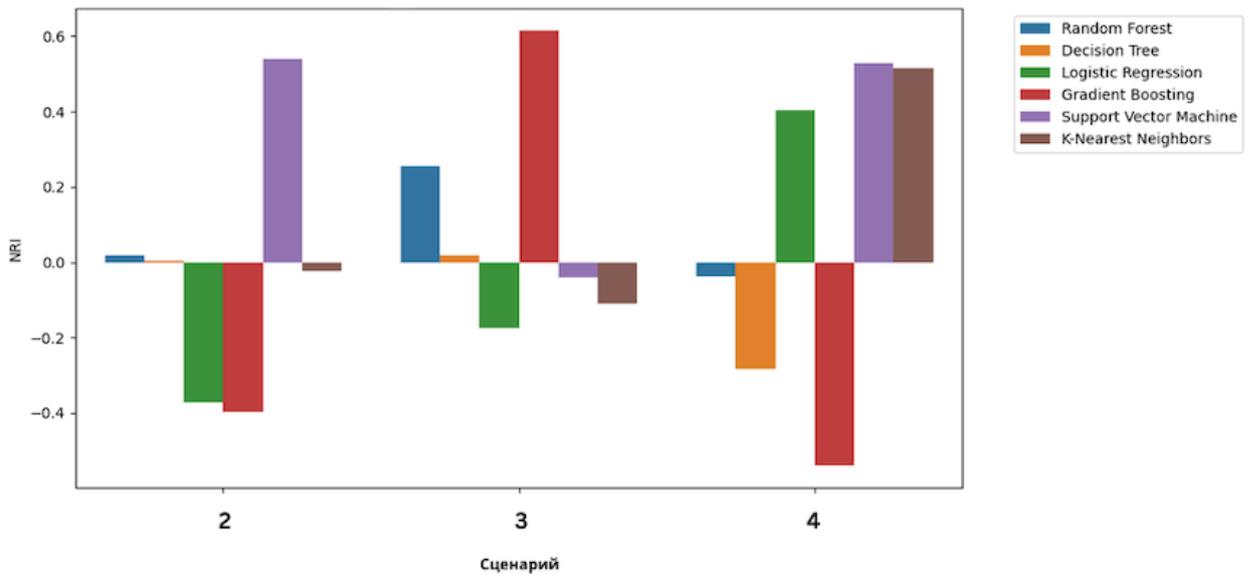


Рисунок 3.13 – Показатели NRI в оценке дискриминативных способностей моделей машинного обучения по сценариям сочетания последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования

Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила от 0,58 до 0,94 в различных моделях. Наилучшие показатели продемонстрировала модель Random Forest, построенная на основе данных МРТ – исследования в ГСФ – AUC 0.949684, при этом точность составила 0.825000. При сочетании различных последовательностей и 4 фаз контрастирования AUC составила 0.914342, точность повысилась до 0.846591.

Было показано, что различные модели машинного обучения по-разному отвечают на добавление дополнительных показателей, что при значительном повышении IDI и NRI некоторыми моделями свидетельствует о необходимости дальнейших настроек гиперпараметров, отбора показателей и их количества, а не о рудиментарности отдельных серий МР-исследования для включения в радиомическую модель [8].

В качестве второй подзадачи было проведено исследование обоснованности включения текстурных показателей после фильтрации изображений с помощью LoG- и Wavelet-фильтров, на первом этапе каждому фильтру был присвоен сценарий:

1- wavelet

2- original (без использования фильтра)

3 – LoG,

Результаты представлены на рисунке 3.14.

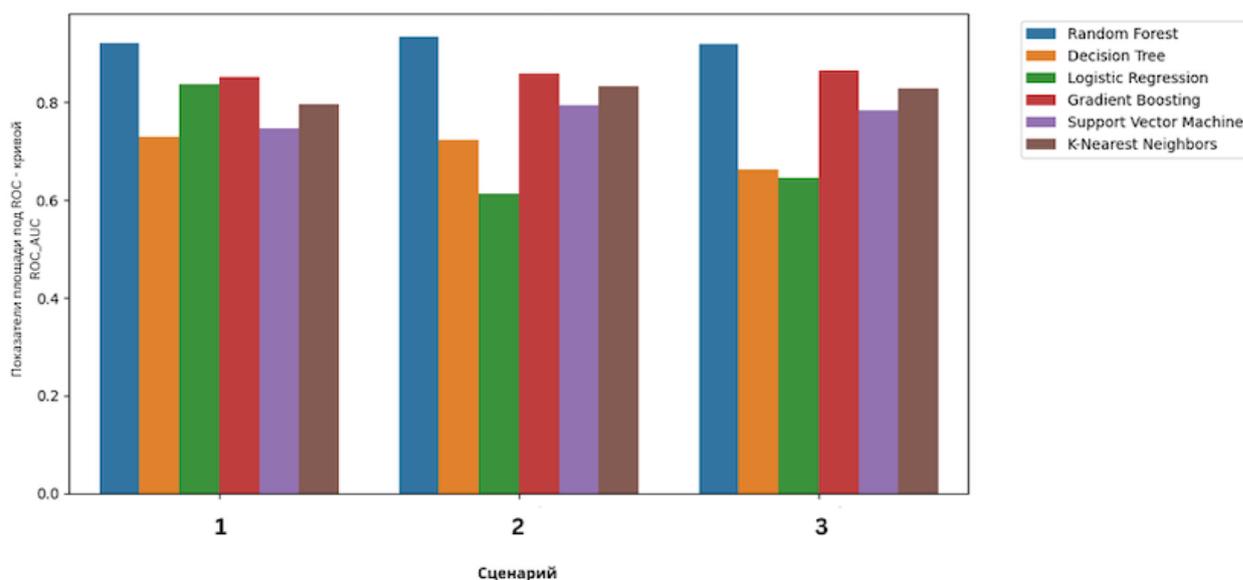


Рисунок 3.14 – Графики ROC-кривой в оценке метрик сценариев после фильтрации изображений с помощью LoG-фильтра, без использования фильтра и с Wavelet-фильтром при сравнении 6 моделей машинного обучения

Наивысшие показатели ROC-AUC были продемонстрированы моделью Random Forest, основанная на текстурных показателях после Wavelet-фильтрации – 0.921224. Наиболее слабые дискриминативные способности были выявлены при обучении модели на данных после фильтрации LoG – 0.917504. Однако, учитывая ранее полученные данные о включении в модель различных фаз исследования, было необходимо оценить дискриминативные возможности комплексных моделей, так как выбор модели, основанной лишь на Wavelet-фильтрации привел бы к потере потенциально важной диагностической информации.

Вторым этапом эксперимента был проведен аналогичный эксперимент тому, что проведен для подбора фаз исследования, подробности описаны в главе “Материалы и методы”, к 1 сценарию относились метрики полученные при

Wavelet-фильтрации, к 2 сценарию относились метрики сочетания Wavelet-фильтрации и оригинальных изображений без фильтрации, к 3 – метрики сочетания Wavelet-фильтрации и фильтрации LoG, результаты представлены на рисунках 3.15 – 3.17.

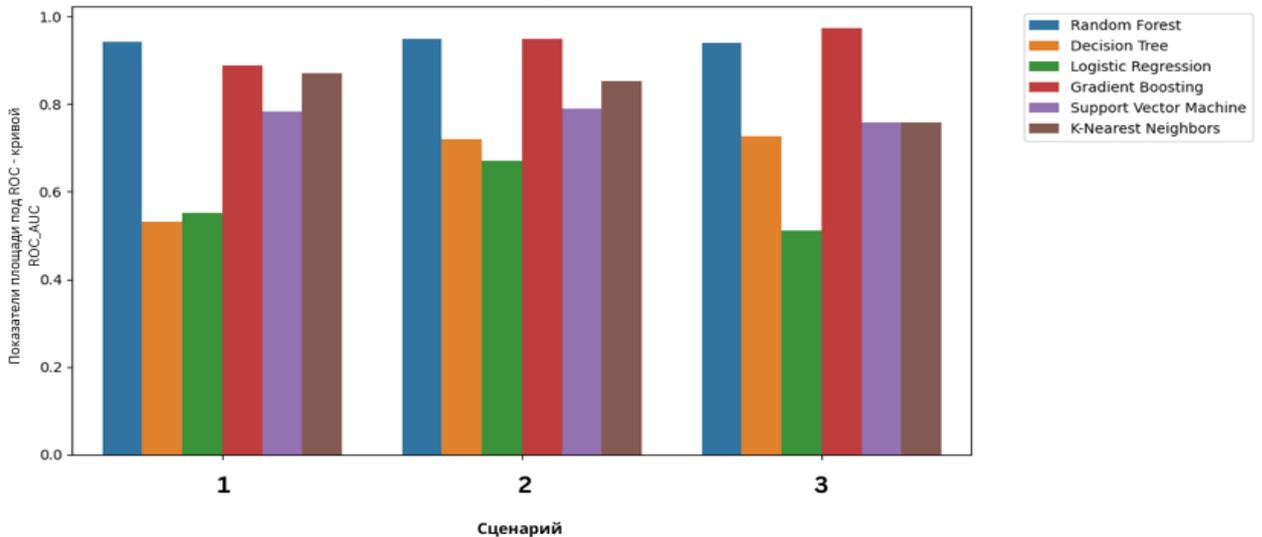


Рисунок 3.15 – Графики ROC-кривой в оценке метрик сценариев сочетания фильтров при сравнении 6 моделей машинного обучения

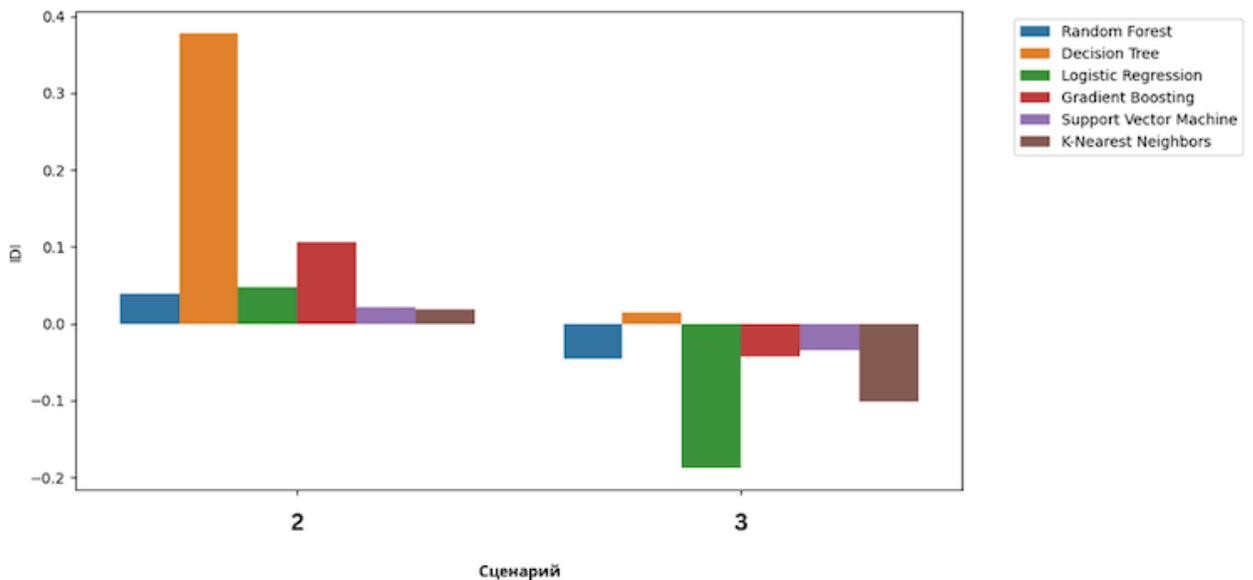


Рисунок 3.16 – Показатели IDI в оценке дискриминативных способностей моделей машинного обучения по сценариям сочетания фильтров МРТ-исследования

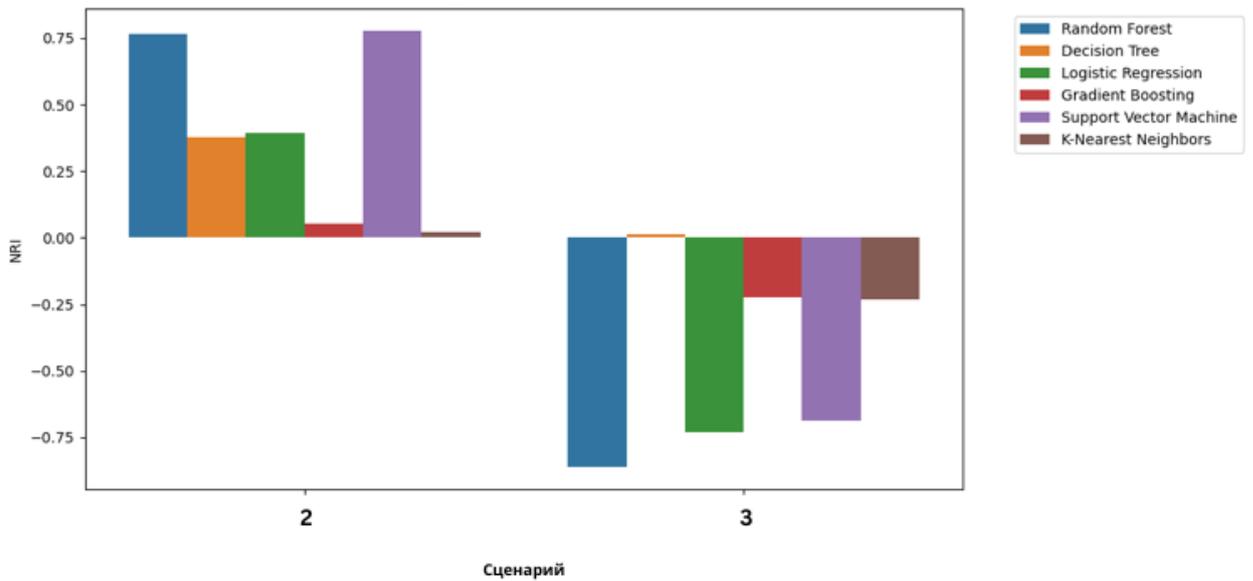


Рисунок 3.17 – Показатели NRI в оценке дискриминативных способностей моделей машинного обучения по сценариям сочетания фильтров МРТ-исследования.

Таким образом, добавление оригинальных изображений к группе показателей Wavelet значительно повышает дискриминативные возможности (NRI, IDI) всех моделей машинного обучения в задаче многоклассовой классификации.

Добавление фильтров LoG оказало меньшее значение на результаты работы 5 моделей, однако, метрики IDI, NRI отразили положительную динамику при добавлении данных текстурных показателей к модели Decision Tree.

3.4 Диагностическая модель дифференциальной диагностики раннего ГЦР и диспластических узлов для улучшения программ скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярного рака

В рамках реализации задачи усовершенствования программы скрининга и ранней диагностики пациентов с циррозом печени, была создана валидизированная бинарная радиомическая модель. Разработанная модель способна эффективно дифференцировать диспластические узлы и узлы раннего ГЦР по данным МРТ-

исследований и может использоваться врачами – рентгенологами во всех регионах России.

Для удобства пользования была создана программа для ПК, позволяющая произвести оценку и вебсайт, доступный по ссылке: <https://suuoz.tb.ru>.

Поэтапная работа программного обеспечения представлена в рисунках 3.18-3.24.

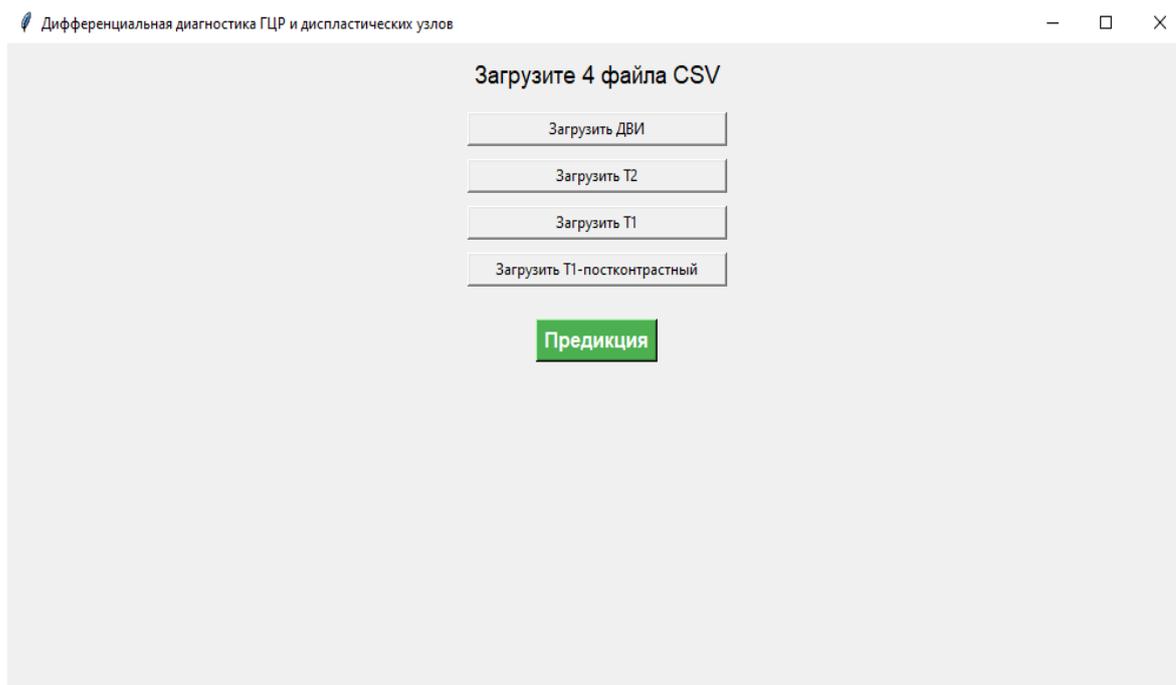


Рисунок 3.18 – Начальная страница программы

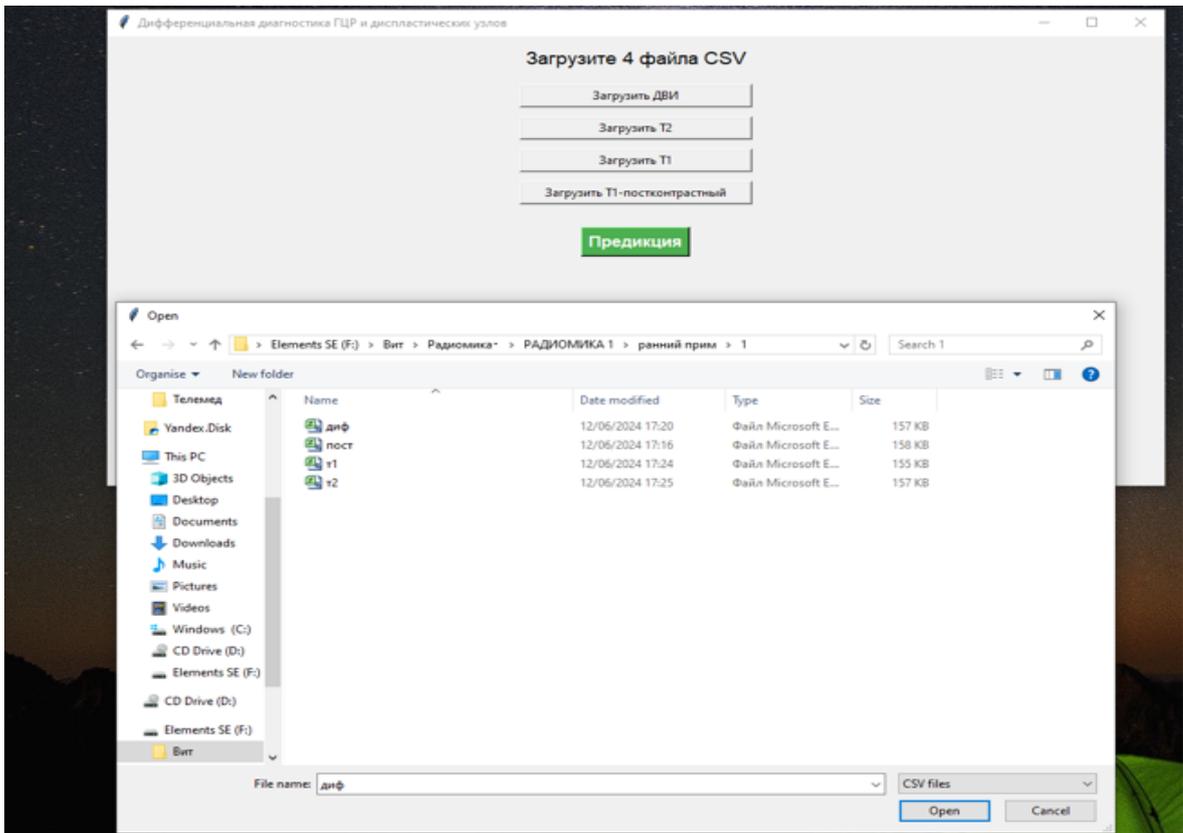


Рисунок 3.19 – Выбор файлов с полученными радиомическими признаками в формате csv

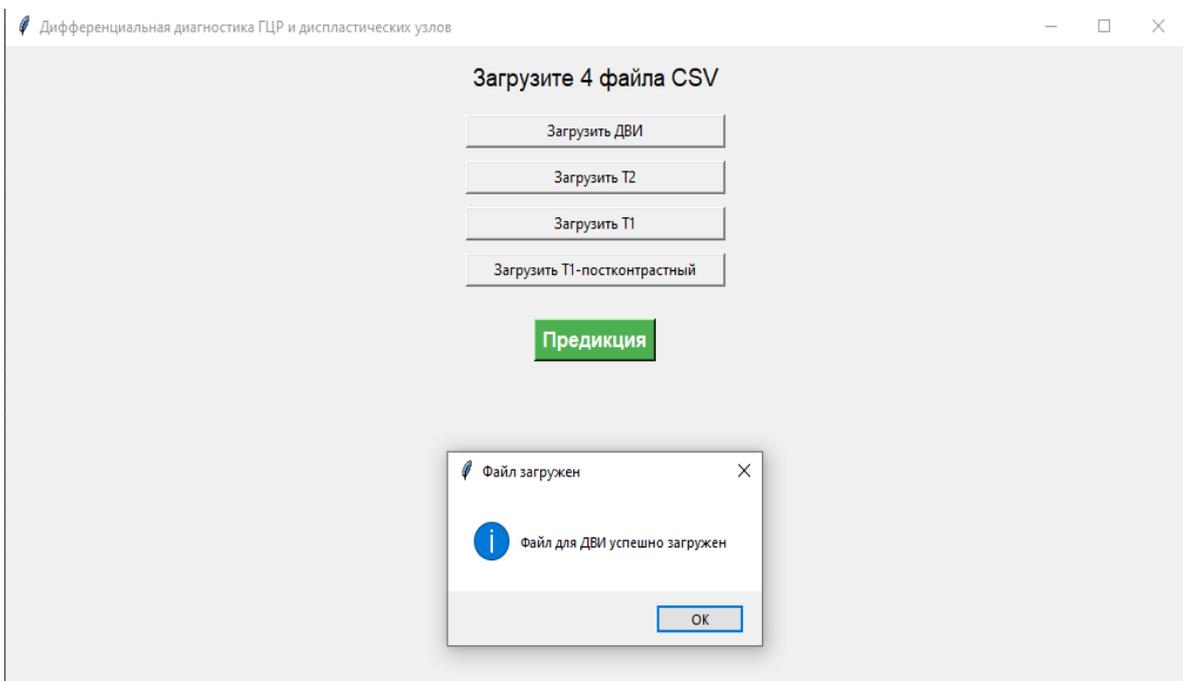


Рисунок 3.20 – Последовательный выбор файла с полученными радиомическими признаками из ДВИ последовательности и загрузка в программу

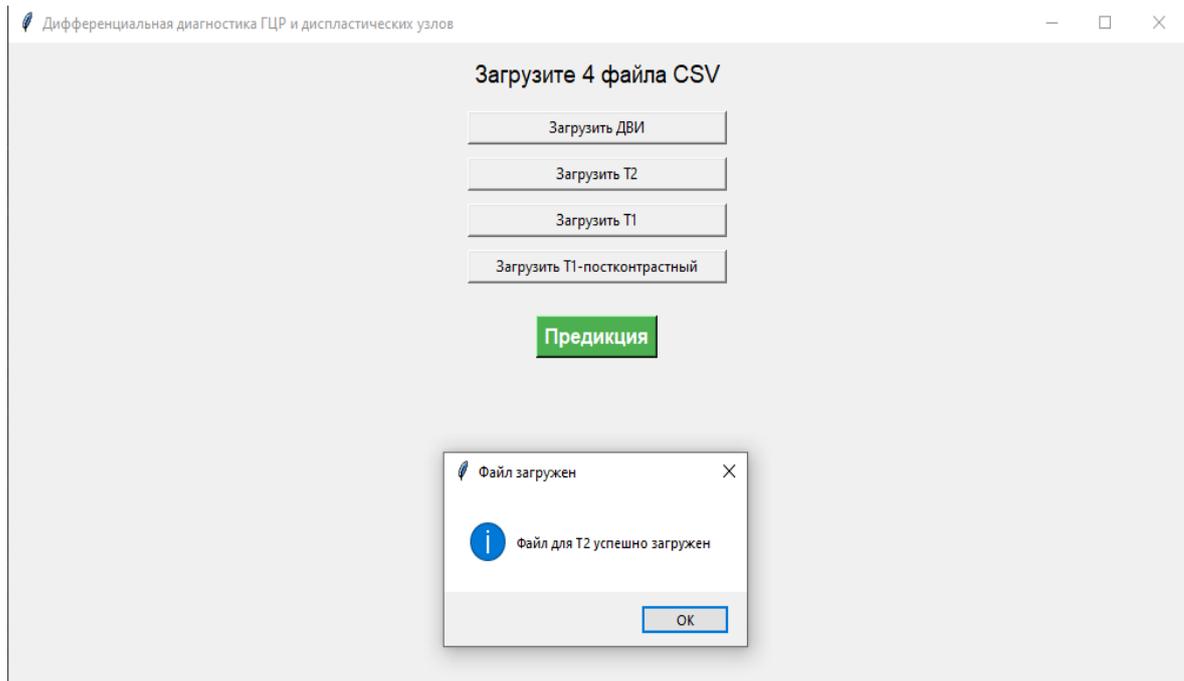


Рисунок 3.21 – Последовательный выбор файла с полученными радиомическими признаками из T2 последовательности и загрузка в программу

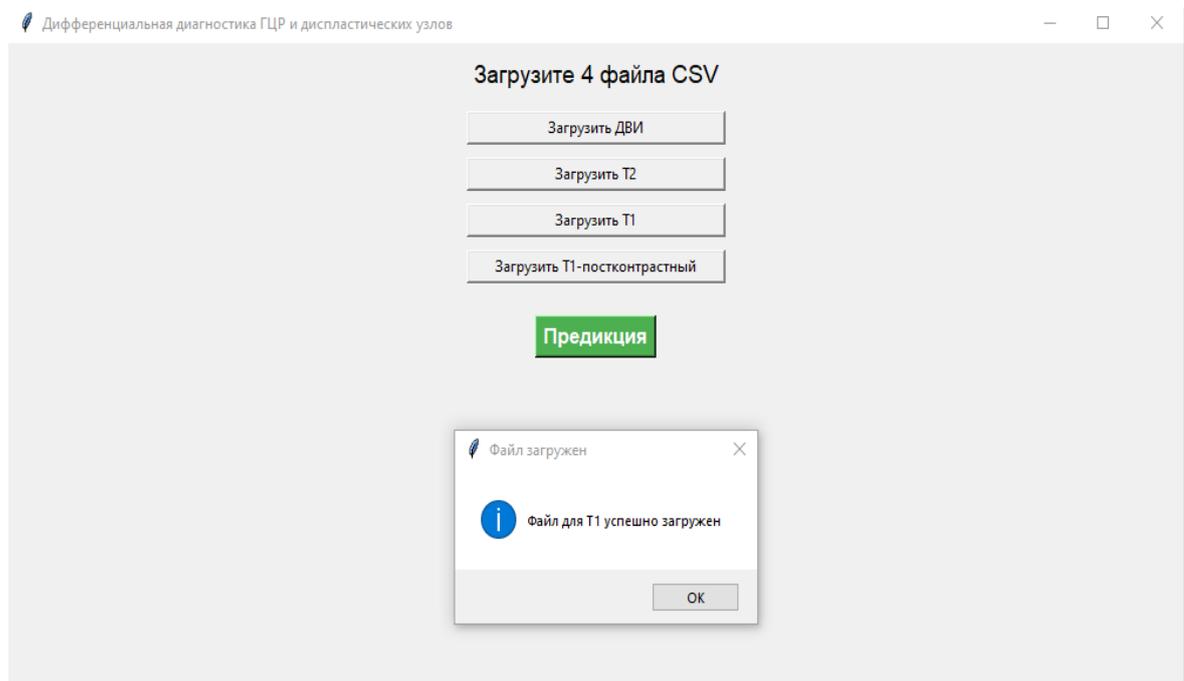


Рисунок 3.22 – Последовательный выбор файла с полученными радиомическими признаками из T1 последовательности и загрузка в программу

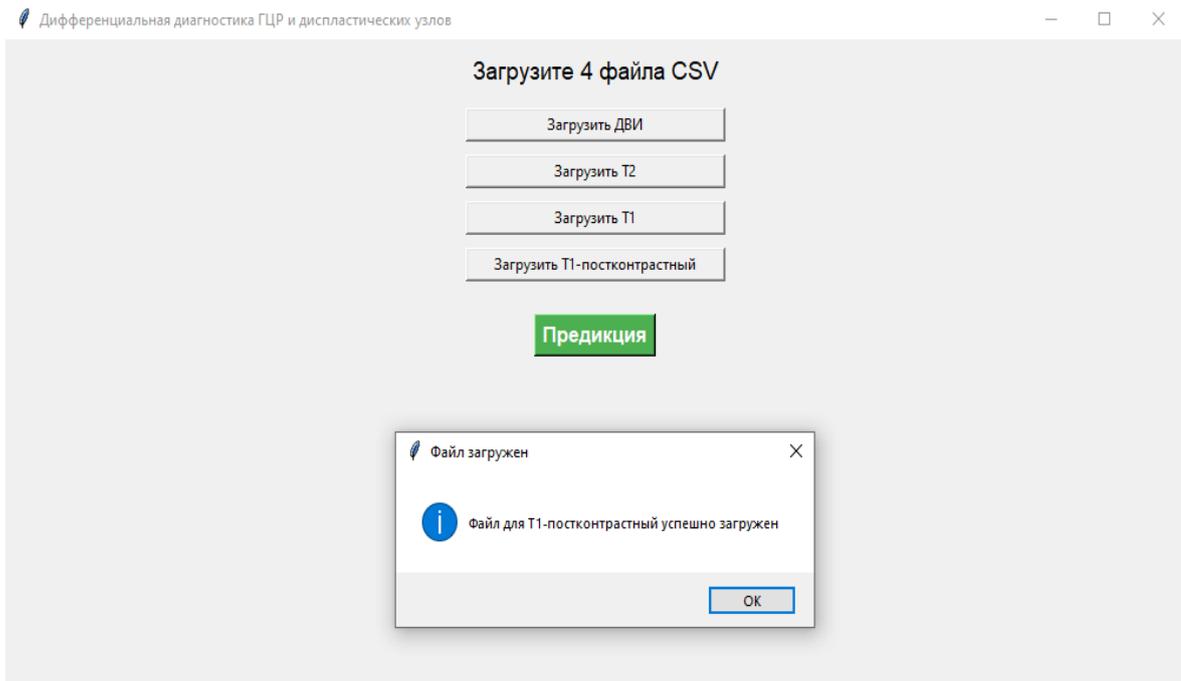


Рисунок 3.23 – Последовательный выбор файла с полученными радиомическими признаками из T1-постконтрастной последовательности и загрузка в программу

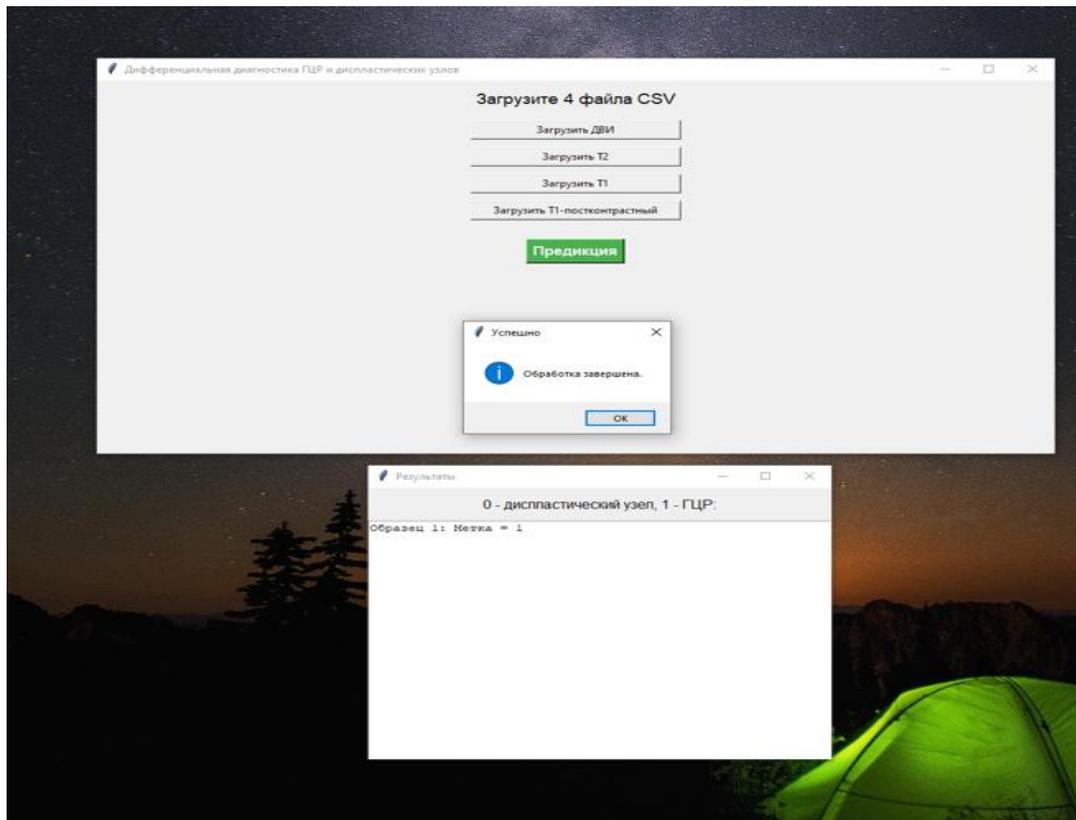


Рисунок 3.24 – Расчет предикции и получение результатов: узел соответствует

ГЦР

3.5 Оценка возможностей моделей машинного обучения и радиомики в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов, узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования у пациентов с циррозом печени

Для реализации данной задачи в оценке возможностей моделей машинного обучения и радиомики в дифференциальной диагностике ранних форм ГЦР, атипичных форм ГЦР, диспластических и регенераторных узлов были созданы модели бинарной классификации, на основе присвоенных классов (сценариев) каждому образованию, произведена кросс-валидация:

0 – атипичная форма ГЦР

1– диспластический узел 2 – ранний ГЦР

3 – регенераторный узел

Для первой бинарной модели, выявляющей диспластические и регенераторные узлы (сценарий 1 против 3), было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, представлены на рисунке 3.25.

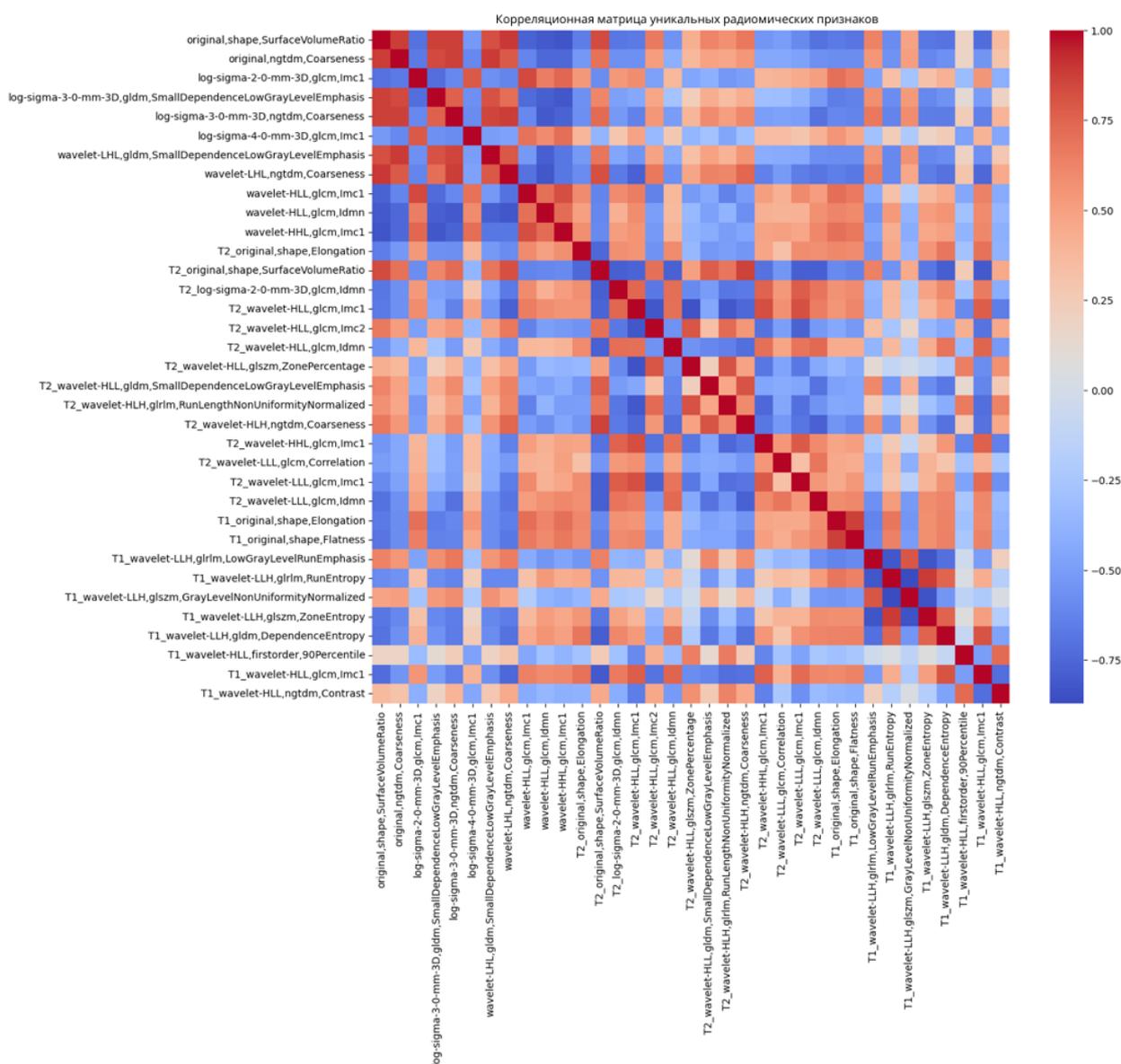


Рисунок 3.26 – График 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических и регенераторных узлов

Далее был проведен анализ и сравнение метрик моделей машинного обучения в задаче дифференциальной диагностики диспластических и регенераторных узлов с кросс-валидацией и без, полученные результаты отражены в рисунках 3.27 – 3.30.

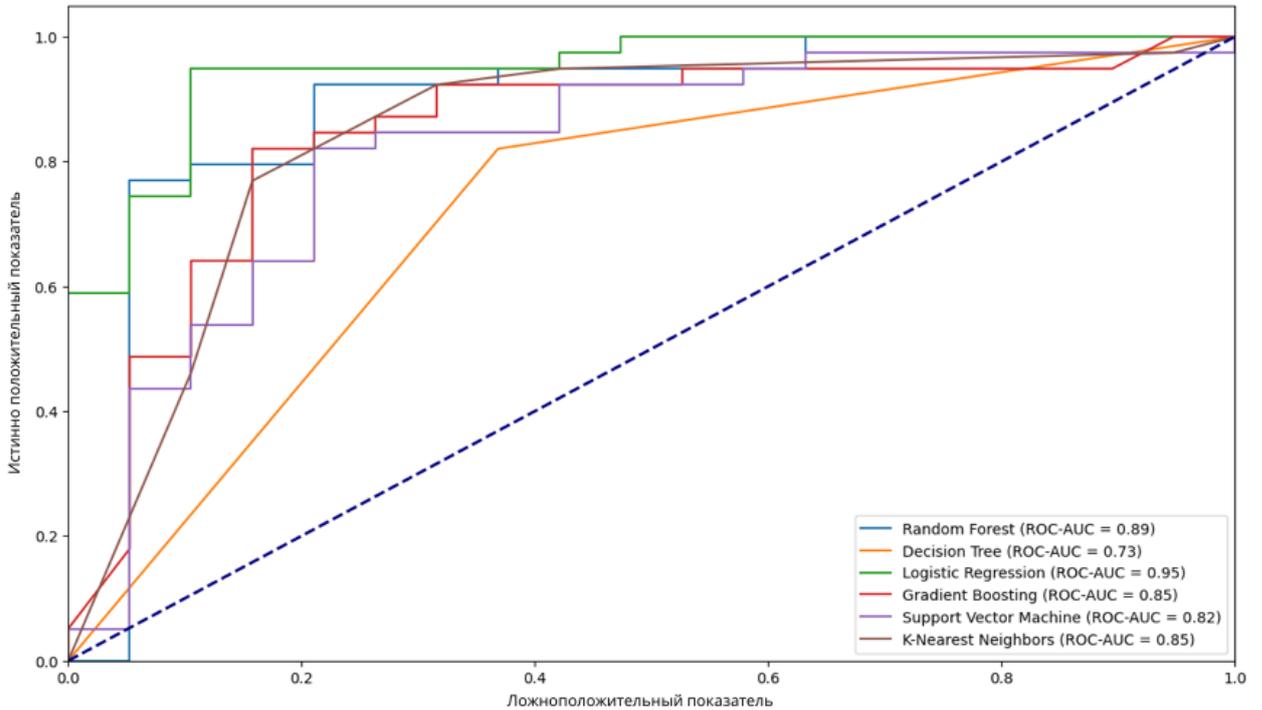


Рисунок 3.27 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

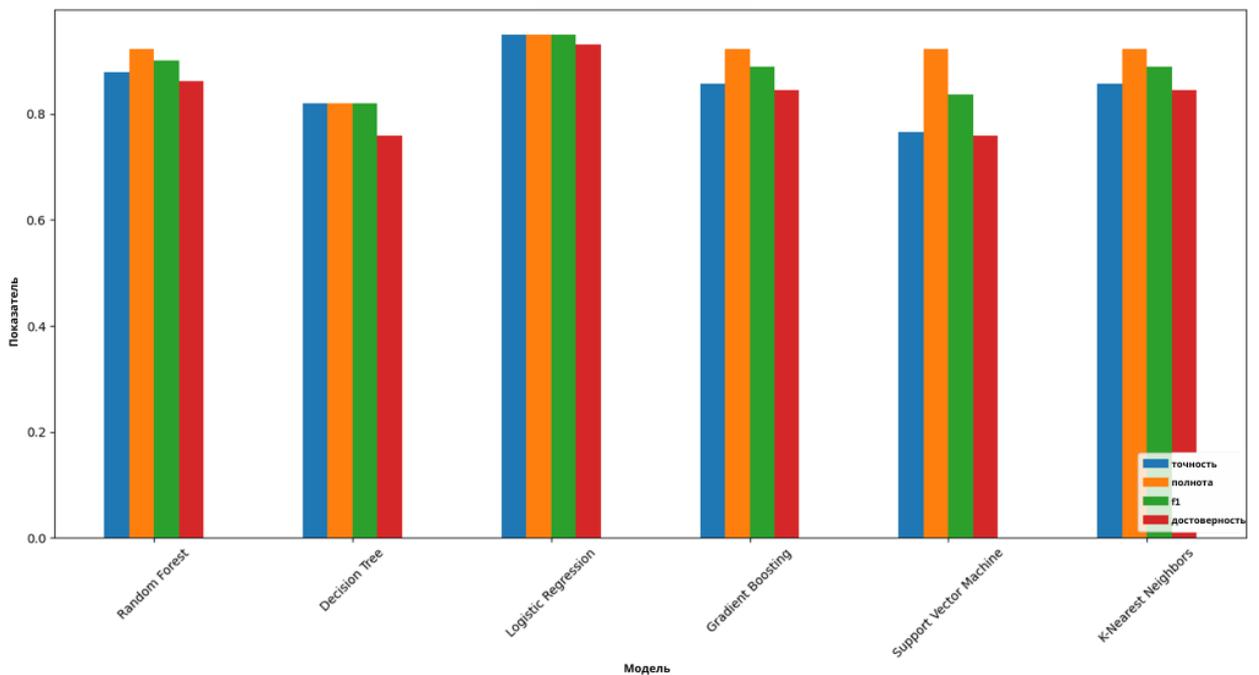


Рисунок 3.28 – График метрик в дифференциальной диагностике диспластических и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

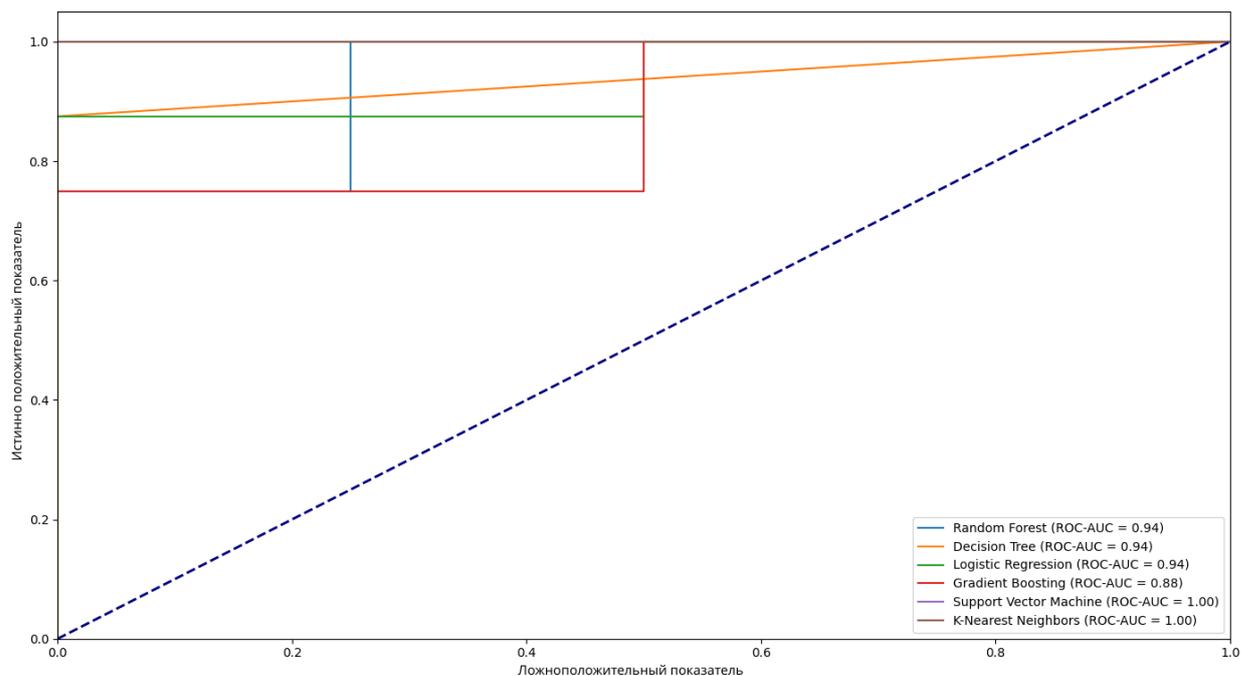


Рисунок 3.29 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

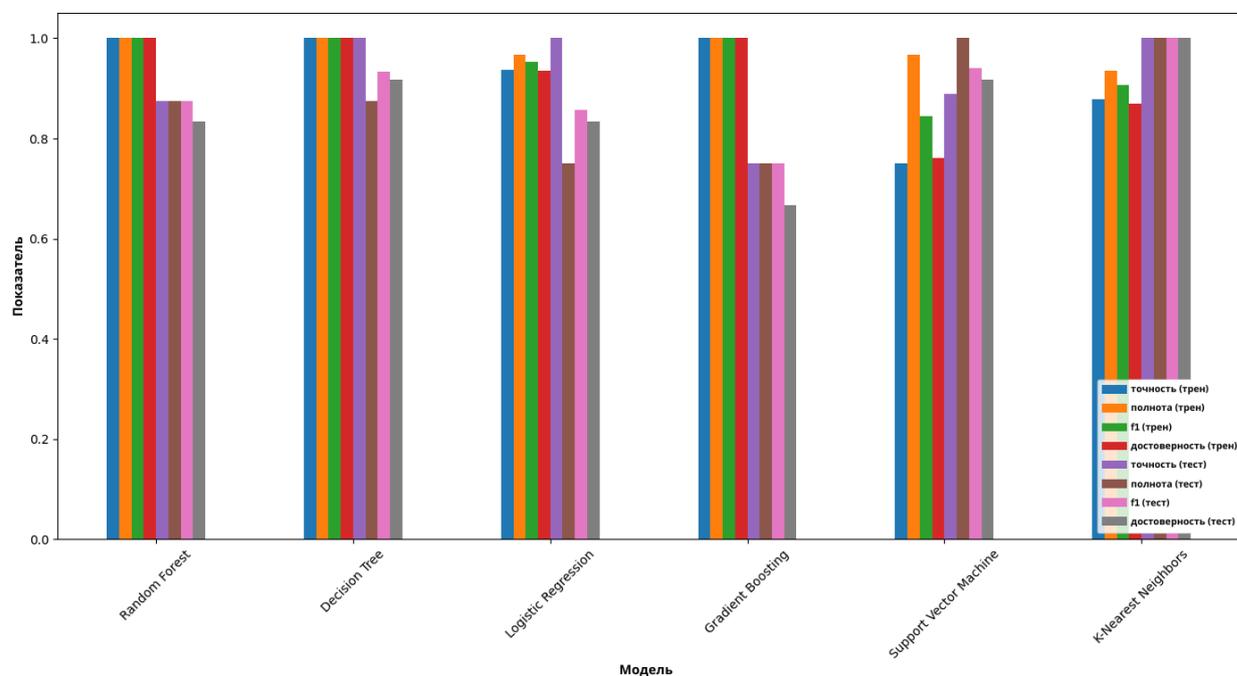


Рисунок 3.30 – График метрик в дифференциальной диагностике диспластических и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

В результате построения и анализа графиков ROC-кривой и сравнения таблицы других метрик было получено, что модель Logistic Regression является наиболее точной в задаче дифференциальной диагностики регенераторных и диспластических узлов, площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,95 после кросс-валидации, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок, чувствительность составила 0,94 и специфичность – 0,89. Наиболее низкий результат показала модель Decision Tree с показателем 0,73.

Без кроссвалидации в модели наиболее высокие результаты показали модели Support Vector Machine, K-Nearest Neighbors (площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 1,0, при этом модель Gradient Boosting показала наименьший показатель площади под ROC-кривой 0,88 [1].

Аналогичным образом были оценены остальные модели.

Для решения задачи дифференциальной диагностики диспластических узлов от узлов раннего ГЦР (сценарий 1 против 2), было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, затем были удалены коррелирующие признаки (65 признаков), отобрано 35 уникальных признаков. После чего был проведен анализ и сравнение метрик моделей машинного обучения в задаче дифференциальной диагностики диспластических узлов и узлов раннего ГЦР с кросс-валидацией и без, полученные результаты отражены рисунках 3.31 – 3.36.

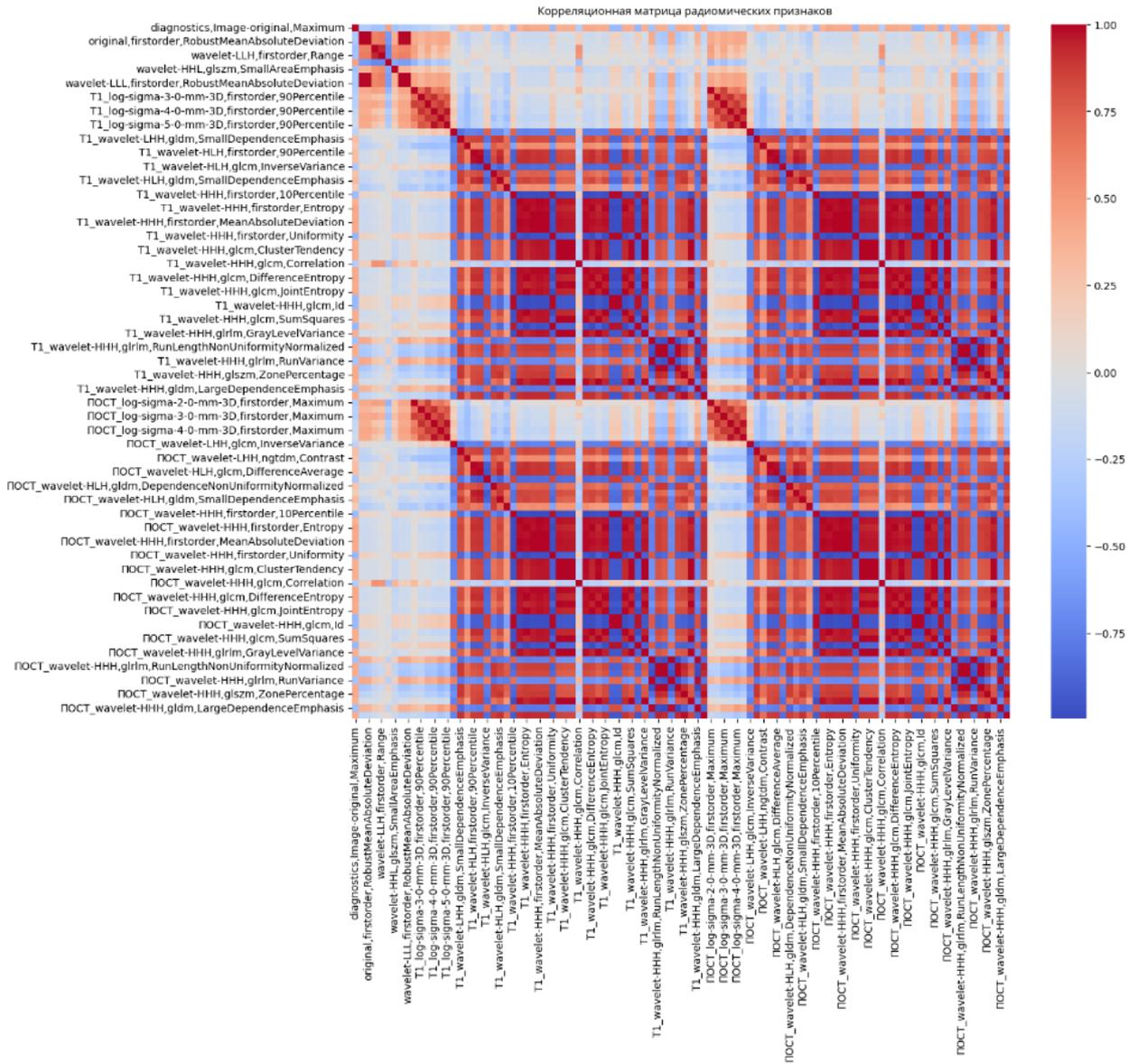


Рисунок 3.31 – График 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических узлов и узлов раннего ГЦР

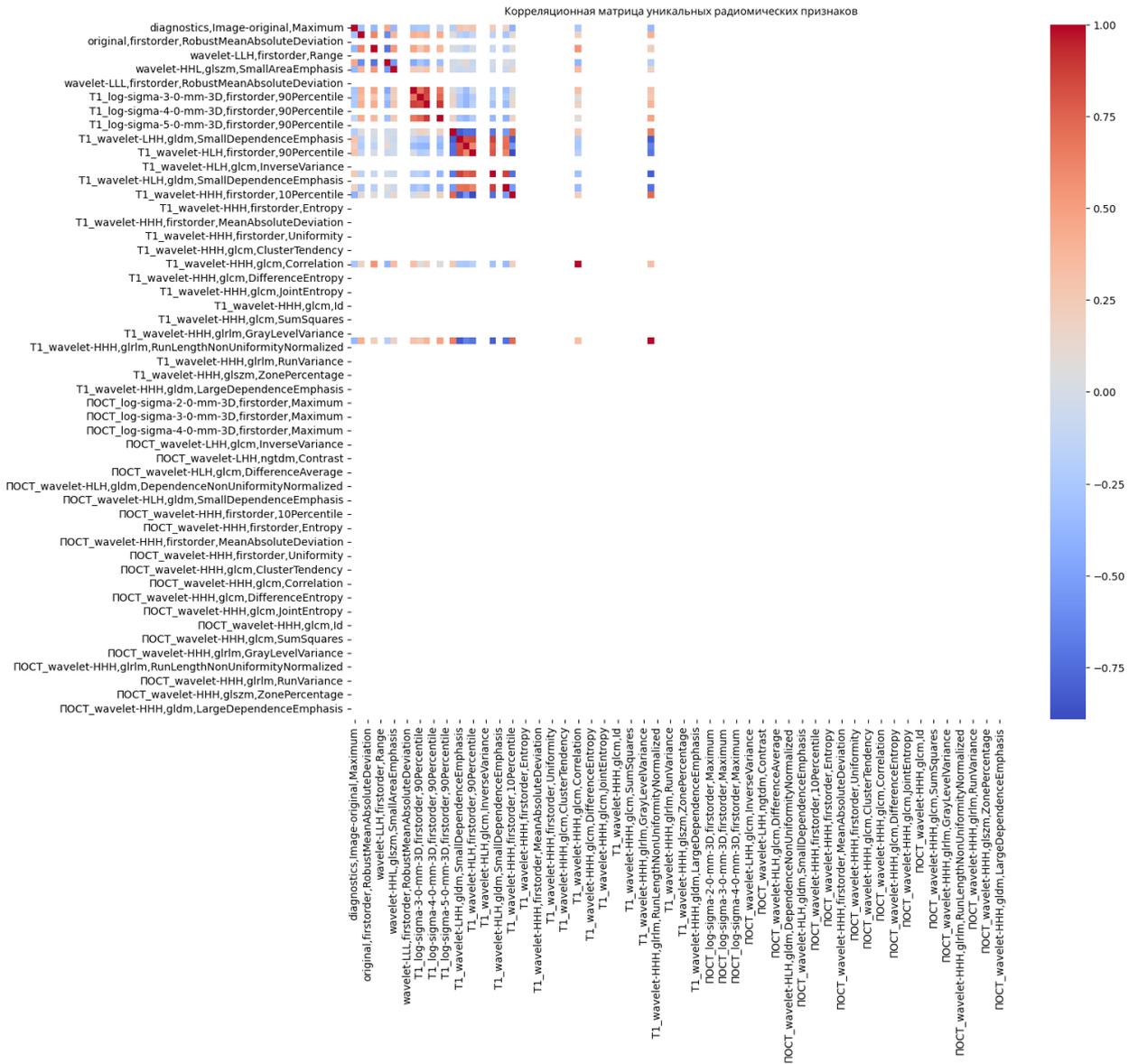


Рисунок 3.32 – График 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических узлов и узлов раннего ГЦР

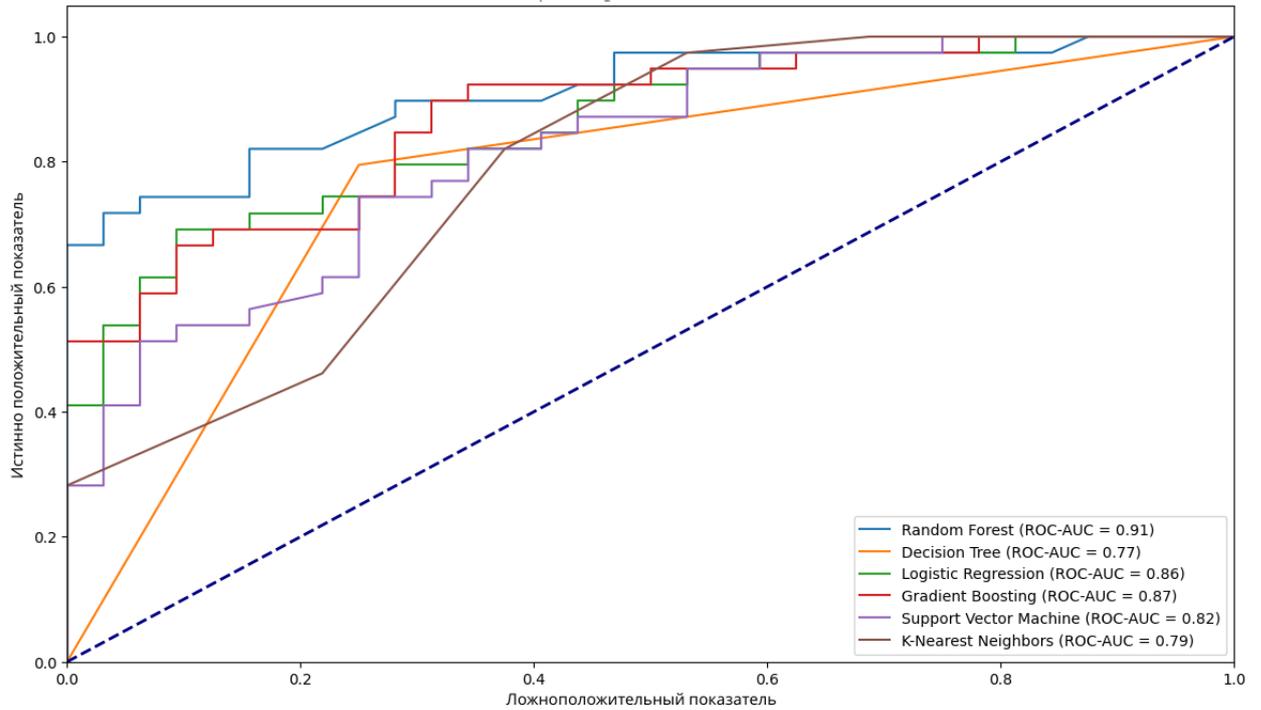


Рисунок 3.33 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических узлов и узлов раннего ГЦР при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидации

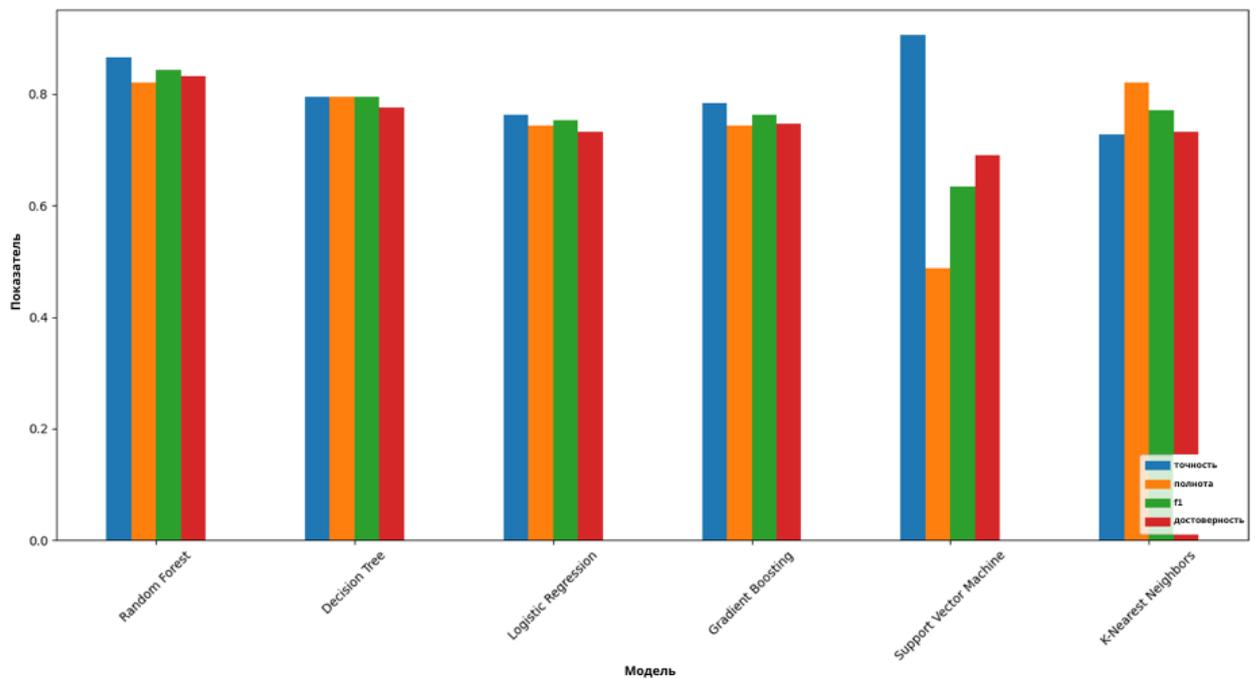


Рисунок 3.34 – График метрик в дифференциальной диагностике диспластических узлов и узлов раннего ГЦР при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

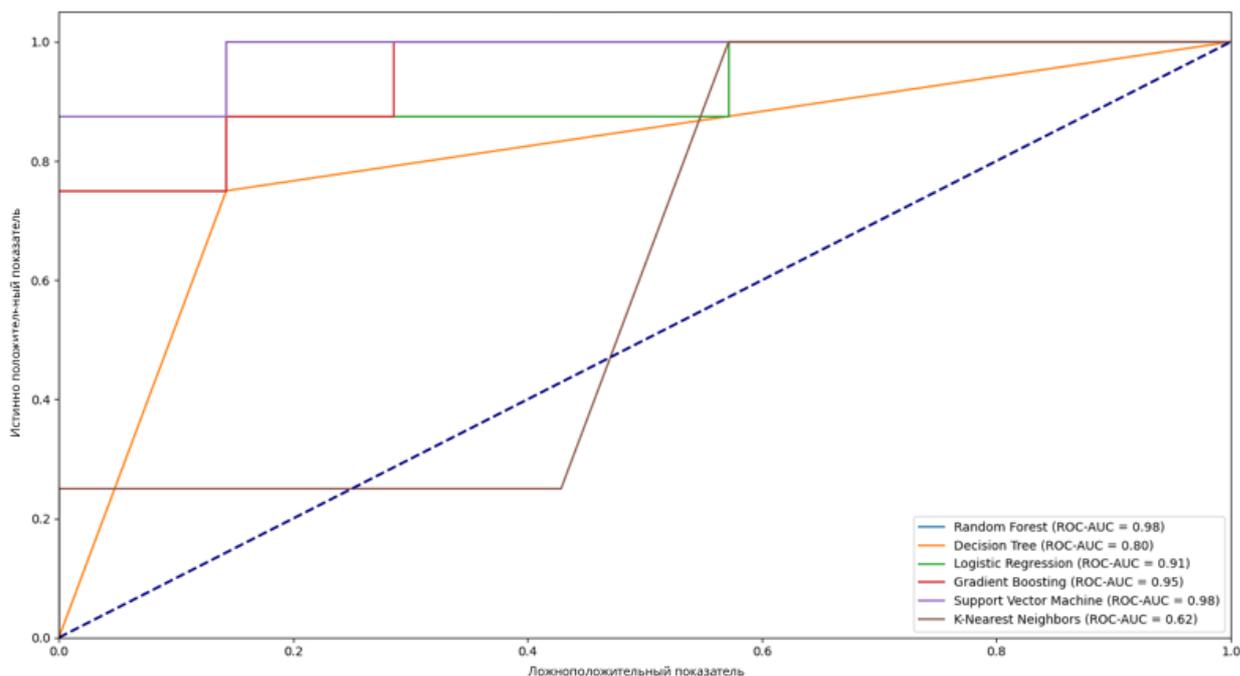


Рисунок 3.35 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических узлов и узлов раннего ГЦР при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

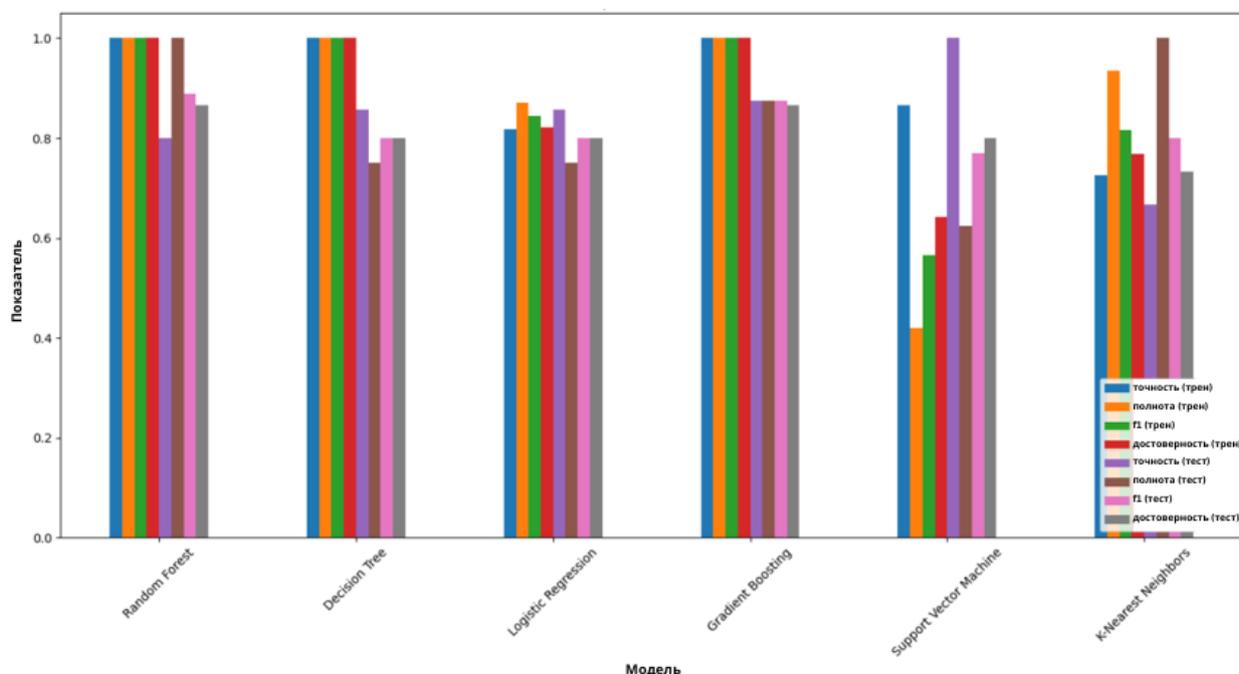


Рисунок 3.36 – График метрик в дифференциальной диагностике диспластических узлов и узлов раннего ГЦР при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

При оценке полученных данных было показано, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest, при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,91, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок, чувствительность составила 0,82, специфичность 0,84.

Наиболее низкими показателями площади под ROC-кривой после проведенной кросс-валидации обладала модель Decision Tree с показателем 0,77 и модель K-Nearest Neighbors с показателем 0,79.

Без применения кросс-валидации наивысшие идентичные результаты показала модель Random Forest, а также Support Vector Machine с показателями ROC-AUC 0,98. Decision Tree, K-Nearest Neighbors показали наиболее слабые дискриминативные способности при оценке тестовой группы без кросс-валидации с показателями ROC-AUC 0,80 и 0,62 [1].

Для решения задачи дифференциальной диагностики диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования (сценарий 0 против 1) было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, затем были удалены коррелирующие признаки (65 признаков), отобрано 35 уникальных признаков. Далее был проведен анализ и сравнение метрик моделей машинного обучения в задаче дифференциальной диагностики диспластических узлов и узлов раннего ГЦР с кросс-валидацией и без, полученные результаты отражены рисунках 3.37 – 3.42.

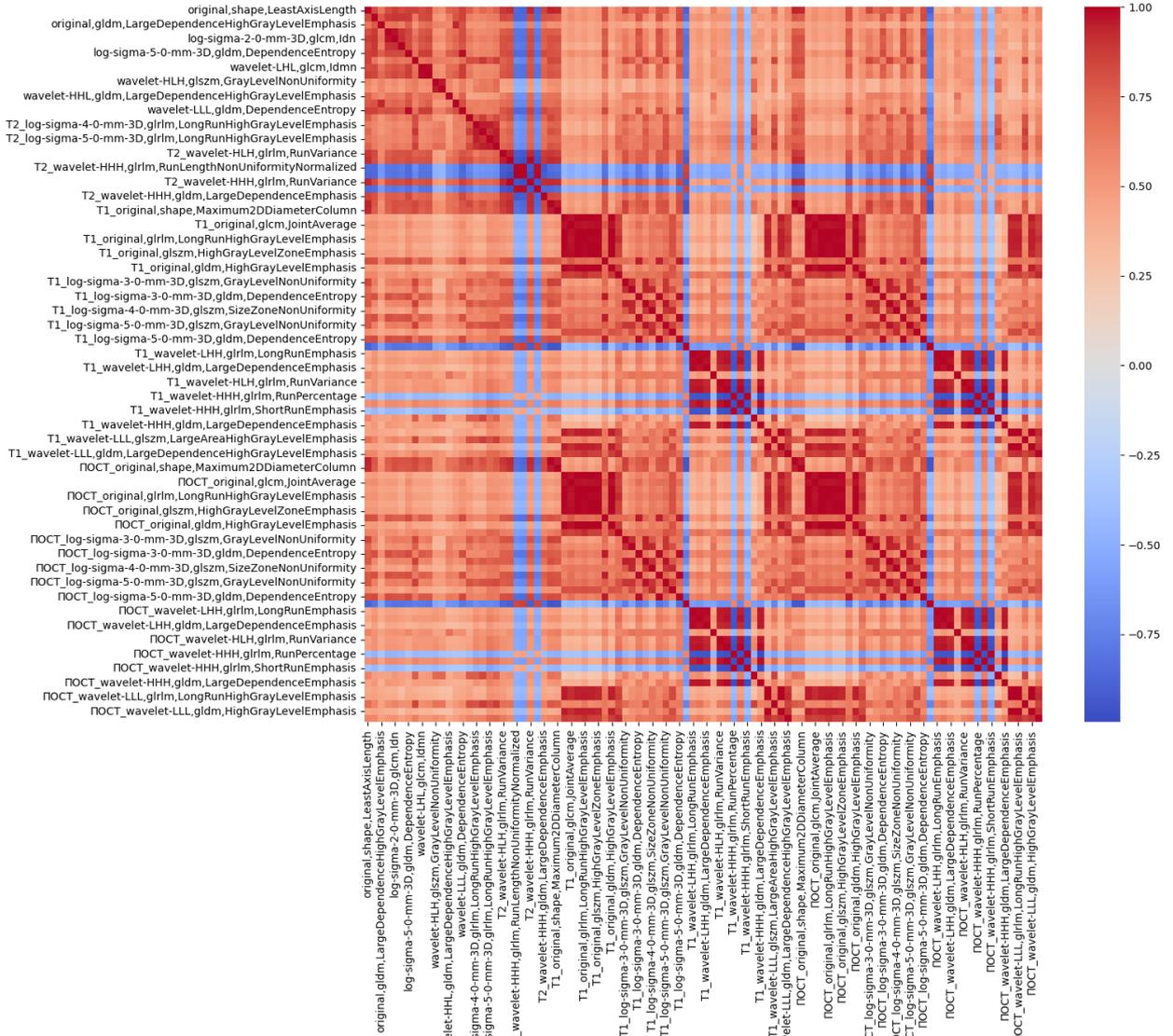


Рисунок 3.37 – График 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования

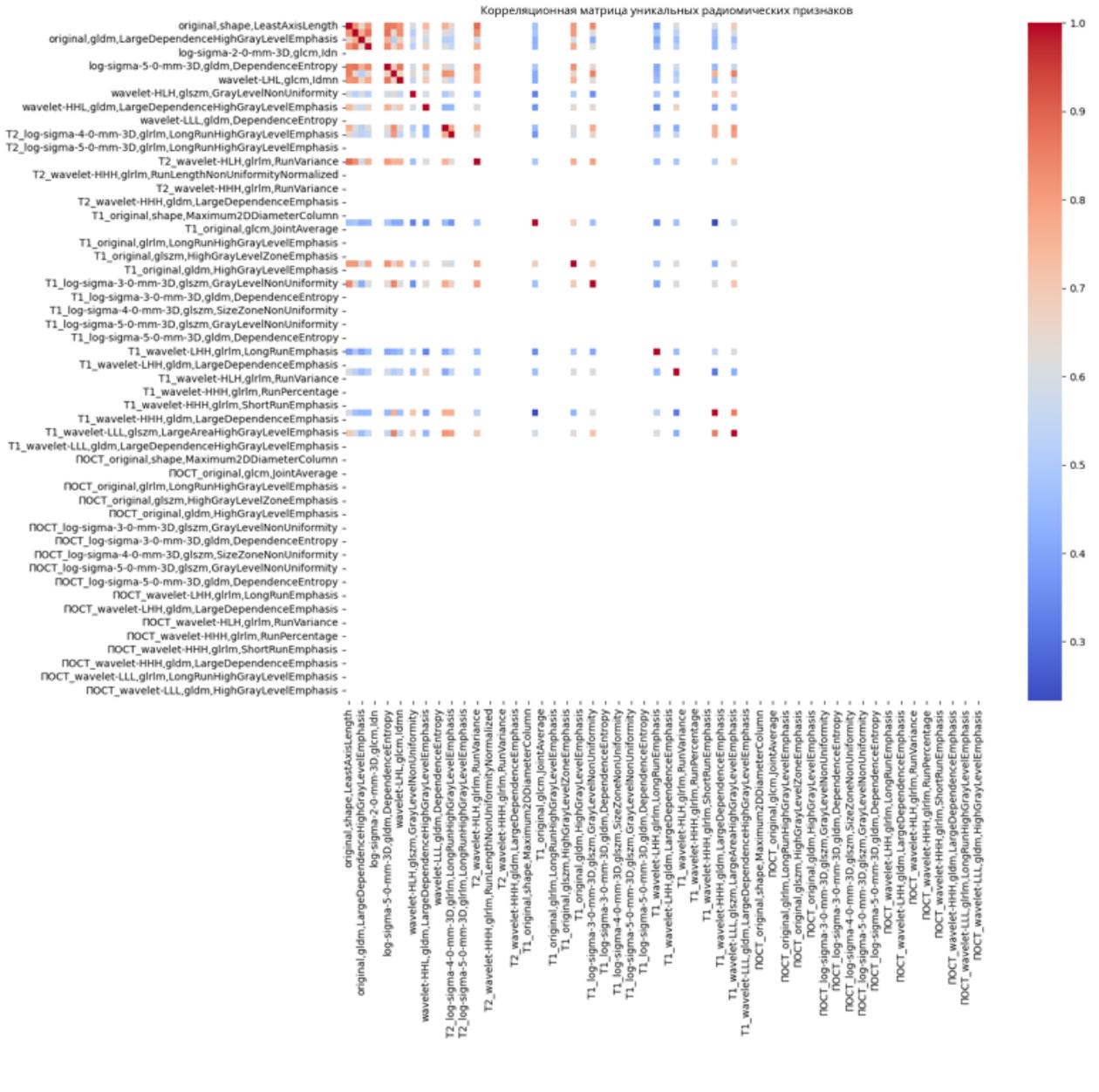


Рисунок 3.38 – График 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования

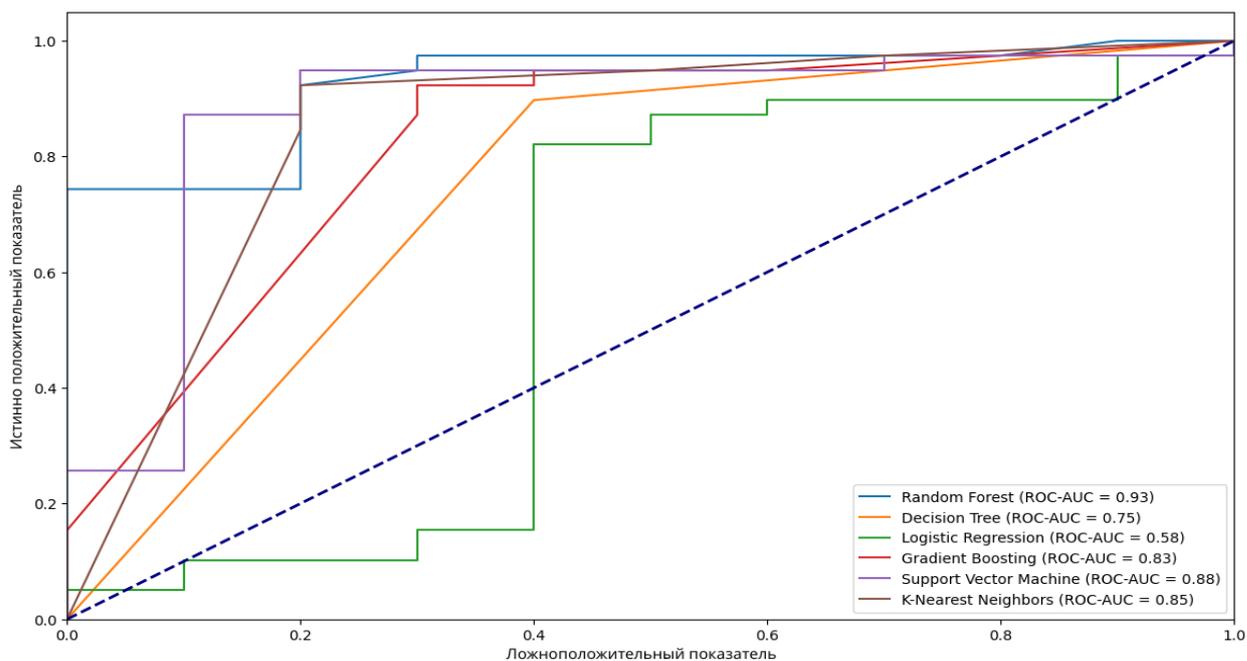


Рисунок 3.39 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

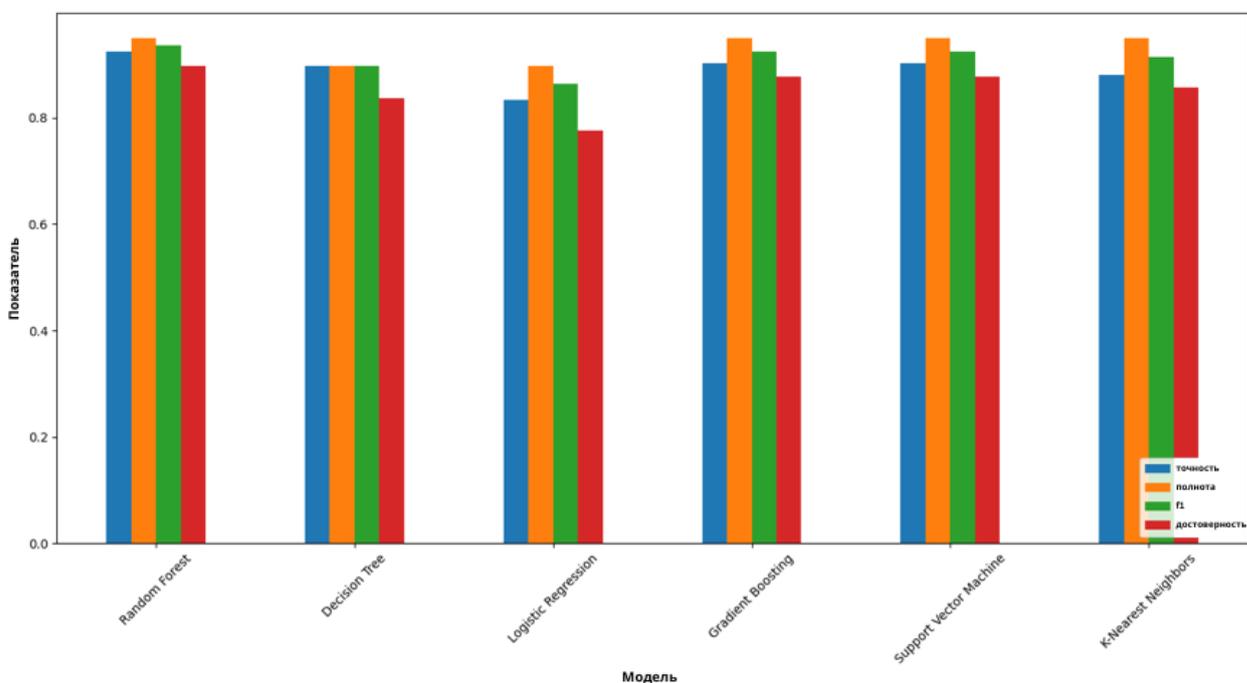


Рисунок 3.40 – График метрик в дифференциальной диагностике диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

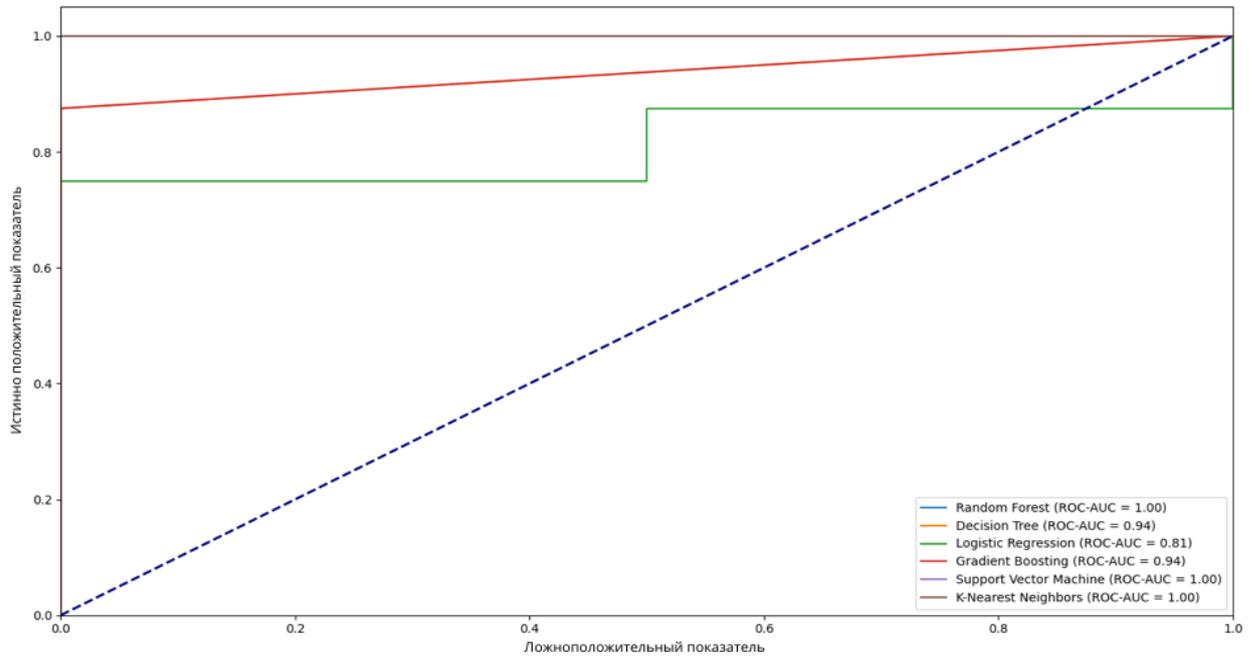


Рисунок 3.41 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

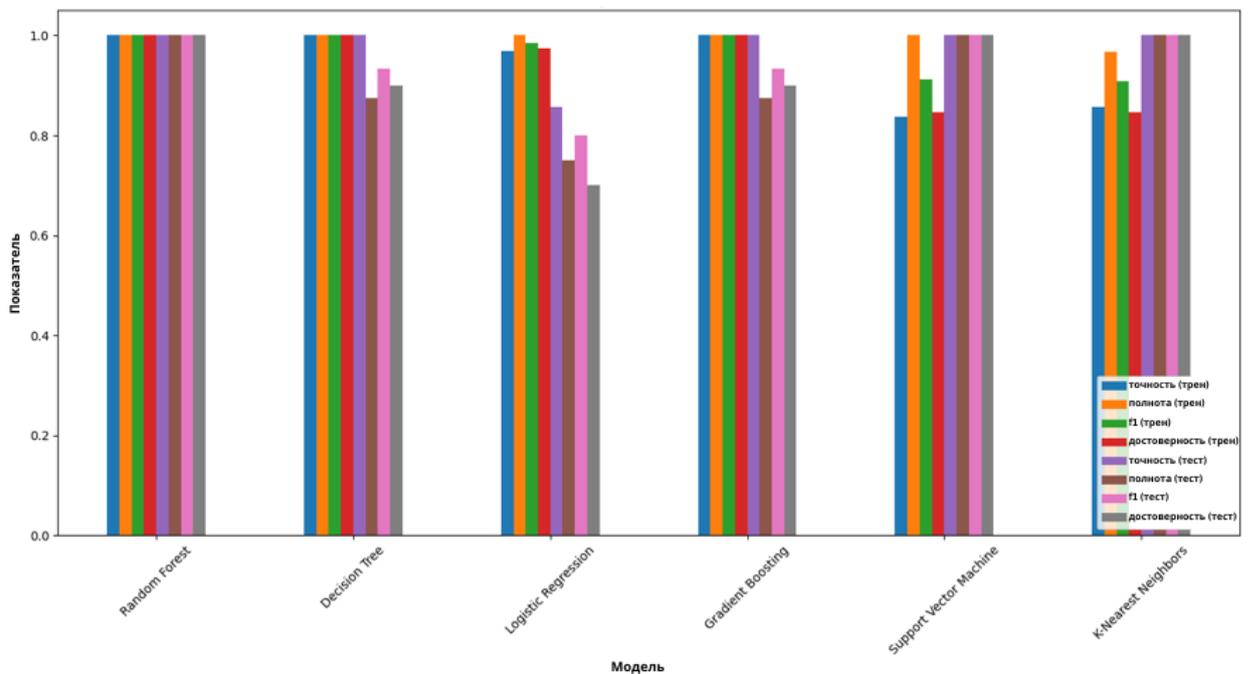


Рисунок 3.42 – График метрик в дифференциальной диагностике диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

В результате построения и анализа графиков ROC-кривой и сравнения таблицы других метрик было получено, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,93, чувствительность составила 0,94, специфичность 0,70.

Модель Decision Tree показала наиболее слабые показатели при проведенной кросс-валидации – 0,75.

Без применения кросс-валидации наиболее высокий показатель ROC-AUC продемонстрировали модели Random Forest, Support Vector Machine и K-Nearest Neighbors с идентичным показателем 1,0. Наиболее слабые дискриминативные способности проявила модель Logistic Regression после проведенной кросс-валидации – показатель ROC-AUC 0,81.

Для решения задачи дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования (сценарий 2 против 0) было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, затем были удалены коррелирующие признаки (65 признаков), отобрано 35 уникальных признаков. Далее был проведен анализ и сравнение метрик моделей машинного обучения в задаче дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования с кросс-валидацией и без, полученные результаты отражены рисунках 3.43 – 3.48.

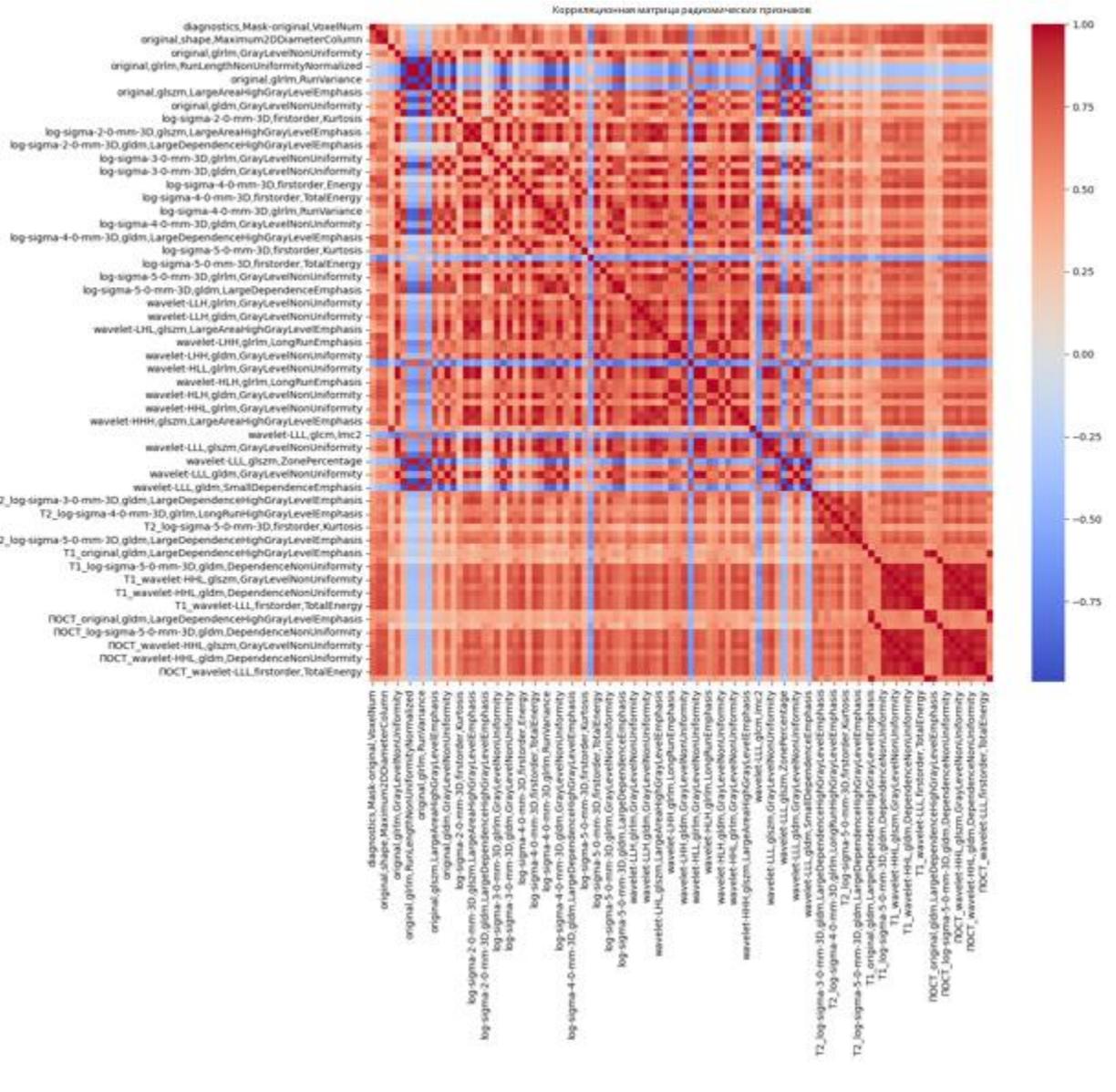


Рисунок 3.43 – График 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации узлов раннего ГЦР и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования

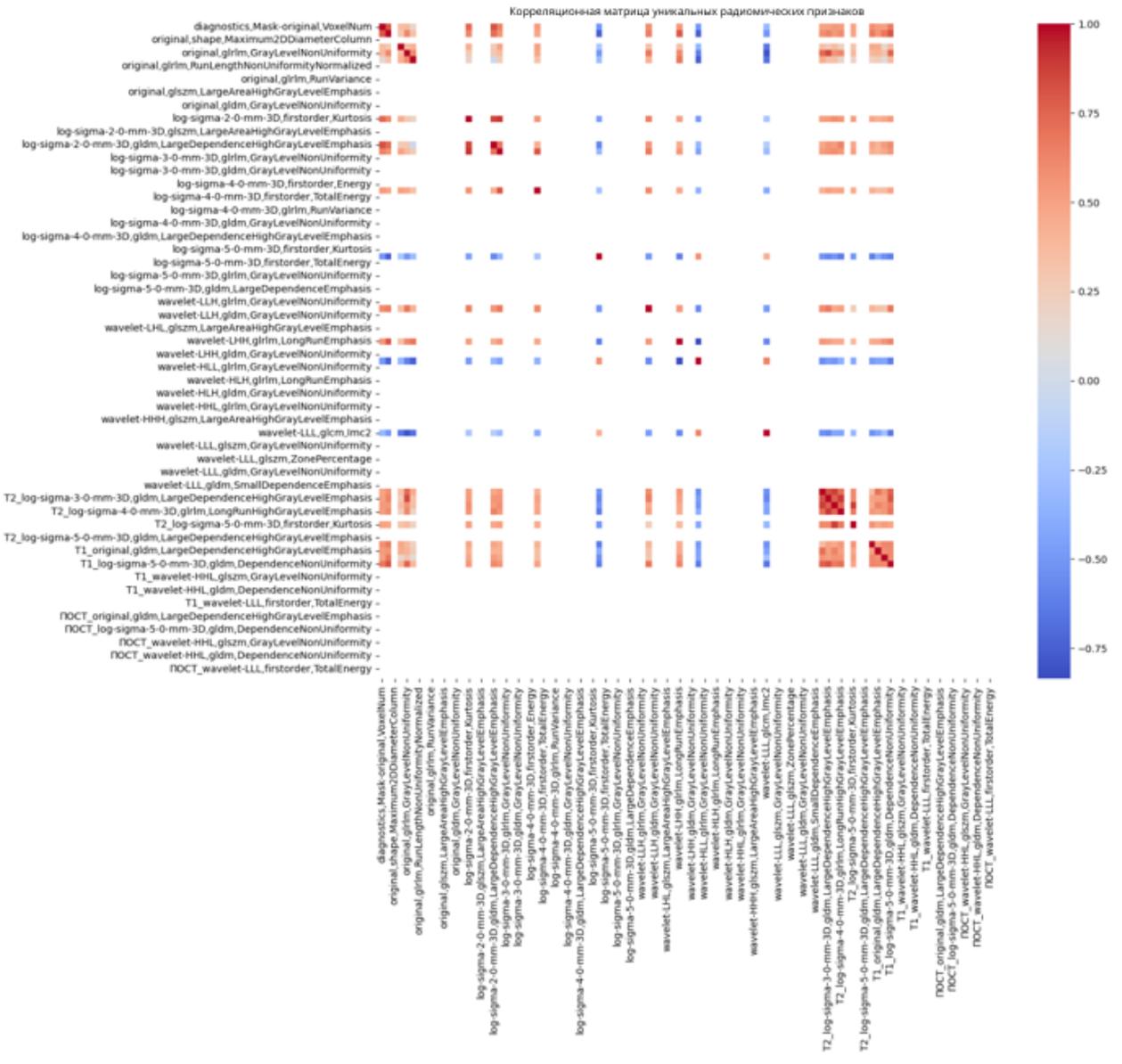


Рисунок 3.44 – График 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации узлов раннего ГЦР и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования

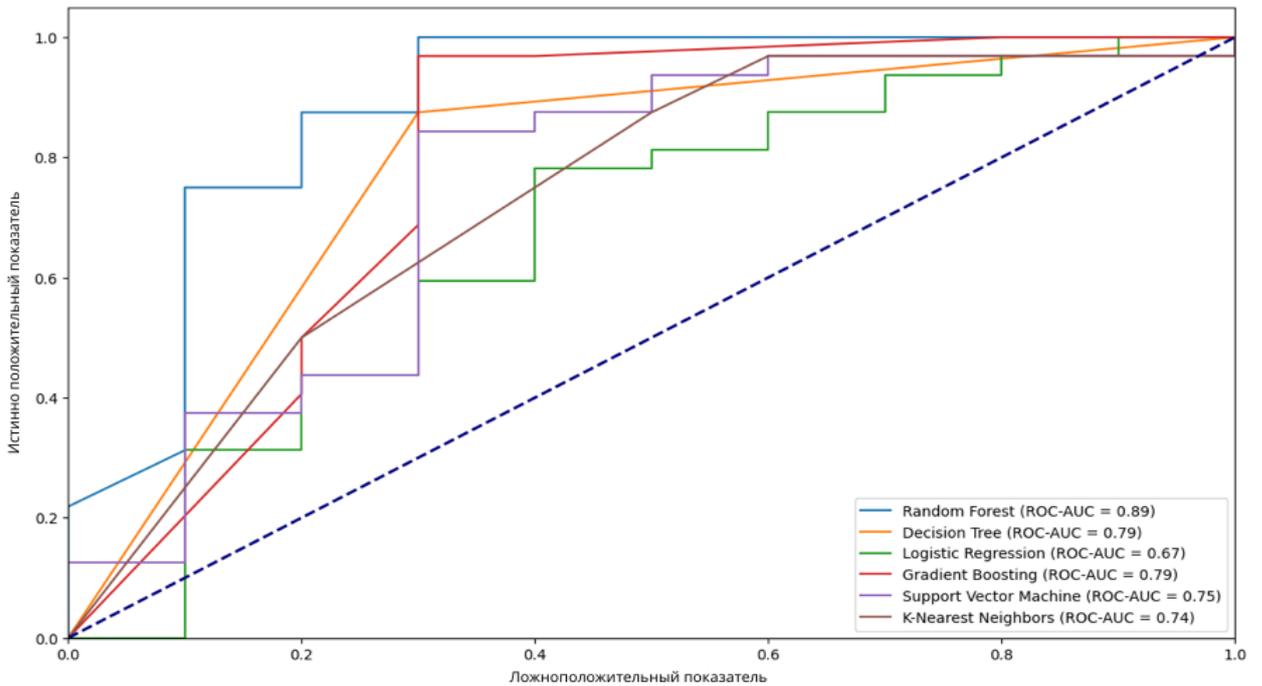


Рисунок 3.45 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

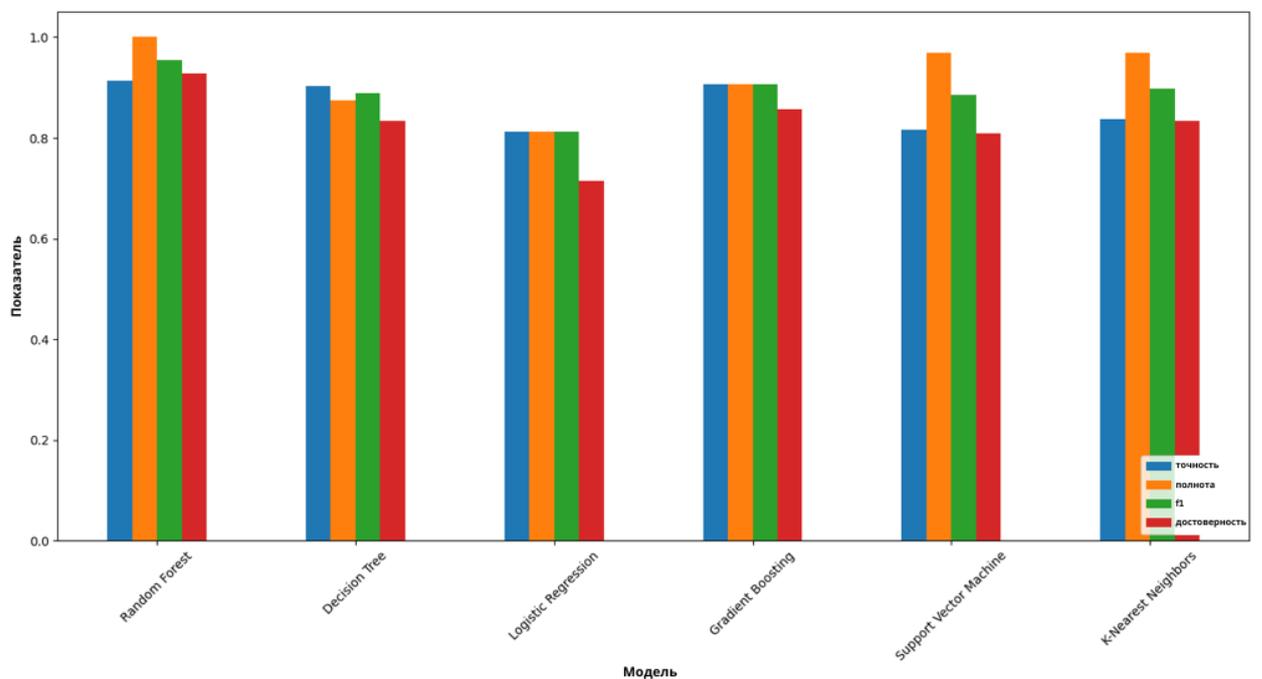


Рисунок 3.46 – График метрик в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

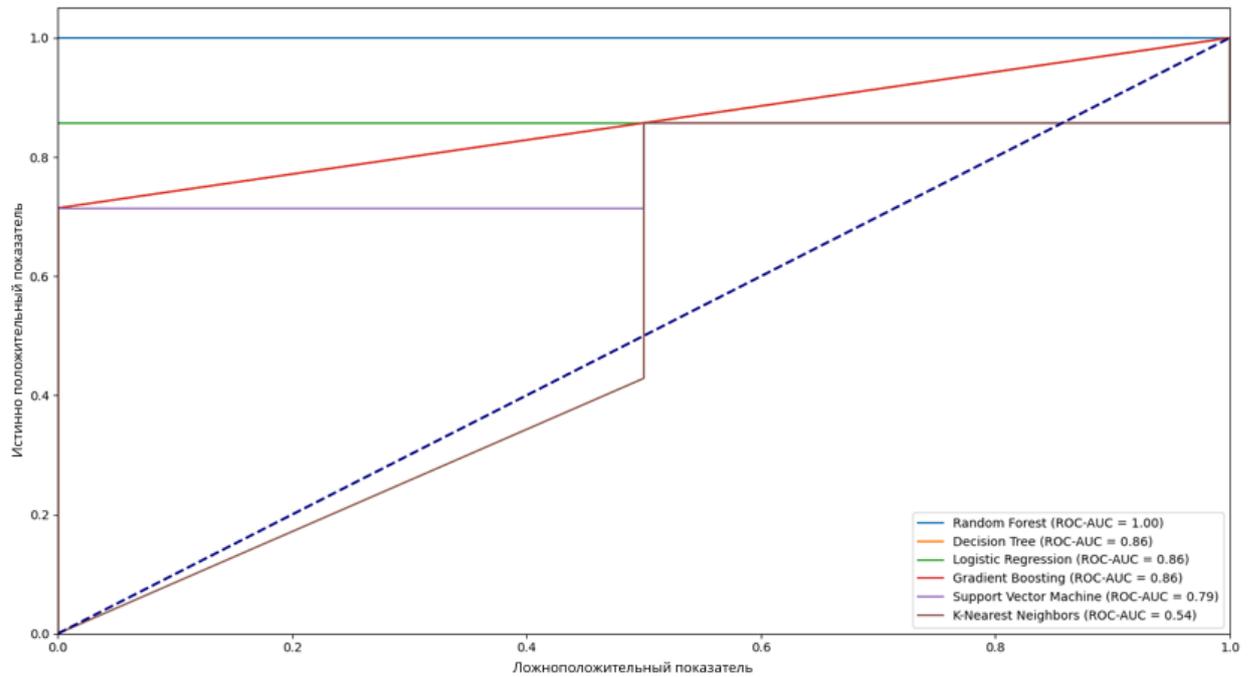


Рисунок 3.47 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

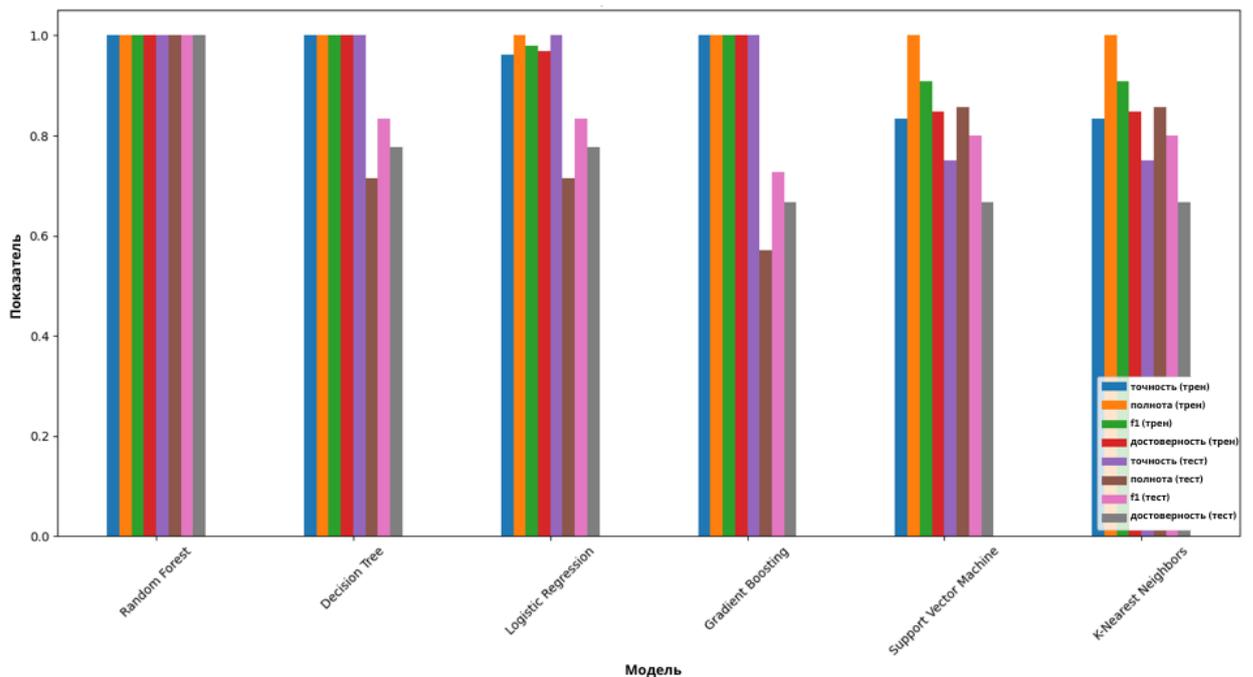


Рисунок 3.48 – График метрик в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

После анализа полученных данных было показано, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации с показателем площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) 0,89, чувствительность составила 0,94, специфичность 0,70. Модель Logistic Regression показала наихудший результат с показателем 0,67.

Без применения кросс-валидации наиболее высокие ROC-AUC продемонстрировала модель Random Forest с показателем 1,0, а также модели Decision Tree, Logistic Regression и Gradient Boosting показали одинаковый результат – 0,86. Модель K-Nearest Neighbors проявила самые слабые дискриминативные способности на тестовых выборках с показателем 0,54 [1].

Для решения задачи дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов (сценарий 2 против 3), было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, затем были удалены коррелирующие признаки (65 признаков), отобрано 35 уникальных признаков. Далее был проведен анализ и сравнение метрик моделей машинного обучения в задаче дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов с кросс-валидацией и без, полученные результаты отражены рисунках 3.49 – 3.54.

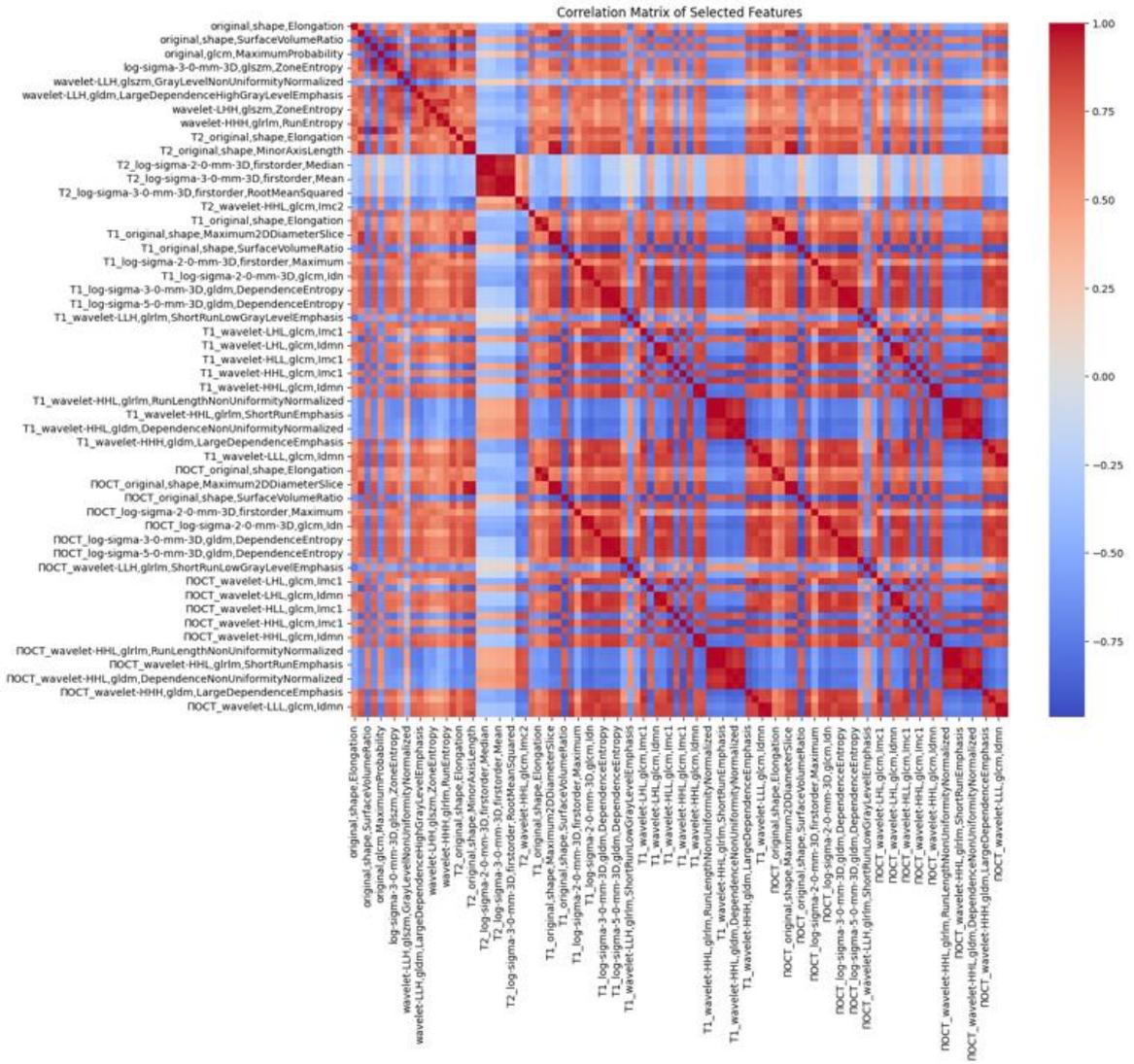


Рисунок 3.49 – График 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов

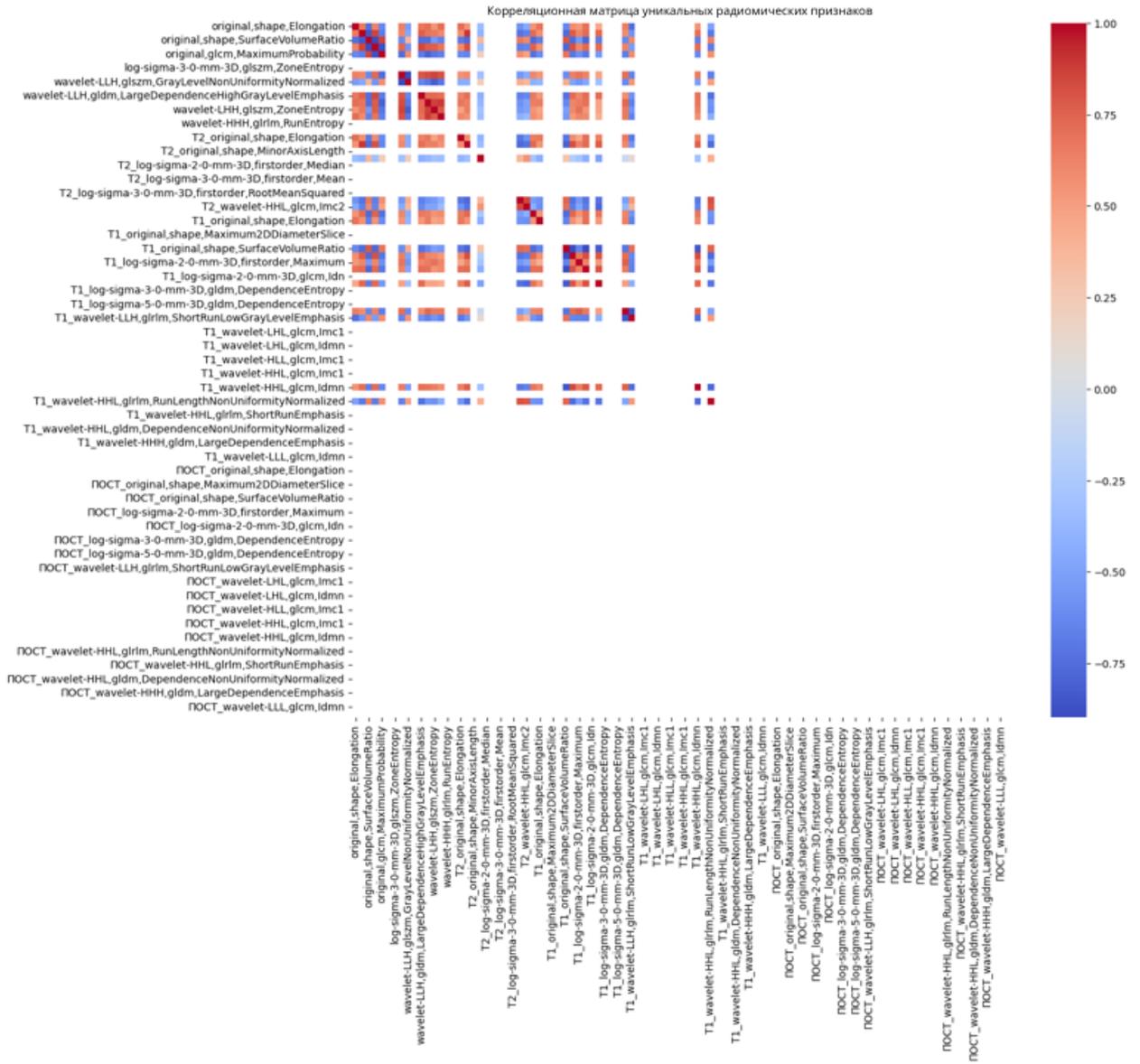


Рисунок 3.50 – График 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов

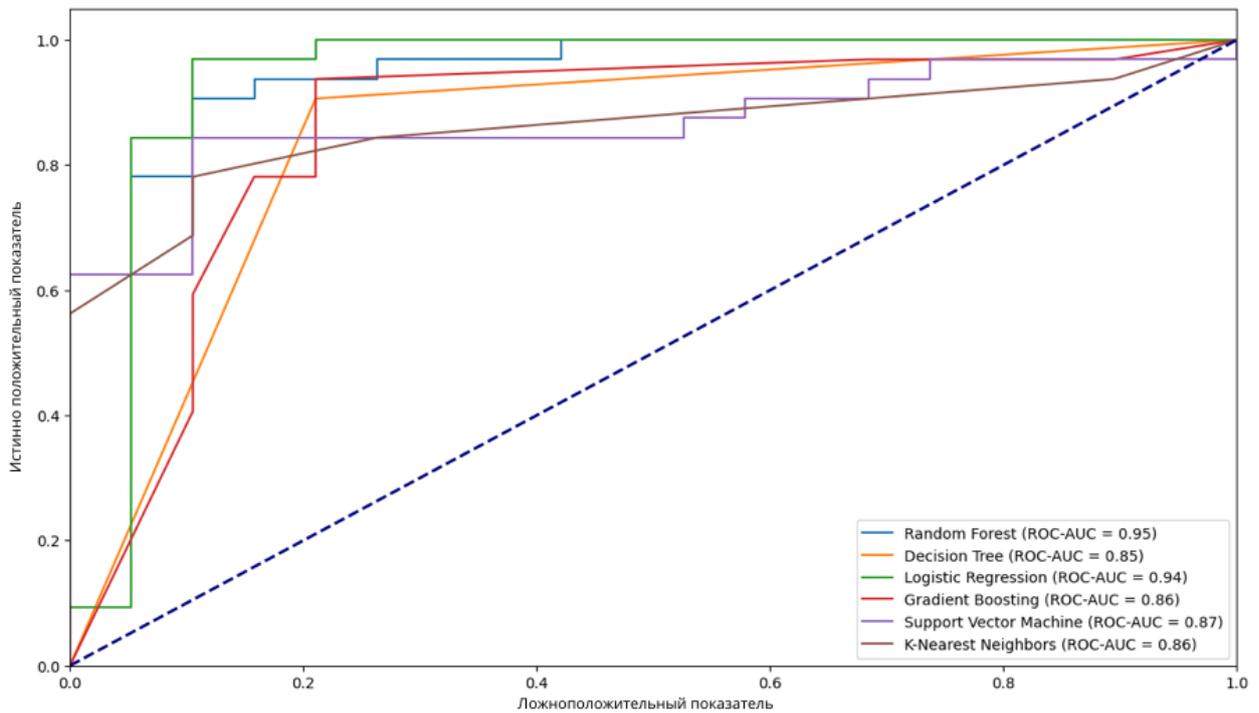


Рисунок 3.51 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

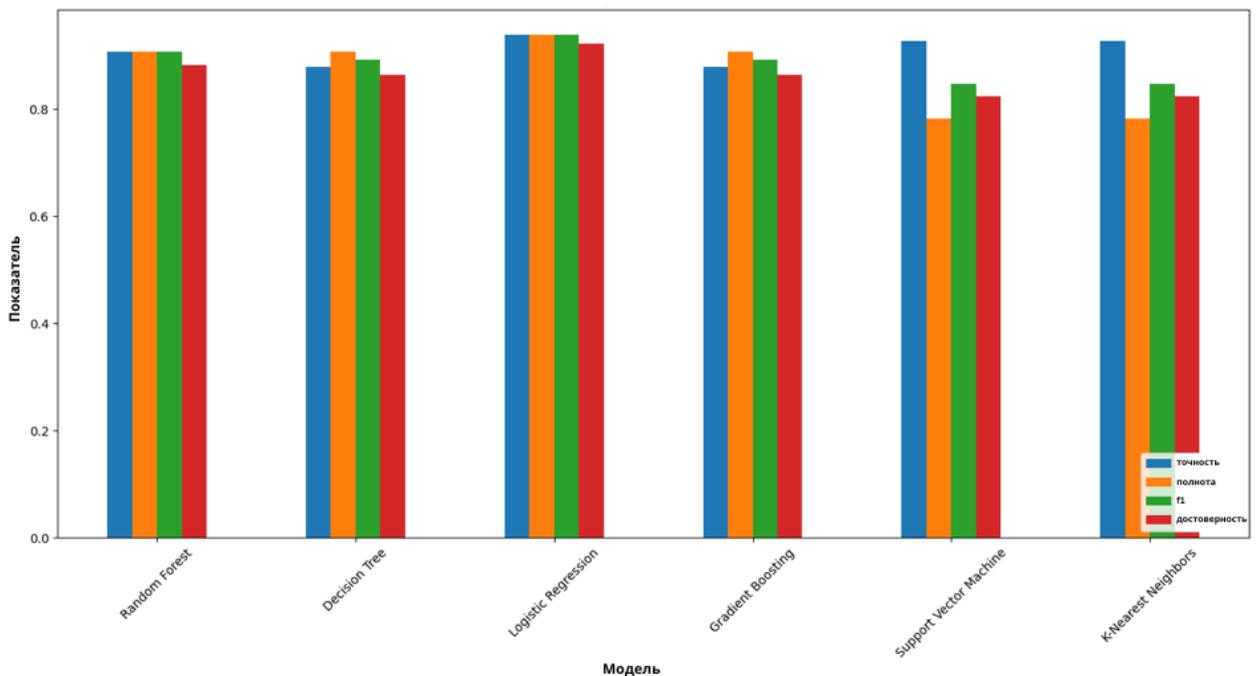


Рисунок 3.52 – График метрик в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

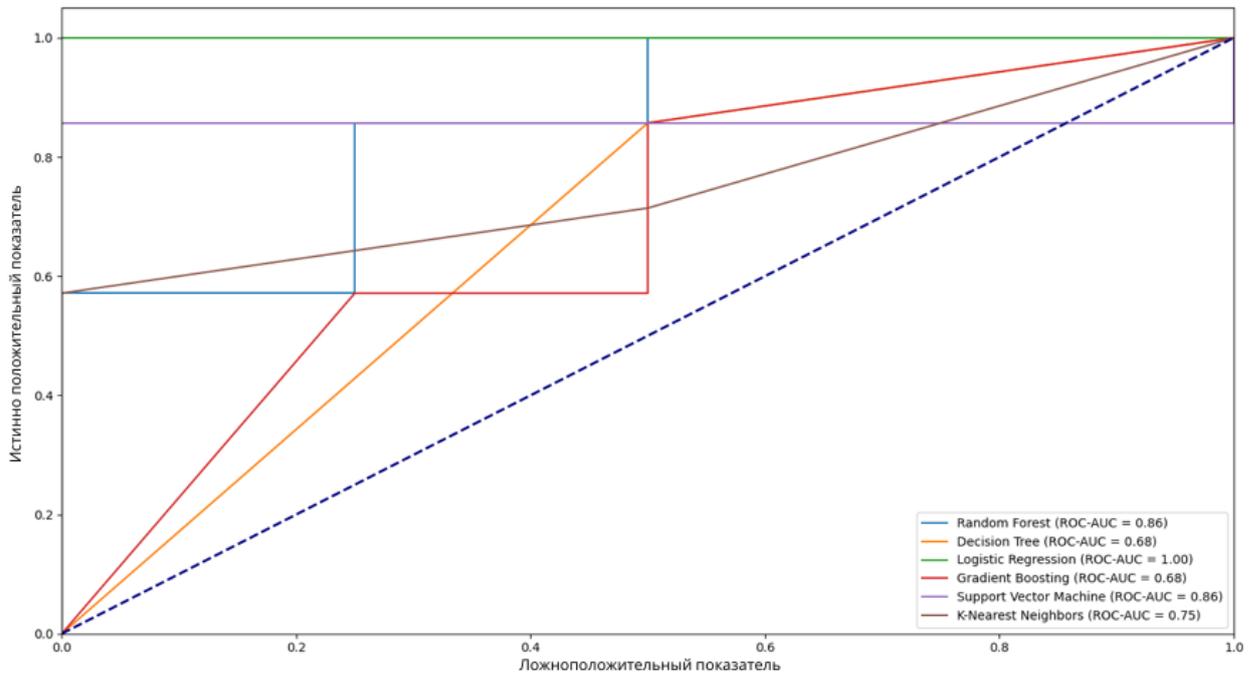


Рисунок 3.53 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

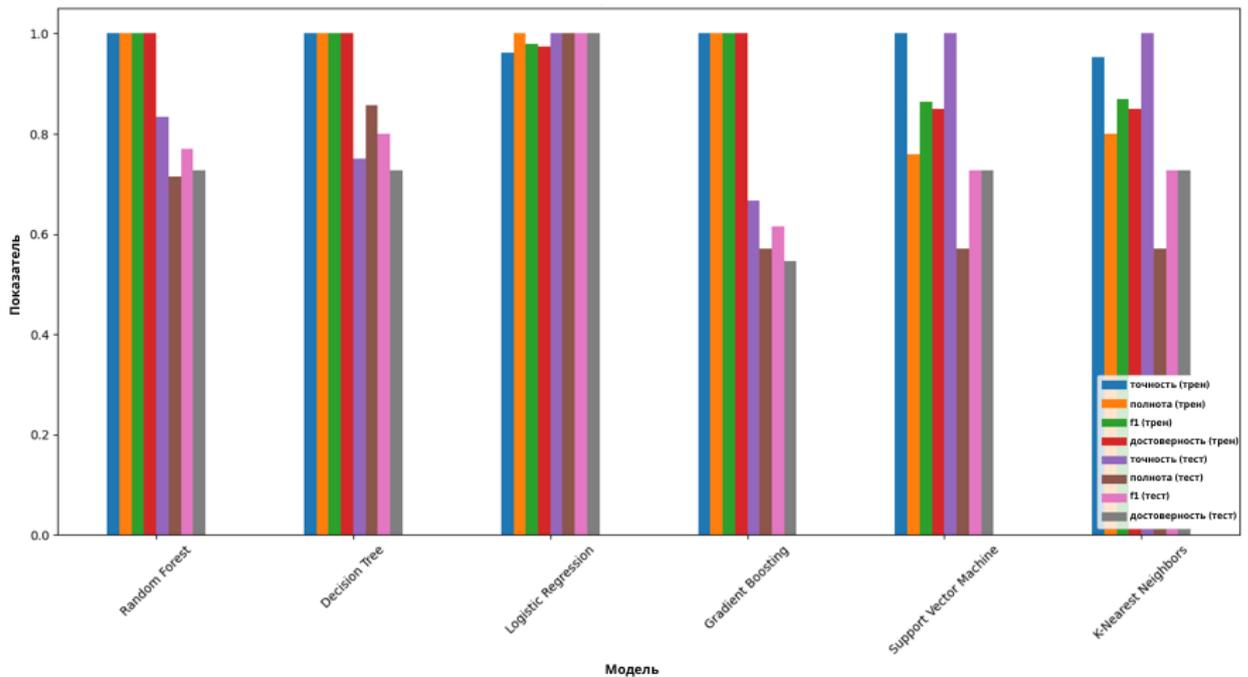


Рисунок 3.54 – График метрик в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

При оценке полученных данных было показано, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,95, чувствительность составила 0,93, специфичность 0,89.

Модель Logistic Regression обладала показателем 0,94, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок. Наиболее низкими показателями обладала модель Decision Tree с показателями 0,85.

Без проведения кросс-валидации, модель Logistic Regression обладала самым высоким показателем площади под ROC-кривой с показателем 1,0, а модели Decision Tree и Gradient Boosting обладали идентичными наименьшими дискриминативными показателями – 0,68.

Для решения задачи дифференциальной диагностики регенераторных узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования (сценарий 3 против 0) было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, затем были удалены коррелирующие признаки (65 признаков), отобрано 35 уникальных признаков. Далее был проведен анализ и сравнение метрик моделей машинного обучения в задаче дифференциальной диагностики узлов регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования с кросс-валидацией и без, полученные результаты отражены рисунках 3.55 – 3.60.

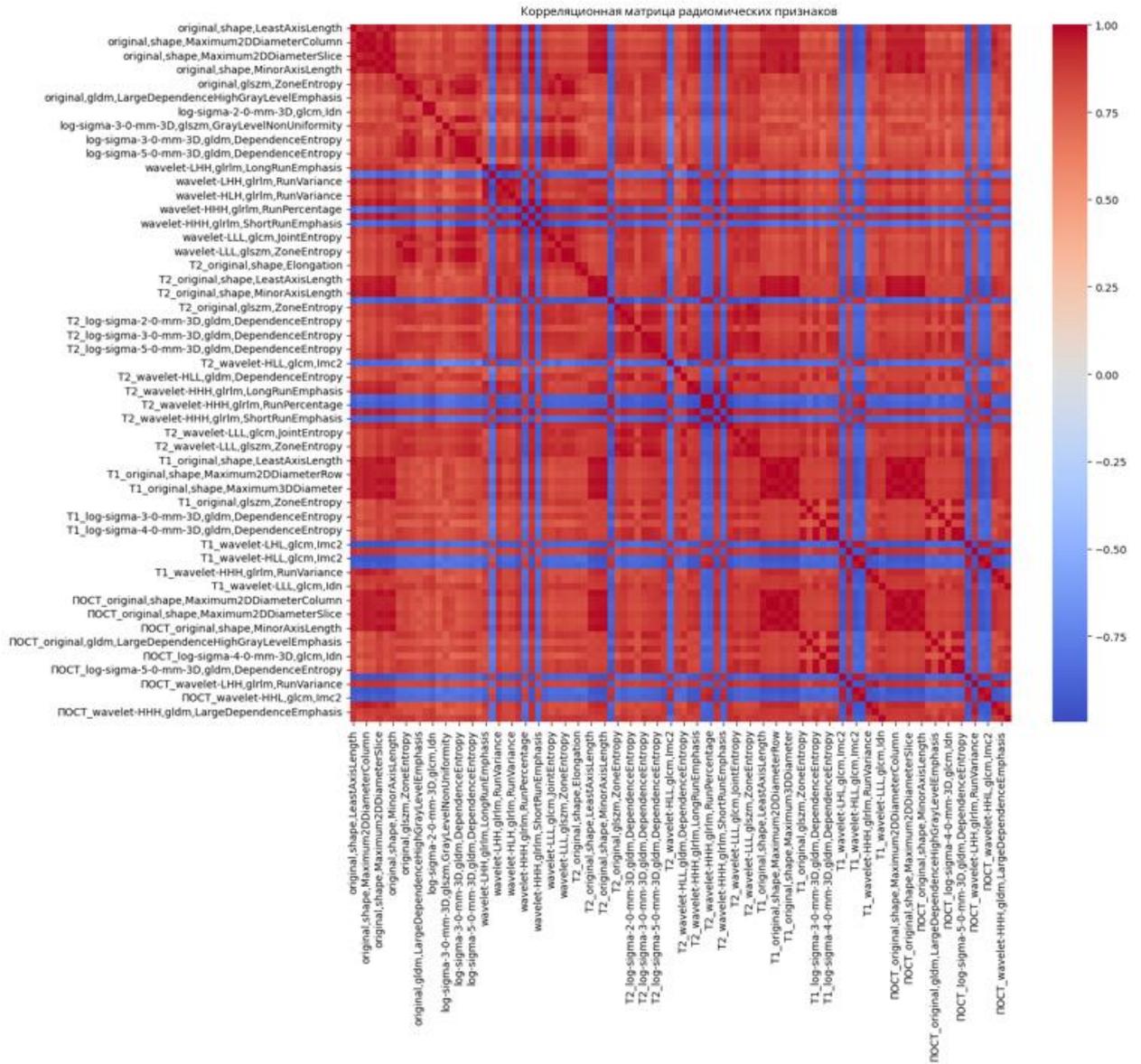


Рисунок 3.55 – График 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования

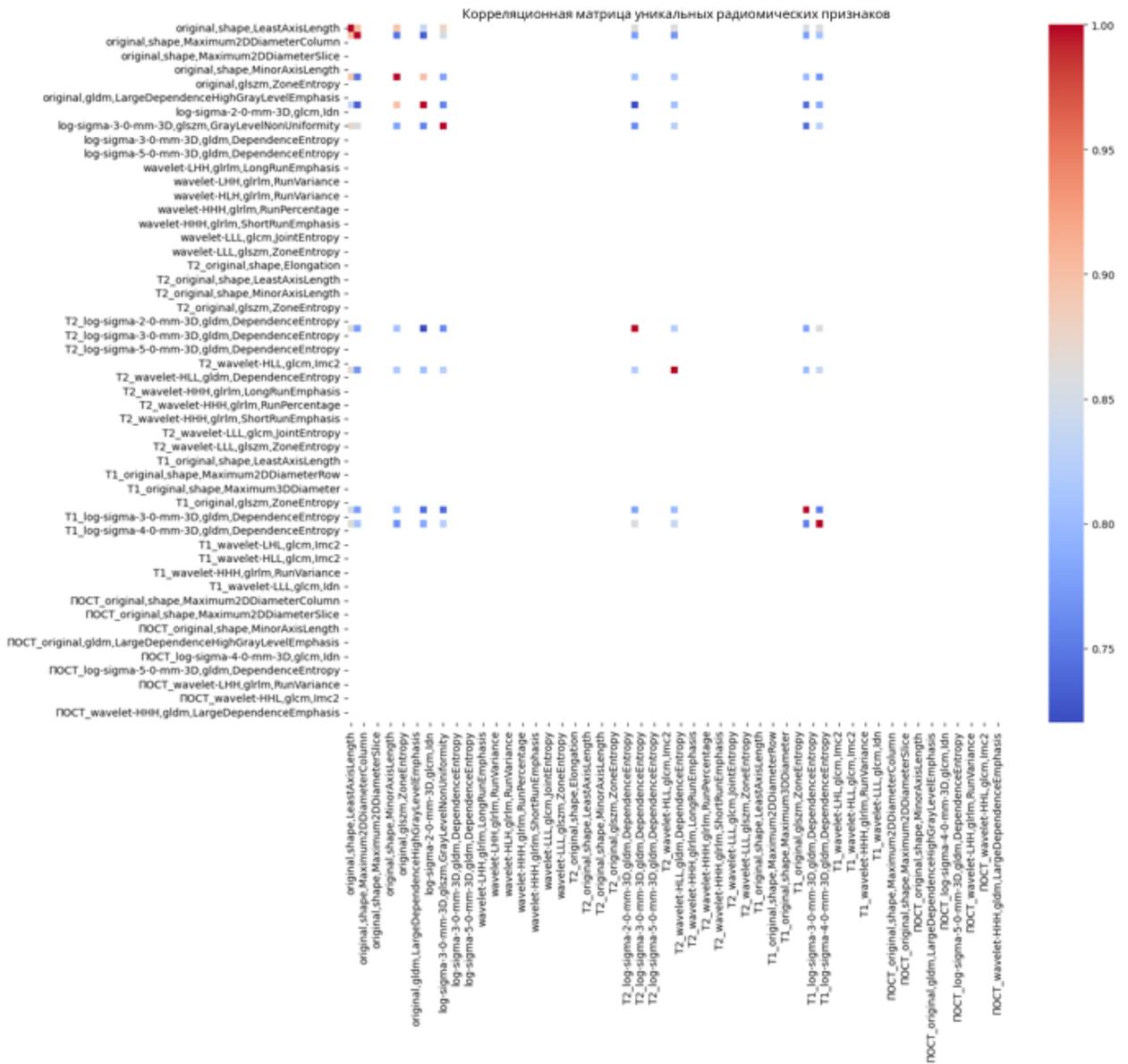


Рисунок 3.56 – График 35 уникальных радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования

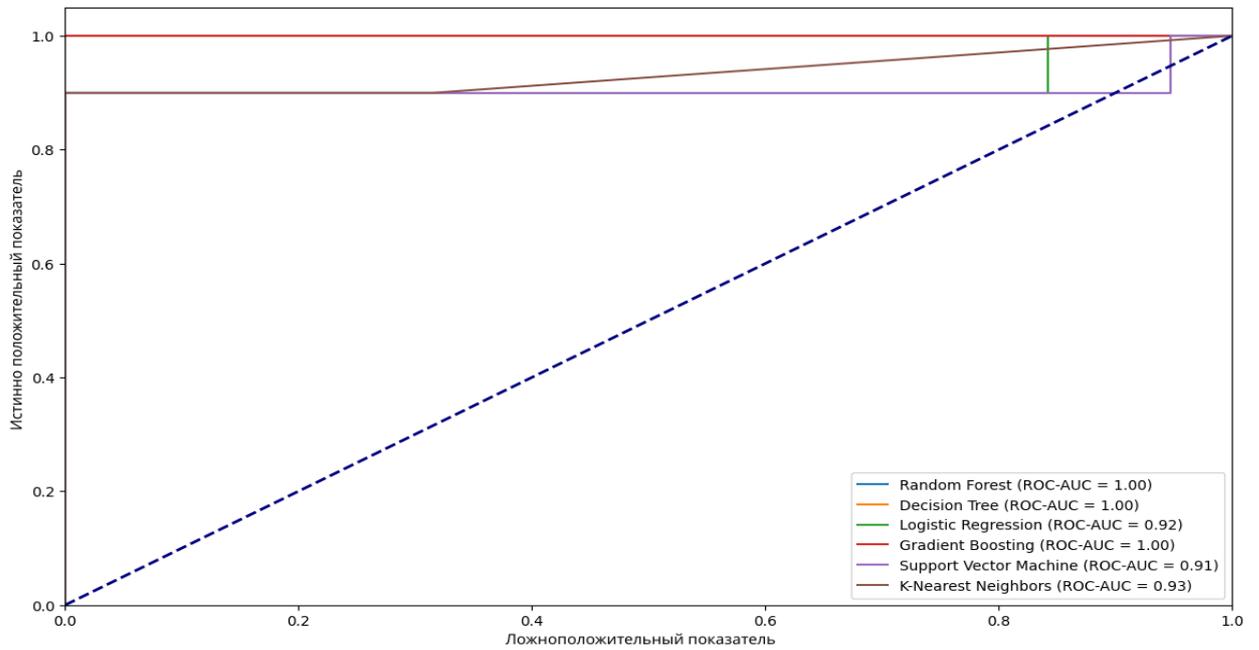


Рисунок 3.57 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

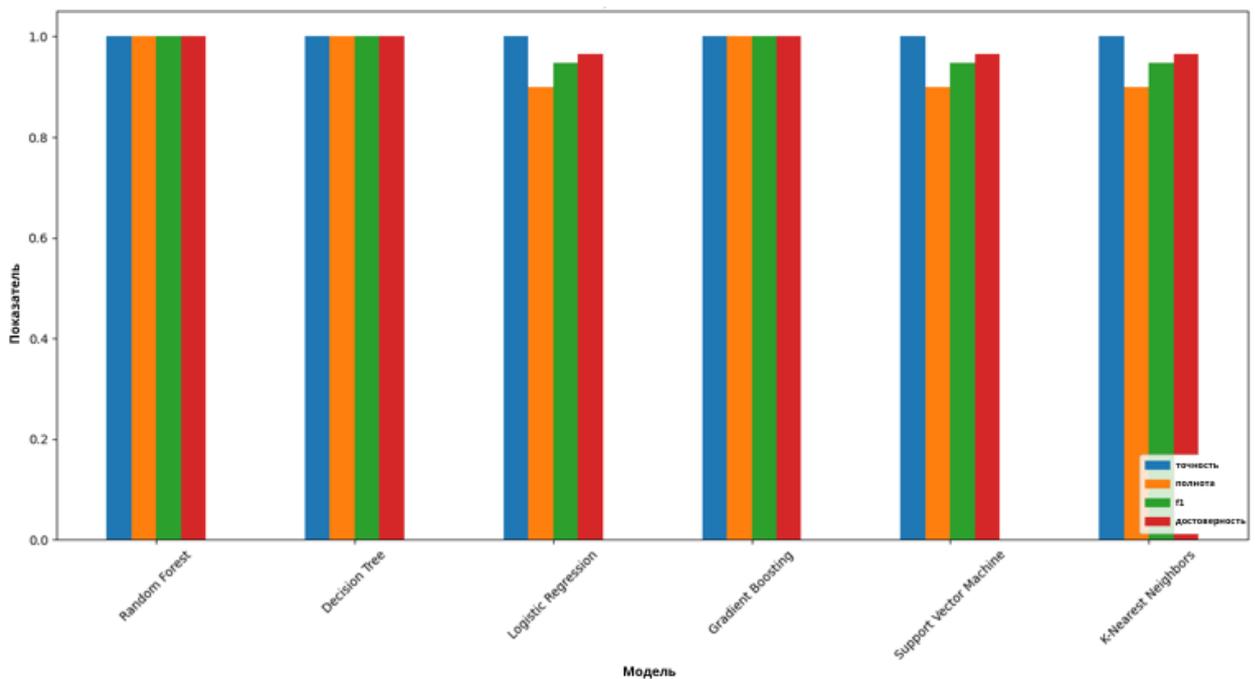


Рисунок 3.58 – График метрик в дифференциальной диагностике регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения с проведенной кросс-валидацией

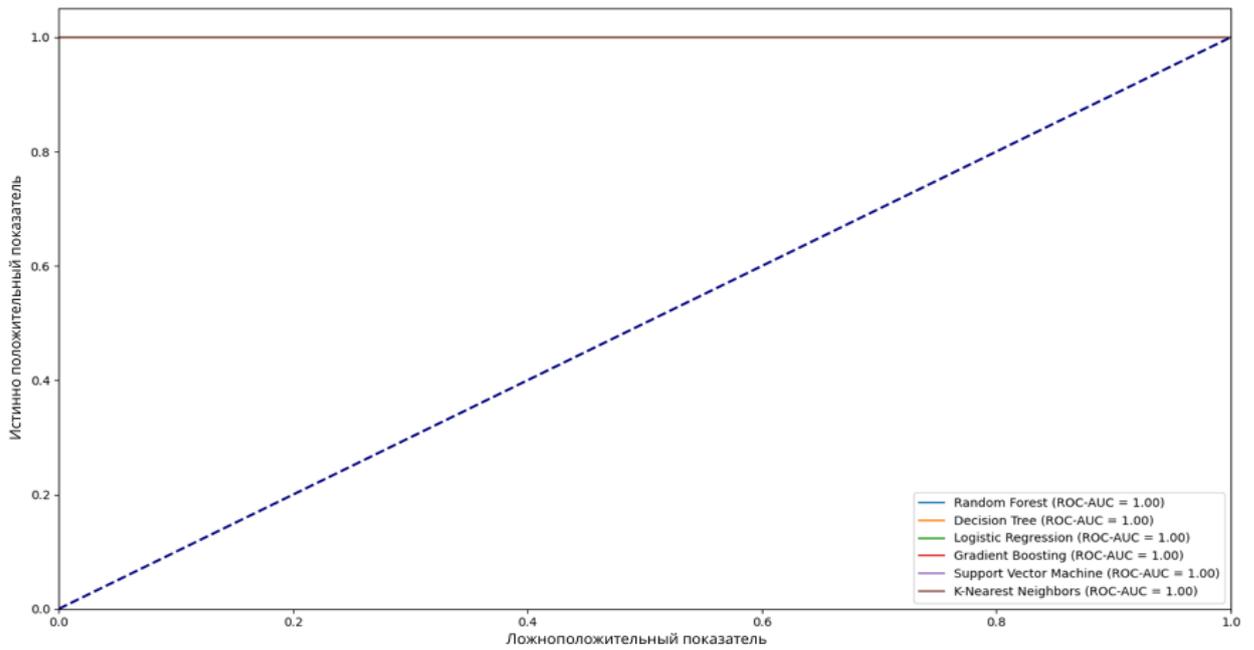


Рисунок 3.59 – Графики ROC-кривой в дифференциальной диагностике регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

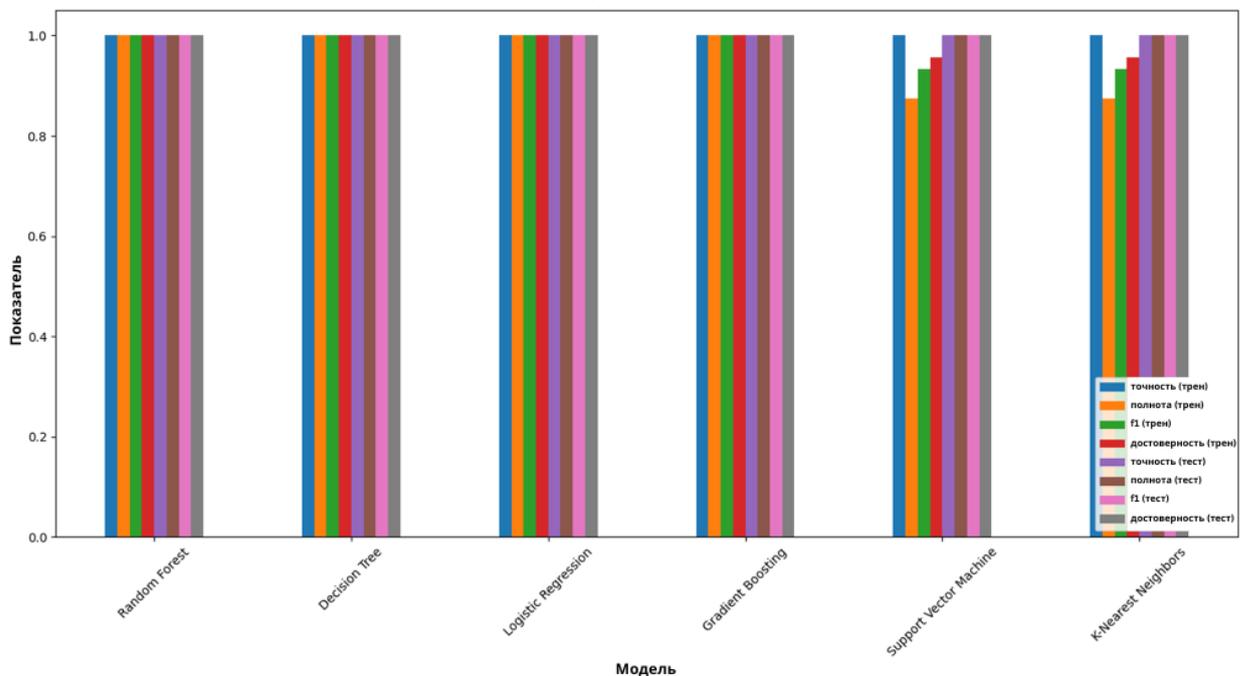


Рисунок 3.60 – График метрик в дифференциальной диагностике регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования при сравнении 6 моделей машинного обучения без проведенной кросс-валидации

При оценке полученных данных было показано, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладали модели Random Forest, Decision Tree и Gradient Boosting при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 1,0, чувствительность составила 100, специфичность 100. Модель Support Vector Machine обладала самым низким значением в данном сценарии с показателем 0,91, что по-прежнему соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок. Без проведения кросс-валидации, все 6 обученных моделей обладали самым высоким показателем площади под ROC-кривой с показателем 1,0.

Сравнительные данные показателя ROC_AUC всех созданных бинарных моделей при кросс-валидации и без нее представлены в сводной таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Показатели ROC_AUC бинарных моделей машинного обучения при кросс-валидации и без кросс-валидации

Радиомическая модель (ROC_AUC)	Random Forest	Decision Tree	Logistic Regression	Gradient Boosting	Support Vector Machine	K-Nearest Neighbors
Диспластический узел + регенераторный узел (кросс-валидация)	0.89	0.73	0.95	0.85	0.82	0.85
Диспластический узел + регенераторный узел (без кросс валидации)	0.94	0.94	0.94	0.88	1.0	1.0
Диспластический узел + ранний ГЦР (кросс-валидация)	0.91	0.77	0.86	0.87	0.82	0.79
Диспластический узел + ранний ГЦР (без кросс - валидации)	0.98	0.80	0.91	0.95	0.98	0.62
Диспластический узел + атипичный ГЦР (кросс-валидация)	0.93	0.75	0.58	0.83	0.88	0.85

Продолжение таблицы 3.5

Диспластический узел + атипичный ГЦР (без кросс - валидации)	1.0	0.94	0.81	0.94	1.0	1.0
Ранний ГЦР+ атипичный ГЦР (кросс-валидация)	0.89	0.79	0.67	0.79	0.75	0.74
Ранний ГЦР+ атипичный ГЦР (без кросс-валидация)	1.0	0.86	0.86	0.86	0.79	0.54
Ранний ГЦР+ регенераторный узел (кросс-валидация)	0.95	0.85	0.94	0.86	0.87	0.86
Ранний ГЦР+ регенераторный узел (без кросс-валидация)	0.86	0.68	1.0	0.68	0.86	0.75
Атипичный ГЦР+ регенераторный узел (кросс-валидация)	1.0	1.0	0.92	1.0	0.91	0.93
Атипичный ГЦР+ регенераторный узел (без кросс-валидация)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая неуклонный рост заболеваемости и смертности от ГЦР в России и мире, ранняя диагностика этого заболевания является ключом к выбору своевременной тактики лечения, способной улучшить качество жизни пациентов и ее продлить.

Вирусные гепатиты В, С, D, употребление чрезмерного количества алкоголя и проявление жирового гепатоза печени вследствие развития метаболического синдрома обуславливают развитие цирроза печени, на фоне которого наиболее часто развивается ГЦР. Инвазивная морфологическая верификация сопряжена с высокими рисками осложнений и значительными ограничениями у групп пациентов с циррозом, поэтому современные методы лучевой диагностики являются основными как при ГЦР, так и при других образованиях в печени.

В настоящее время диагноз ГЦР считается обоснованным по данным мультифазной КТ или МРТ без морфологической верификации при наличии типичных признаков контрастирования на фоне цирроза [1, 62, 74]. Однако в ежедневной рутинной практике врачи сталкиваются с неоднозначными случаями, вызывающими сложность в дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР от регенераторных и диспластических узлов, а также узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования.

Для улучшения диагностики создаются современные вспомогательные методы, позволяющие повысить эффективность, сделать методы скрининга доступными и снизить экономические и временные затраты. Одним из таких методов является радиомика (текстурный анализ), который лежит на стыке лучевой диагностики, технологий искусственного интеллекта и математической статистики. Радиомика позволяет полноценно оценить структуру опухоли со всей ее неоднородностью без проведения морфологической верификации, провести дифференциальную диагностику образований, а также оценить наличие микрососудистой инвазии, степень дифференцировки, оценить ответ опухоли на проведенное лечение. Текстурный анализ является прогрессивным методом,

позволяющим сделать скрининг эффективнее и доступнее, а также способствовать развитию персонализированного подхода к выбору тактики лечения каждого пациента, улучшая качество и продолжительность его жизни.

В настоящее время радиомика является одной из самых развивающихся областей лучевой диагностики во всем мире. Ежегодно выходят сотни масштабных исследований о больших перспективах диагностических моделей. Однако сейчас существуют ограничения, лимитирующие широкое внедрение радиомических моделей в рутинную практику. Отсутствие морфологической верификации, субоптимальное качество исследования, отсутствие данных об оптимальном алгоритме сегментации и предобработки, малая выборка, отсутствие внешней валидации и другие факторы значительно влияют на показатели эффективности и воспроизводимости результатов модели. Существует необходимость разработки четких стандартов и нормативов, а также междисциплинарного сотрудничества медицинского сообщества для создания единой базы данных, ведь это может значительно улучшить воспроизводимость результатов диагностических моделей, сделать их простым и доступным методом скрининга и современным вспомогательным инструментом для рентгенологов.

Для решения поставленных задач в наше исследование было включено 72 пациента с 91 узловым образованием, из них у 21 пациента было отобрано 32 верифицированных узла ГЦР, у 10 пациентов – 10 верифицированных узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, у 12 пациентов – 20 регенераторных узлов, у 29 пациентов – 29 диспластических узлов, 8 из которых были морфологически верифицированы.

Критериями включения в исследование служили:

- наличие опухолевого узла ГЦР, стадированного по шкале BLCL 0 и А с данными морфологической верификации;
- наличие регенераторных узлов с типичными рентгенологическими признаками в условии отсутствия роста и изменения структуры в течение 6 мес;
- наличие диспластических узлов с типичными рентгенологическими признаками в условии отсутствия роста и изменения структуры в течение 6 мес и

оценкой путем проведения рентгенологического консилиума из 3 врачей – рентгенологов или морфологическая верификация;

- наличие узлового образования, размер которого не превышал 5 см;
- наличие МРТ исследования оптимального качества с внутривенным контрастированием гепатотропным МРКС, выполненного до любого вида лечения.

Критериями исключения из исследования служили:

- отсутствие морфологической верификации опухолевых образований;
- проведенное хирургическое или лекарственное лечение до выполнения МРТ – исследования;
- МРТ – исследование без внутривенного контрастирования;
- МРТ – исследование субоптимального качества с наличием артефактов, затрудняющих интерпретацию исследования;
- размеры узлового образования превышали 5 см;
- возникновение ошибки при сегментации отдельных серий МР-исследований.

Для решения первой задачи два врача-рентгенолога выполнили 2D и 3D сегментацию 32 верифицированных узлов ГЦР, 10 верифицированных узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, 20 регенераторных узлов и 29 диспластических узлов, 8 из которых были морфологически верифицированы в четырех последовательностях и фазах МРТ- исследования (T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ, T1-ВИ в ГСФ20). Затем был проведен текстурный анализ всех узловых образований с применением фильтров LoG и Wavelet. Впервые в России нами было получено 1234 уникальных показателя на каждую фазу МР-исследования в каждом узловом образовании. При исследовании были отобраны наиболее значимые текстурные признаки, как при 2D, так и при 3D сегментации МРТ-исследования. Проведенное исследование показывает, что текстурный анализ МР-изображений с контрастным усилением может предоставить дополнительную диагностическую информацию для раннего выявления и дифференциальной диагностики узлов у пациентов с циррозом печени, недоступную человеческому глазу. Использование текстурных признаков может улучшить выявление ГЦР и помочь в точной

дифференциальной диагностике различных типов узлов, которая вызывает наибольшие сложности у диагностов. Радиомический анализ представляет собой эффективный современный инструмент для повышения точности диагностики и дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака от диспластических и регенераторных узлов, что открывает новые возможности для облегчения и повышения уровня диагностики ГЦР, что, в свою очередь, может ускорить начало лечения и подобрать оптимальную тактику лечения пациентов с циррозом печени на ранней стадии заболевания. В настоящее время диагностическую ценность радиомики подтверждают многочисленные исследования. Так, Zhong Xi [105] в своем исследовании стремились выяснить, превосходит ли текстурный анализ узлов, основанный только на T2-взвешенных изображениях, качественную диагностику снимков рентгенологом, состоящую из T1 ГСФ и ДВИ последовательностей МРТ в дифференциальной диагностике узлов ГЦР до 3 см и диспластических узлов. Для традиционного метода диагностики два опытных рентгенолога проанализировали три набора изображений: только ГСФ, только ДВИ и их комбинацию. При текстурном анализе было получено 279 радиомических признаков, извлеченных из T2-ВИ. Эффективность каждого подхода оценивалась с помощью анализа ROC_AUC, чувствительности, специфичности и точности. Ими было показано, что эффективность текстурного анализа (AUC 0,96) была значительно выше, чем при визуальной оценке фаз по отдельности: ГФС (AUC 0,86), ДВИ (AUC 0,80) ($P = 0,008$ и $0,025$ соответственно). Комбинация ГСФ и ДВИ при оценке врачом рентгенологом показала большую чувствительность (95,6%), но меньшую специфичность (66,7%). Специфичность радиомического метода (92,6%) была значительно выше, чем у комбинированного набора ($P < 0,001$), но не наблюдалось существенной разницы в чувствительности (97,8 против 95,6%, $P = 0,559$) [12, 48] Таким образом, данное исследование также подтвердило, что текстурный анализ на основе МР-томограмм может стать потенциальным биомаркером визуализации для дифференциальной диагностики раннего ГЦР от диспластических узлов при циррозе печени. Однако существует ряд сложностей, с которыми сталкиваются исследователи. Например, одним из

значимых ограничений в исследованиях является то, что все текстурные признаки уникальны и при разработке радиомической модели требуется предобработка и последующее извлечение признаков из исследований, а не использование стандартизованных. Так, Zhenjiang Li et al [111] представили результаты бинарных радиомических моделей для дифференциальной диагностики гемангиом, внутрипеченочных метастазов и узлов ГЦР, основанных только на 1 последовательности MPT – SPAIR T2W-MRI. Ими было получено, что дифференциальная диагностика гемангиом и внутрипеченочных метастазов возможна на базе 9 текстурных признаков в радиомической модели, для отличия внутрипеченочных метастазов и узлов ГЦР – 16 признаков, гемангиом и узлов ГЦР – 10 признаков. При этом, исследователи доказали, что ни один из полученных текстурных признаков не позволил адекватно дифференцировать три типа узловых образований в печени одновременно.

Для решения второй задачи нами впервые в мире было проведено сравнение результатов применения 2D и 3D сегментации области интереса на МР-томограммах для последующего текстурного анализа узловой формы ГЦР, диспластических узлов и регенераторных узлов у пациентов с циррозом печени. Показатели важности в обеих группах сравнивали при One-Way Analysis ANOVA тесте, который выявил значимые различия в группах при их сравнении ($p=0.02$), при этом значимость признаков в группе 2D сегментации оказалась выше. Кроме этого, нами было получено, что в при использовании показателей 3D сегментации всего 4 показателя из группы 2D входят в распределение наиболее важных признаков, когда при использовании отобранных показателей 2D 8 показателей, полученных при 3D сегментации обладают достаточной дискриминативной способностью. Данное распределение охарактеризует 3D сегментацию, как более предпочтительную, так как она позволяет получить большее количество уникальных признаков по сравнению с 2D сегментацией. Наиболее важным аспектом в данной задаче являлось сравнение непосредственно результатов радиомических моделей, обученных для многоклассовой классификации 6 методами машинного обучения. Метрики полученных моделей статистически

оценивались с помощью One-way Analysis ANOVA, а также попарным сравнением с помощью T-test. При проведении T-test каждая оцениваемая метрика 3D-модели показала значимо более высокие показатели ($p < 0.05$). При проведении One-way Analysis ANOVA показатели “roc_auc” и “accuracy” ($p = 0,04180991674$ и $p = 0,0248939856$, соответственно) обладали статистической значимостью ($p < 0.05$), другие продемонстрировали статистически незначимо более высокие результаты в группе 3D сегментации ($p > 0.05$).

Принимая результаты работы модели, как главную метрику в оценке важности текстурных показателей, мы выявили, что радиомические признаки 3D сегментации обладают большей гомогенностью и воспроизводимостью, а это дает более полноценную информацию о структуре образования для моделей машинного обучения. Учитывая их способность к нахождению нелинейных взаимосвязей, этот потенциал может быть раскрыт при получении наиболее качественной и полноценной информации о структуре образования, соответственно, проведение 3D сегментации патологий при проведении радиомического анализа может быть более предпочтительным методом.

Однако стоит отметить, что высокая трудоемкость 3D сегментации требует дальнейшего развития автоматических и полуавтоматических программ для разметки, а также поиска новых решений в этой области. Учитывая улучшение точности диагностики, преимущества 3D сегментации в долгосрочной перспективе могут перевесить потенциальные недостатки, связанные с более высокой сложностью ее получения.

При анализе исследований, сравнивающих данные 2D и 3D сегментации, схожие данные были получены в работе M Houseni et al [20]. Целью их работы являлась оценка корреляции текстурных признаков при двумерной (2D) и трехмерной (3D) разметке и изучение метаболических особенностей ГЦР, параллельно проводилась оценка диаметра и метаболического объема опухоли, стадия заболевания по данным ПЭТ-КТ.

Ими было показано, что большинство метаболических параметров и радиомических характеристик статически идентичны, как при 2D, так и при 3D.

Большинство характеристик при 3D разметке отображают корреляцию с метаболическими параметрами, например, общий гликолиз поражения (TLG) показывает самую высокую взаимосвязь с коэффициентом корреляции Спирмена (r_s) 0,9776. Кроме того, текстурный признак grey level run length matrix/run length non-uniformity (GLRLM_RLN) – серая матрица длины пробега/неравномерность длины пробега показывает корреляцию с коэффициентом корреляции Спирмена 0,9733. Максимальный диаметр опухоли коррелирует с TLG и GLRLM_RLNU с коэффициентом корреляции, равным 0,7461 и 0,7143 соответственно.

В случае характеристик при 2D разметке, все метаболические и радиомические характеристики не показали значимой корреляции с диаметром опухоли, стадией и метаболическим объемом опухоли, поэтому ученые заключили, что предпочтительнее использовать функции 3D-режима, которые позволяют точно оценить гетерогенность опухоли.

Результаты нашего анализа также показывают, что использование 3D сегментации улучшает точность текстурного анализа за счет более полного захвата пространственной информации и сложной структуры узлов. В условиях клинической практики это может привести к более надежным и ранним диагностическим выводам и расширить горизонты диагностики.

Однако проведенная научная работа в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, одной из задач которой являлось сравнение полученных результатов двумерной и трехмерной сегментации при радиомическом анализе в дифференциальной диагностике узлов ГЦР и других гиперваскулярных очагов в печени по данным КТ, не подтвердила преимущество трехмерной сегментации в данной задаче. Ими было получено, что радиомическая модель, созданная на основе текстурных признаков, полученных при 2D сегментации, обладала большей дискриминативной способностью и воспроизводимостью (AUC 0,88), чем при 3D (AUC 0,71) [13]

Полученные противоположные результаты исследований подчеркивают важность разработки и утверждения стандартов протоколов обработки исследований для получения воспроизводимых результатов.

Для решения третьей задачи нами было впервые в России проведено сравнение результатов применения методик машинного обучения в зависимости от сочетания текстурных признаков различных последовательностей и фаз контрастирования исследования и методов их обработки.

При ANOVA тесте было доказано, что различия между значимостью различных фаз являются незначимыми, а, соответственно, стратегия включения всех фаз с последующим отбором показателей представляется наиболее подходящей.

При последовательном эксперименте с моделями машинного обучения мы получили, что наиболее высокие результаты показала модель Random Forest в каждом из отдельных сценариев. При этом, лучшие показатели ROC_AUC были получены при проведении обучения на T1- ВИ последовательности (0.949684), а также гепатоспецифической фазе контрастирования с идентичными показателями (0.949684). На следующем этапе, при сочетании последовательностей и фаз контрастирования в сценарии, наилучшие показатели продемонстрировала модель Random Forest, построенная на основе данных МРТ – исследования в ГСФ – AUC 0.949684, при этом точность составила 0.825000. При сочетании различных последовательностей и 4 фаз контрастирования AUC составила 0.914342, точность повысилась до 0.846591, как и при ANOVA тесте.

При использовании разных моделей машинного обучения, способных к поиску нелинейных связей и закономерностей в большом массиве данных, различные серии имеют большую значимость для дифференциальной диагностики, соответственно, сочетание различных фаз в одной модели и добавление наибольшего их количества позволяет повысить дискриминативные возможности моделей, улучшая их точность и другие метрики. Соответственно, наилучшей стратегией подбора дизайна исследования является максимальное включение рационально обоснованных последовательностей и фаз контрастирования исследования в модели машинного обучения. Больше внимание исследователей должно быть сосредоточено на отборе значимых показателей внутри групп метрик различного рода, чем исключение отдельных групп показателей. Такие же

результаты демонстрируют аналогичные исследования, в которых в качестве дополнительных показателей используют различного рода клинико-лабораторную информацию и анамнестические данные.

Наши данные подтверждает исследование китайских коллег Kui Sun и др [87], которые в своей научной работе исследовали возможности использования моделей, созданных на основе текстурных признаков, полученных из 4х-фазной МРТ, для выявления микроскопических очагов гепатоцеллюлярной карциномы, которые крайне затруднительны для диагностики глазу врача. Ими были проанализированы контрастные МР-томограммы 54 пациентов с узлами ГЦР диаметром < 2 см и 70 пациентов с кистами или гемангиомами. Пациенты были разделены на группу внутреннего контроля при подтвержденном ГЦР и в группу внешнего контроля при наличии кист и гемангиом. Было получено 1132 радиомических признака из каждой области интереса, далее проанализировали их дискриминационную способность между узлами ГЦР малого размера и группами внутреннего контроля для внутригрупповой классификации и узлами ГЦР малого размера и группами внешнего контроля для межгрупповой классификации. На основе метода опорных векторных машин было создано четыре однофазные модели машинного обучения и одна интегрированная из четырехфазных МР-изображений. В результате испытаний многофазные модели показали лучшие результаты на тестовом наборе для внутригрупповой и межгрупповой классификации с показателями ROC_AUC 0,93 (95% ДИ, 0,85–1,00) и 0,97 (95% ДИ, 0,92–1,00), точностью 86,67% и 94,12%, чувствительностью 87,50% и 94,12% и специфичностью 85,71% и 94,12% соответственно. Важность и перспективность использования ГСФ в моделях машинного обучения подтвердили данные работы Xialing Huang [98], целью которой являлось описание клинически характеристики и результатов лечения пациентов с комбинированным первичным раком печени (ГЦР+ХК) и исследование применения радиомики для выявления признаков (сигнатур) на основе МР-изображений для предоперационной дифференциальной диагностики. В исследование вошли МРТ-исследования с внутривенным контрастированием гепатотропным МРКС 50 пациентов с послеоперационным

гистологическим диагнозом комбинированный тип опухоли ГЦР+ХК (группа наблюдения) и 50 пациентов с СК7- и СК19-отрицательным ГЦР (контрольная группа). Текстурные признаки были извлечены из артериальной фазы (AP), портальной венозной фазы (PVP), отсроченной фазы (DP) и гепатоспецифической фазы (HBP). На их основе были созданы 4 радиомические модели (многослойный перцептрон (MLP), опорные векторные машины (SVM), логистическая регрессия (LR) и метод К-ближайших соседей (KNN) для дифференциальной диагностики ДРНСС от СК7- и СК19- негативного ГЦР. Было показано, что лучшая предоперационная диагностическая мощность для определения комбинированного типа рака ГЦР+ХЦР, вероятно, будет получена из комбинации различных фаз и моделей машинного обучения. Наилучшие дискриминативные способности были выявлены в модели логистической регрессии и модели многослойного перцептрона. Показатели чувствительности, специфичности и точности в модели логистической регрессии в портальную венозную фазу составили 0,740, 0,780, 0,766, в отсроченную фазу 0,893, 0,700, 0,798, в гепатоспецифическую фазу 0,800, 0,720, 0,756, модели многослойного перцептрона в портальную венозную фазу – 0,880, 0,720, 0,798.

Вторым этапом для решения поставленной задачи мы оценивали целесообразность включения текстурных показателей после применения методов фильтрации изображения с помощью LoG- и Wavelet-фильтров.

Аналогично исследованию с фазами контрастирования было принято решение оценить дискриминативные показатели каждого фильтра и оригинального исследования без фильтрации. Нами было получено, что наивысшие показатели ROC-AUC были продемонстрированы моделью Random Forest, основанной на текстурных показателях после Wavelet-фильтрации – 0.921224. Наиболее слабые дискриминативные способности были выявлены при обучении модели на данных после фильтрации LoG – 0.917504. При сочетаниях методов обработки изображения в различных сценариях мы выявили, что добавление оригинальных изображений к группе показателей Wavelet значительно повышает

дискриминативные возможности (NRI, IDI) всех моделей машинного обучения в задаче многоклассовой классификации.

Добавление фильтров LoG оказало меньшее значение на результаты работы 5 моделей, однако, метрики IDI, NRI отразили положительную динамику при добавлении данных текстурных показателей к модели Decision Tree. Наши российские коллеги [2] в своем исследовании оценивали воспроизводимость текстурных показателей КТ- и МРТ- изображений ГЦР, применяя различные методы предварительной обработки изображений. В исследование вошли текстурные признаки изображений 5 МРТ- последовательностей: T1ВИ, T2ВИ, ДВИ ($b = 800$ с/мм²), ADC-карты ($b = 800$ с/мм²), постконтрастных T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани на 20-й минуте после введения ГСКП, а также 4 фаз контрастного усиления КТ-исследования, они рассчитывались без применения предварительной обработки изображений и с применением заданного размера вокселя 1 мм³ (RES), с фильтром Лапласа Гаусса и тремя уровнями фильтрации изображений edge, periodic, reflect для получения показателей более высокого порядка. При отсутствии предварительной обработки изображения наилучший результат отмечался в венозную фазу при КТ (73,3%) и в гепатобилиарную фазу при МРТ (82,2%). При приведении к изотропному вокселю наибольший процент воспроизводимых текстурных признаков при МРТ выявлялся в гепатобилиарную фазу, T2ВИ, ДВИ, при КТ в нативную, артериальную и отсроченную фазы. Однако применение фильтров Лапласа Гаусса при обоих методах не позволило улучшить воспроизводимость текстурных признаков по сравнению с неизмененными изображениями, хотя и дает возможность вычислить дополнительные текстурные признаки более высокого порядка. Наименьший процент воспроизводимых текстурных признаков отмечался при отсутствии какой-либо предварительной обработки изображений в нативную фазу при КТ (44,3%) и на ИКД- картах при МРТ (43,5%), что согласуется с нашими данными.

Таким образом, можно сделать вывод о важности и необходимости оценки изображений с предварительной обработкой, например, с применением фильтров. Повышение дискриминативных способностей модели связано с тем, что

применение фильтрации позволяет выделять различные паттерны на медицинских изображениях, давая возможность всесторонне охарактеризовать патологические структуры.

При этом, рациональным считается применение наибольшего количества фильтров, показывающих воспроизводимые результаты, а также стандартизованных в IBSI.

Результаты нашей работы отражают необходимость использования наибольшего количества рационально обоснованных характеристик, которые могут быть информативны в задаче дифференциальной диагностики ГЦР, диспластических узлов, регенераторных узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования, особенно, в условиях небольшого объема данных, что является распространенной проблемой в медицинских задачах. Данный подход полностью оправдан при проведении ретроспективных исследований. При проспективных исследованиях – данное исследование не предлагает рекомендаций по уменьшению количества фаз при проведении МР-исследований для дифференциальной диагностики данных патологий.

Оптимальность подбора методов редукции повторяющихся или незначимых показателей обладает большим влиянием на конечные результаты модели, позволяя не потерять важную диагностическую информацию.

Актуальной задачей для последующих исследований будет являться изучение возможностей корегистрации различных фаз изображений, а также оценка влияния 3D разметки в условиях толстых срезов томографического исследования.

Для решения четвертой задачи нами было разработано программное обеспечение и вебсайт для улучшения скрининга и ранней диагностики ГЦР в России.

В разработанную программу требуется последовательно загрузить данные радиомических признаков, предварительно извлеченных в размеченных узловых образованиях на МР- томограммах, алгоритм подробно описан в главе 2.

В результате обработки всех данных, программа способна осуществить предикцию принадлежности узлового образования к диспластическому узлу или узлу ГЦР. Данная разработка имеет большое клиническое значение, так как модель показала способность с высокой точностью дифференцировать ранние формы ГЦР от диспластических узлов, может существенно снизить необходимость в проведении инвазивных методов морфологической верификации, которые, особенно у пациентов с циррозом печени, сопряжены с риском осложнений и имеют ряд противопоказаний.

Кроме этого, разработанный инструмент в сочетании с МРТ – исследованиями может служить поддержкой для врачей-рентгенологов в непрофильных учреждениях. Это способствует повышению качества ранней диагностики и скрининга ГЦР не только в крупных федеральных центрах, но и в клиниках отдаленных регионов Российской Федерации.

Для решения пятой задачи впервые в России нами были созданы бинарные радиомические модели и оценены их возможности дифференцировать ранние формы ГЦР, узлы ГЦР с атипичным характером контрастирования, диспластические и регенераторные узлы. Каждому образованию присваивался класс (сценарий):

0 – атипичная форма ГЦР

1 – диспластический узел 2 – ранний ГЦР

3 – регенераторный узел

Далее для каждой группы было отобрано 100 признаков из 1000 признаков, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели, после этого были удалены коррелирующие признаки. В модели, позволяющей дифференцировать диспластические и регенераторные узлы, наилучшие результаты после кросс-валидации показала модель Logistic Regression с показателем 0,95 площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC), чувствительность составила 0,94 и специфичность – 0,89.

Для решения задачи дифференциальной диагностики диспластических узлов от узлов раннего ГЦР наиболее высокой дифференциальной возможностью

обладала модель Random Forest при кросс-валидации, площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,91, чувствительность 0,82, специфичность 0,84.

В результате построения и анализа графиков ROC-кривой и сравнения других параметров модели в дифференциальной диагностике диспластических узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования было получено, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,93, чувствительность составила 0,94, специфичность 0,70.

В дифференциальной диагностике узлов раннего ГЦР от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации с показателем площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) 0,89, чувствительность составила 100, специфичность 0,70.

Для решения задачи дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР и регенераторных узлов при оценке полученных данных было показано, что наиболее высокой дифференциальной возможностью обладала модель Random Forest при кросс-валидации площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,95, чувствительность составила 0,93, специфичность 0,89.

Для дифференциальной диагностики регенераторных узлов от узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования модели Random Forest, Decision Tree и Gradient Boosting при кросс-валидации обладали наиболее высокими дискриминативными возможностями, площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 1,0, чувствительность составила 100, специфичность 100.

Нами впервые в России были получены высокие дискриминативные показатели, характеризующие перспективность использования разработанных валидизированных радиомических моделей для эффективной дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР, регенераторных и диспластических узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования.

При анализе ранее опубликованных исследований, в которых авторы так же создавали радиомические модели для диагностики и дифференциальной диагностики ГЦР были получены данные, подтверждающие эффективность радиомики как прогрессивного метода диагностики.

В Китае исследователи [40] провели крупномасштабное ретроспективное одноцентровое исследование, включавшее 1210 пациентов с опухолевым поражением печени, которым было выполнено МРТ-исследование с внутривенным контрастированием. В исследование было включено 31608 МРТ-изображений. Авторы ставили перед собой три задачи:

1) построение радиомической диагностической модели, способной дифференцировать выявленные очаги по нозологиям: кисты, гемангиомы, ФНГ, другие доброкачественные образования (цирротические узлы, диспластические узлы, регенераторные узлы, редкие доброкачественные опухоли), ГЦР, метастазы других опухолей, первичные опухоли печени, не являющиеся ГЦР (холангиокарцинома (ХК), аденокарциномы и др);

2) построение радиомической диагностической модели, способной подразделять выявленные очаги на доброкачественные и злокачественные;

3) построение радиомической диагностической модели, способной дифференцировать выявленные злокачественные очаги на ГЦР, метастазы других опухолей и первичные опухоли печени, не являющиеся ГЦР (ХК, аденокарциномы и др).

В датасеты включали как нативные, так и постконтрастные последовательности: в первом случае 3 последовательности: T2, T1 преконтрастная фаза, ДВИ, во втором – 6 последовательностей: T2, T1 преконтрастная фаза, T1 поздняя артериальная фаза, T1 порталная фаза, T1 выделительная фаза и ДВИ, а также некоторые клинические показатели. Как и в нашем исследовании, злокачественные образования, включенные в модели, были морфологически верифицированы, созданные радиомические модели были валидизированы.

Так, при сравнении показателей модели А, основанной на 6 последовательностях, и В, основанной только на нативных последовательностях,

дифференцирующих 7 типов узловых образований было получено, что AUC в каждой категории разнилась от 0.897 (95% CI 0.828–0.966 в случае метастатического поражения) до 0.987 (95% CI 0.934–1.000, в случае ФНГ), что превосходило показатели модели В. Чувствительность модели А ранжировалась от 53.3% (95% CI 26.6–78.7%, в случае первичных опухолей не ГЦР) до 100% (95% CI 66.4–100%, в случае ФНГ). В следующем эксперименте сравнивали возможности бинарных радиомических моделей: модели С, основанной на 6 последовательностях, и модели D, основанной только на нативных последовательностях, в определении принадлежности образования к злокачественному или доброкачественному. После проведения валидации было получено, что модели D AUC составила 0.946 (95% CI 0.914–0.979) и 0.951 (95% CI 0.919–0.982) в модели С, чувствительность в модели D была 91,9%, в модели С 90,9%. В третьей части исследования сравнивали возможности радиомической модели Е, основанной на 6 последовательностях, модели F, основанной на сочетании 6 последовательностей и клинических данных, модели G, основанной на сочетании 3 нативных последовательностей и клинических данных. Показатели площади под ROC- кривой значительно улучшились при добавлении клинических данных в модель G до 0.985 по сравнению с показателями модели Е – 0.881, при этом статистическая разница между показателями моделями F и G не была выявлена, как и значимые отличия в показателях чувствительности и специфичности. Кроме этого, исследователи сравнивали показатели эффективности всех радиомических моделей в определении или дифференциальной диагностике образований с заключениями опытных врачей – радиологов, было получено, что их результаты сопоставимы ($p > 0.05$) при сравнении показателей чувствительности модели А и врачебного консилиума. Результаты китайского исследования подтверждают эффективность дискриминативных возможностей радиомических моделей в нашем исследовании.

Они доказали эффективность и возможность использования радиомических моделей в практике, как метода с высокой точностью и способностью сократить временные затраты на оценку каждого исследования. Кроме этого, в моделях,

построенных только на нативных последовательностях, были выявлены высокие дискриминативные возможности, позволяющие потенциально снизить риск побочных эффектов от контрастных препаратов, снизить стоимость исследований и, главное, улучшить диагностику образований у пациентов, кому запрещены исследования с использованием контрастных препаратов.

Таким образом, полученные высокие результаты подтверждают, что радиомика является эффективным современным диагностическим методом, чувствительность и специфичность которого превосходит данные МРТ в диагностике ГЦР, поэтому он может служить вспомогательной технологией, облегчающей диагностику раннего ГЦР на фоне цирроза печени, а также методом скрининга у пациентов высокого риска в сочетании с МРТ - исследованиями. Кроме этого, данный прогрессивный метод позволит снижать экономические и временные затраты в рутинной практике и предоставит дополнительную информацию врачам разных специальностей для своевременного подбора оптимального метода лечения каждого пациента.

По итогам работы достигнута поставленная цель исследования – изучены возможности текстурного анализа МР- томограмм с динамическим контрастным усилением в диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака; текстурный анализ МР-изображений с контрастным усилением может предоставить дополнительную диагностическую информацию для раннего выявления и дифференциальной диагностики узлов у пациентов с циррозом печени; текстурные показатели, извлеченные при 3D сегментации, обладают большей гомогенностью и воспроизводимостью в отличие от признаков, извлеченных при 2D сегментации; наилучшей стратегией подбора дизайна исследования является предварительная обработка изображения, например, с применением фильтров, а также максимальное включение рационально обоснованных последовательностей и фаз контрастирования исследования в модели машинного обучения; построенные радиомические модели обладают высокими дискриминативными возможностями и являются эффективным методом в определении и дифференциальной

диагностике узлов раннего ГЦР, регенераторных и диспластических узлов, а так же узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования.

ВЫВОДЫ

1. При проведении текстурного анализа 91 узлового образования в цирротически измененной печени у 72 пациентов при МРТ исследовании выявлено 1234 уникальных текстурных признака в каждом узловом образовании, которые позволили получить дополнительную диагностическую информацию для раннего выявления и дифференциальной диагностики ГЦР, в т.ч. с атипичным характером контрастирования, регенераторных и диспластических узлов, недоступную человеческому глазу.

2. Текстуры показатели 3D сегментации обладают большей гомогенностью и воспроизводимостью, чем 2D сегментации, что приводит к получению более полноценной информации о структуре образования для моделей машинного обучения. При проведении T-test каждая оцениваемая метрика 3D-модели показала статистически значимо более высокие показатели ($p < 0.05$) по сравнению с 2D, при проведении One-way Analysis ANOVA только показатели “roc_auc” и “accuracy” ($p = 0,04$ и $p = 0,02$) в группе 3D сегментации обладали статистической значимостью ($p < 0.05$), другие показатели не продемонстрировали статистически значимое превосходство ($p > 0.05$).

3. При сравнении результатов показателей методик машинного обучения в зависимости от сочетания текстурных признаков различных фаз и последовательностей МР – исследования и методов их обработки наилучшие показатели продемонстрировала модель Random Forest, построенная на основе данных МРТ – исследования в ГСФ – $AUC = 0.949684$, при этом точность составила 0.825000. Сочетание 4 последовательностей и фаз контрастирования МР-исследования: T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ГСФ и ДВИ позволяет добиться повышения дискриминативных возможностей модели, точность модели составила 0.846591 при показателях $AUC = 0.914342$.

При оценке применения фильтров LoG- и Wavelet для предварительной обработки нами было получено, что наивысшие показатели ROC-AUC были продемонстрированы моделью Random Forest, основанной на текстурных показателях после Wavelet-фильтрации = 0.921224, гибридная радиомическая модель, сочетающая оригинальные изображения и Wavelet- фильтр, повышает дискриминативные возможности (NRI, IDI) всех моделей машинного обучения в задаче многоклассовой классификации.

4. Разработанная нами диагностическая модель дифференциальной диагностики раннего ГЦР и диспластических узлов в виде программного обеспечения в сочетании с МРТ – исследованиями является эффективным методом для ранней диагностики и улучшения скрининга ГЦР: AUC = 0,91, чувствительность – 82%, специфичность – 84%.

5. Сочетание МРТ – исследований и моделей машинного обучения на основе радиомики для выявления и дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР с типичным и атипичным характером контрастирования, диспластических и регенераторных узлов у пациентов с циррозом печени показали, что созданные нами модели являются эффективным и общедоступным инструментом, имеющим высокую диагностическую значимость, показатели AUC в модели для дифференциальной диагностики: раннего ГЦР с типичным и атипичным характерами контрастирования = 0,89; регенераторных узлов и узлов раннего ГЦР с атипичным характером контрастирования = 1,0; раннего ГЦР с типичным характером контрастирования и регенераторных узлов = 1,0; раннего ГЦР с типичным характером контрастирования и диспластических узлов = 0,91; узлов раннего ГЦР с атипичным характером контрастирования и диспластических узлов = 0,93; диспластических и регенераторных узлов = 0,95.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для текстурного анализа узловых образований в печени на фоне цирроза 3D сегментация является наиболее предпочтительным методом разметки узловых образований.
2. Использование ГСФ МРТ – исследования или сочетание 4 последовательностей и фаз контрастирования МР-исследования: T1-ВИ, T2-ВИ, T1-ГСФ и ДВИ являются наиболее оптимальными для построения диагностических радиомических моделей.
3. Метод фильтрации Wavelet в качестве предобработки оригинальных изображений позволяет улучшить дискриминативные возможности радиомических моделей.
4. Использование МРТ в сочетании с бинарными радиомическими моделями является эффективным методом скрининга и предназначен для улучшения выявления и дифференциальной диагностики узлов раннего ГЦР, регенераторных и диспластических узлов и узлов ГЦР с атипичным характером контрастирования на фоне цирроза печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФ – артериальная фаза

АФП – альфа-фетопротеин

ВИ – взвешенные изображения

ВФ – венозная фаза

ГСФ – гепатоспецифическая фаза

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

МДК – мультидисциплинарный консилиум

МР – магнитно-резонансный

МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство

НФ – нативная фаза

ОФ – отсроченная фаза

ПОСТ – постконтрастный

РЧА – радиочастотная абляция

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

T1-ВИ – T1-взвешенное изображение

T1-исследование задержки дыхания с объемной интерполяцией (T1 VIBE Dixon)

T1-исследование задержки дыхания с объемной интерполяцией в противофазе (T1 VIBE Dixon out-of-phase)

T1-исследование задержки дыхания с объемной интерполяцией в фазе (T1 VIBE Dixon in-phase)

T2-полуфурье однократный турбо-спин-эхо (T2 HASTE, Half Fourier Single-shot Turbo Spin-Echo)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

Шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала для оценки

функционального состояния и качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями

ACR (American College of Radiology) – Американский колледж радиологии

ADC-карты – карты измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient)

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени

ANOVA (One-way analysis of variance) – однофакторный дисперсионный анализ

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой

CK19 (cytokeratin 19) – цитокератин 19

CK7 (cytokeratin 7) – цитокератин 7

cHCC-CC (Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma) – комбинированный гепатоцеллюлярно-холангиоцеллюлярный рак

Decision Tree Classifier – классификатор дерева принятия решений

DFS (disease-free survival) – выживаемость без прогрессирования болезни

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) – стандарт обработки, хранения, передачи, печати и визуализации медицинских изображений

DPHCC (Dual-phenotype hepatocellular carcinoma) – гепатоцеллюлярная карцинома двойного фенотипа

EASL (European Association for the Study of the Liver) – Европейская ассоциация по изучению печени

F1 – гармоническое среднее между точностью (Precision) и полнотой (Recall)

Fill between Slice – инструмент разметки в ПО 3D Slicer

GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix) – матрица совместной встречаемости уровней серого

GLRLM (Gray Level Run Length Matrix) – матрица длин серых последовательностей

GLZLM (Gray Level Zone Length Matrix) – матрица протяженности зон уровня серого

Gradient Boosting Classifier – классификатор на основе градиентного бустинга

HBV (hepatitis B virus) – вирус гепатита В

HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

HGDN (high-grade dysplastic nodule) – диспластический узел высокой степени

IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative) – Инициатива по стандартизации биомаркеров изображений

IDI (Integrated Discrimination Index) – интегрированный индекс дискриминации

K Neighbors Classifier (KNN) – классификатор k ближайших соседей

LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) – метод регрессии с L1-регуляризацией

LGDN (low-grade dysplastic nodule) – диспластический узел низкой степени

LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) – система отчётов и данных по визуализации печени

LoG (Laplacian of Gaussian) – оператор Лапласа от Гаусса

Logistic Regression (LR) – логистическая регрессия

ML (Machine Learning) – машинное обучение

MLP (Multi-Layer Perceptron) – многослойный перцептрон

NGLDM (Neighborhood Gray Level Difference Matrix) – матрица различий соседних уровней серого

NRI (Net Reclassification Index) – чистый индекс реклассификации

OS (Overall Survival) – общая выживаемость

OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides) – полипептиды, транспортирующие органические анионы

PAGE-B – шкала прогнозирования риска ГЦР у пациентов с хроническим гепатитом В

Precision – точность

PR-AUC (Precision-Recall Area Under the Curve) – площадь под кривой «точность–полнота»

Random Forest Classifier – классификатор случайного леса

ROC (Receiver Operating Characteristic) – рабочая характеристика приёмника

ROI (Region of Interest) – область интереса

Select K Best – метод отбора признаков на основе статистических тестов

SSD-накопитель (Solid-State Drive) – твердотельный накопитель

Support Vector Machine (SVM) – метод опорных векторов

SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости

T1 VIBE Dixon (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) – T1-исследование задержки дыхания с объемной интерполяцией

T2-FS (Fat Saturation) – T2 с подавлением сигнала жира

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Возможности текстурного анализа и машинного обучения в МРТ-диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака / Ю.В. Молостова, Б.М. Медведева, Е.В. Кондратьев [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7, № 4. – С. 68–73.
2. Воспроизводимость текстурных показателей КТ- и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака / Г.Г. Кармазановский, М.Ю. Шантаревич, В.И. Стаккив, А.Ш. Ревешвили // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27, № 3. – С. 84–93.
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова [и др.]. – Москва, 2020. – 252 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году : (заболеваемость и смертность) / М-во здравоохранения РФ, Центр информ. технологий и эпидемиологических исслед. в обл. онкологии в составе Московского научно-исследовательского онкологического ин-та им. П. А. Герцена ; под редакцией А. Д. Каприна [и др.]. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2024. – 275 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центра радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский центр информационных технологий эпидемиологических исследований в области онкологии ; под редакцией А. Д. Каприна [и др.]. – Москва : МНИОИ им. А. П. Герцена – фил. ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2025 (Москва). – 178 с.

6. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы / В.В. Бредер, И.С. Базин, П.В. Балахнин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2-1. – Р. 358–403.

7. Молостова, Ю.В. Возможности МРТ с гадаксетовой кислотой в дифференциальной диагностике редко встречающихся форм гепатоцеллюлярной карциномы / Ю.В. Молостова, Б.М. Медведева, М.Г. Лаптева // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7, № 3. – С. 54–61.

8. Подбор оптимальных импульсных последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования для радиомического анализа в диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака / Ю.В. Молостова, Б.М. Медведева, Т.Г. Геворкян [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2025. – Т. 8, № 1. – С. 57–64.

9. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком / В.В. Бредер, П.В. Балахнин, Э.Р. Виршке [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – Р. 431–451.

10. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. – Москва, 2022. – 67 с.

11. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии / Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев, И.С. Груздев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 245–253.

12. Текстуальный анализ МР-изображений в диагностике гепатоцеллюлярного рака, реалии и перспективы (обзор литературы) / А.Д. Даренская, Б.М. Медведева, Т.Г. Геворкян [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 6. – С. 1461–1476.

13. Шантаревич, М.Ю. Оценка возможностей текстурного анализа компьютерно-томографических изображений в комплексной диагностике гепатоцеллюлярного рака : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.25. / Шантаревич Мария Юрьевна; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации ; Диссовет Д 208.124.ХХ (21.1.044.02)]. – Москва, 2023. – 126 с.

14. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1323–1341.

15. A nomogram based on bi-regional radiomics features from multimodal magnetic resonance imaging for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma / R. Zhang, L. Xu, X. Wen [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2019. – Vol. 9, № 9. – P. 1503–1515.

16. A Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Early Recurrence of Small Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection or Radiofrequency Ablation / L. Wen, S. Weng, C. Yan [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 657039.

17. A tutorial on variable selection for clinical prediction models: feature selection methods in data mining could improve the results / F. Bagherzadeh-Khiabani, A. Ramezankhani, F. Azizi [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2016. – Vol. 71. – P. 76–85.

18. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma / J.K. Heimbach, L.M. Kulik, R.S. Finn [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 358–380.

19. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review / C.B. van der Pol, C.S. Lim, C.B. Sirlin [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 4. – P. 976–986.

20. Advanced intra-tumoural structural characterisation of hepatocellular carcinoma utilising FDG-PET/CT: a comparative study of radiomics and metabolic features in 3D and 2D / M. Houseni, M.A. Mahmoud, S. Saad [et al.] // *Polish Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 86. – P. e64–e73.

21. Assessment of arterial hypervascularity of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced US and gadoxetate disodium-enhanced MR imaging /

K. Sugimoto, F. Moriyasu, J. Shiraishi [et al.] // *European Radiology*. – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 1205–1213.

22. Background, current role, and potential applications of radiogenomics / K. Pinker, F. Shitano, E. Sala [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 604–620.

23. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update / M. Reig, A. Forner, J. Rimola [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, № 3. – P. 681–693.

24. Bentéjac, C. A comparative analysis of gradient boosting algorithms / C. Bentéjac, A. Csörgő, G. Martínez-Muñoz // *Artificial Intelligence Review*. – 2021. – Vol. 54. – P. 1937–1967.

25. Breder, V.V. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues / V.V. Breder, K.K. Laktionov // *Medical Council*. – 2019. – № 19. – P. 30–36.

26. Breiman, L. Random forests / L. Breiman // *Machine Learning*. – 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 5–32.

27. Bruix, J. Management of hepatocellular carcinoma: an update / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 1020–1022.

28. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? / X. Liu, F. Khalvati, K. Namdar [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 244–255.

29. Central vascular structures as a characteristic finding of regenerative nodules using hepatobiliary phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced MRI and arterial dominant phase contrast-enhanced US / K. Sugimori, K. Numata, M. Okada [et al.] // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 89–100.

30. Characterization of small (≤ 3 cm) hepatic lesions with atypical enhancement feature and hypointensity in hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in

cirrhosis: A STARD-compliant article / S.K. Shin, Y.S. Kim, S.J. Choi [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 29. – P. e7278.

31. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features / R.F. Hanna, D.A. Aguirre, N. Kased [et al.] // *Radiographics*. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 747–769.

32. Comparative performance of MRI-derived PRECISE scores and delta-radiomics models for the prediction of prostate cancer progression in patients on active surveillance / N. Sushentsev, L. Rundo, O. Blyuss [et al.] // *European Radiology*. – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 680–689.

33. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype / J.J.M. van Griethuysen, A. Fedorov, C. Parmar [et al.] // *Cancer Research*. – 2017. – Vol. 77, № 21. – P. e104–e107.

34. Connelly, L. Logistic regression / L. Connelly // *MEDSURG Nursing*. – 2020. – Vol. 29, № 5. – P. 353–354.

35. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers / C. Bartolozzi, V. Battaglia, I. Bargellini [et al.] // *Abdominal Imaging*. – 2013. – Vol. 38, № 2. – P. 290–296.

36. Cortes, C. Support-Vector Networks / C. Cortes, V. Vapnik // *Machine Learning*. – 1995. – Vol. 20. – P. 273–297.

37. Cunningham, P. K-nearest neighbour classifiers-a tutorial / P. Cunningham, S.J. Delany // *ACM Computing Surveys*. – 2021. – Vol. 54, № 6. – P. 1–25.

38. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging / E. Segal, C.B. Sirlin, C. Ooi [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 675–680.

39. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach / H.J.W.L. Aerts, E.R. Velazquez, R.T. Leijenaar [et al.] // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. – P. 4006.

40. Deep Learning for Accurate Diagnosis of Liver Tumor Based on Magnetic Resonance Imaging and Clinical Data / S.H. Zhen, M. Cheng, Y.B. Tao [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 680.

41. Deep Learning Predicts Overall Survival of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated by Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib / L. Zhang, W. Xia, Z.P. Yan [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 593292.
42. Deep Learning With 3D Convolutional Neural Network for Noninvasive Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma / Y. Zhang, X. Lv, J. Qiu [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2021. – Vol. 54, № 1. – P. 134–143.
43. Diagnosing Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Imaging Performance / B.I. Choi, J.M. Lee, T.K. Kim [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2015. – Vol. 205, № 1. – P. 10–21.
44. 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 [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 723–750.
45. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging / S.H. Choi, J.H. Byun, Y.S. Lim [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, № 5. – P. 1099–1107.
46. Diagnostic Performance of Gadoteric Acid-enhanced Liver MR Imaging versus Multidetector CT in the Detection of Dysplastic Nodules and Early Hepatocellular Carcinoma / B.R. Kim, J.M. Lee, D.H. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2017. – Vol. 285, № 1. – P. 134–146.
47. Diagnostic performance of MRI for HCC according to contrast agent type: a systematic review and meta-analysis / D.W. Kim, S.H. Choi, S.Y. Kim [et al.] // *Hepatology International*. – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 1009–1022.
48. Differentiation of Small Hepatocellular Carcinoma From Dysplastic Nodules in Cirrhotic Liver: Texture Analysis Based on MRI Improved Performance in Comparison Over Gadoteric Acid-Enhanced MR and Diffusion-Weighted Imaging / X. Zhong, H. Tang, B. Lu [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1382.

49. Diffusion-weighted images (DWI) without ADC values in assessment of small focal nodules in cirrhotic liver / M.L. Chen, X.Y. Zhang, L.P. Qi [et al.] // Chinese Journal of Cancer Research. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 38–47.

50. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis / M. Kobayashi, K. Ikeda, T. Hosaka [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 106, № 3. – P. 636–647.

51. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2025. – Vol. 82, № 2. – P. 315–374.

52. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69, № 1. – P. 182–236.

53. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma / European Organisation For Research And Treatment Of Cancer // Journal of Hepatology. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 908–943.

54. Evaluation of Multiple Prognostic Factors of Hepatocellular Carcinoma with Intra-Voxel Incoherent Motions Imaging by Extracting the Histogram Metrics / G. Shi, X. Han, Q. Wang [et al.] // Cancer Management and Research. – 2020. – Vol. 12. – P. 6019–6031.

55. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma / M. Narita, E. Hatano, S. Arizono [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 44, № 7. – P. 793–798.

56. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease / M.H. Lee, S.H. Kim, M.J. Park [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2011. – Vol. 197, № 5. – P. W868–W875.

57. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma / A. Kitao, O.

Matsui, N. Yoneda [et al.] // *Hepatology Research*. – 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 205–216.

58. Gillies, R.J. Radiomics: Images are more than pictures, they are data / R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak // *Radiology*. – 2016. – Vol. 278, № 2. – P. 563–577.

59. Groopman, J.D. The changing etiology of liver cancer / J.D. Groopman // *Cancer Research*. – 2019. – Vol. 79, № 13. – P. SY27-01-SY27-01.

60. Häme, Y. Semi-automatic liver tumor segmentation with hidden Markov measure field model and non-parametric distribution estimation / Y. Häme, M. Pollari // *Medical Image Analysis*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 140–149.

61. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A.B. Benson, M.I. D'Angelica, D.E. Abbott [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – Vol. 19, № 5. – P. 541–565.

62. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma / U. Motosugi, P. Bannas, K. Sano, S.B. Reeder // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 251–265.

63. Hepatocellular Carcinoma with β -Catenin Mutation: Imaging and Pathologic Characteristics / A. Kitao, O. Matsui, N. Yoneda [et al.] // *Radiology*. – 2015. – Vol. 275, № 3. – P. 708–717.

64. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation / T. Tsuboyama, H. Onishi, T. Kim [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 255, № 3. – P. 824–833.

65. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features / A. Kitao, Y. Zen, O. Matsui [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256, № 3. – P. 817–826.

66. How to Differentiate Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Emphasis on Imaging Diagnosis / H.J. Park, B.I. Choi, E.S. Lee [et al.] // *Liver Cancer*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 189–203.

67. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA / G. Jung, J. Breuer, L.W. Poll [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 15–23.
68. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / L.R. Roberts, C.B. Sirlin, F. Zaiem [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 401–421.
69. Imaging genomics in cancer research: limitations and promises / H.X. Bai, A.M. Lee, L. Yang [et al.] // *British Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 89, № 1061. – P. 20151030.
70. Imaging Techniques for the Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma / R. Chou, C. Cuevas, R. Fu [et al.]. – Rockville, Maryland, 2014.
71. Imaging-based surrogate markers of transcriptome subclasses and signatures in hepatocellular carcinoma: preliminary results / B. Taouli, Y. Hoshida, S. Kakite [et al.] // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 4472–4481.
72. 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 [et al.] // *Korean Journal of Radiology*. – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 1616–1626.
73. Introduction to the Liver Imaging Reporting and Data System for Hepatocellular Carcinoma / A. Tang, A.G. Singal, D.G. Mitchell [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17, № 7. – P. 1228–1238.
74. Kierans, A.S. LI-RADS in 2024: recent updates, planned refinements, and future directions / A.S. Kierans, K.J. Fowler, V. Chernyak // *Abdominal Radiology*. – 2025. – Vol. 50, № 7. – P. 2868–2880.
75. Kim, H.S. The Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the USA / H.S. Kim, H.B. El-Serag // *Current Gastroenterology Reports*. – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 17.
76. Kojiro, M. Histopathology of liver cancers / M. Kojiro // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 39–62.

77. Lee, C.S. Predictive Analytics in Business Analytics: Decision Tree / C.S. Lee, P.Y.S. Cheang, M. Moslehpour // *Advances in Decision Sciences*. – 2022. – Vol. 26. – P. 1–29.
78. Lewis, S. Radiomics of hepatocellular carcinoma / S. Lewis, S. Hectors, B. Taouli // *Abdominal Radiology*. – 2021. – Vol. 46, № 1. – P. 111–123.
79. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 334, № 11. – P. 693–700.
80. Magnetic resonance imaging (MRI)-based radiomics for prostate cancer radiotherapy / F. Yang, J.C. Ford, N. Dogan [et al.] // *Translational Andrology and Urology*. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 445–458.
81. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: where do we stand? / A.S. Gouw, C. Balabaud, H. Kusano [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. S72–S80.
82. Massoptier, L. A new fully automatic and robust algorithm for fast segmentation of liver tissue and tumors from CT scans / L. Massoptier, S. Casciaro // *European Radiology*. – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 1658–1665.
83. Matsumoto, M.M. Comparing Real World, Personalized, Multidisciplinary Tumor Board Recommendations with BCLC Algorithm: 321-Patient Analysis / M.M. Matsumoto, S. Mouli, P. Saxena [et al.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. – 2021. – Vol. 44, № 7. – P. 1070–1080.
84. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma / A. Sasaki, S. Kai, Y. Iwashita [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103, № 2. – P. 299–306.
85. MR with Gd-EOB-DTPA in assessment of liver nodules in cirrhotic patients / R. Inchingolo, R. Faletti, L. Grazioli [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 462–473.
86. MRI-derived radiomics model for baseline prediction of prostate cancer progression on active surveillance / N. Sushentsev, L. Rundo, O. Blyuss [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 12917.

87. Multi-phase contrast-enhanced magnetic resonance image-based radiomics-combined machine learning reveals microscopic ultra-early hepatocellular carcinoma lesions / K. Sun, L. Shi, J. Qiu [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2022. – Vol. 49, № 8. – P. 2917–2928.

88. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm / H.H. Chong, L. Yang, R.F. Sheng [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, № 7. – P. 4824–4838.

89. Navin, P.J. Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Imaging and Recent Advances / P.J. Navin, S.K. Venkatesh // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 72–85.

90. Park, H.J. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications / H.J. Park, B. Park, S.S. Lee // *Korean Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 387–401.

91. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial / M. Shi, R.P. Guo, X.J. Lin [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 245, № 1. – P. 36–43.

92. Polan, D.F. Tissue segmentation of computed tomography images using a Random Forest algorithm: a feasibility study / D.F. Polan, S.L. Brady, R.A. Kaufman // *Physics in Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 61, № 17. – P. 6553–6569.

93. Preoperative histogram analysis of intravoxel incoherent motion (IVIM) for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma / H. Li, J. Zhang, Z. Zheng [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 105. – P. 65–71.

94. Prognostic significance of pathologic features of hepatocellular carcinoma. A multivariate analysis of 278 patients / I.O. Ng, E.C. Lai, S.T. Fan [et al.] // *Cancer*. – 1995. – Vol. 76, № 12. – P. 2443–2448.

95. Radiomic Machine Learning and Texture Analysis – New Horizons for Head and Neck Oncology / C.C. Mirestean, O. Pagute, C. Buzea [et al.] // *Maedica*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 126–130.

96. Radiomics Analysis of Susceptibility Weighted Imaging for Hepatocellular Carcinoma: Exploring the Correlation between Histopathology and Radiomics Features / Z. Geng, Y. Zhang, S. Wang [et al.] // *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 20, № 3. – P. 253–263.

97. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review) / A.A. Litvin, D.A. Burkin, A.A. Kropinov [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 97–104.

98. Radiomics for diagnosis of dual-phenotype hepatocellular carcinoma using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and patient prognosis / X. Huang, L. Long, J. Wei [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 145, № 12. – P. 2995–3003.

99. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis / S. Rizzo, F. Botta, S. Raimondi [et al.] // *European Radiology Experimental*. – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 36.

100. Radiomics-based distinction of small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma and precancerous lesions based on unenhanced MRI / X. Gao, J. Bian, J. Luo [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2024. – Vol. 79, № 5. – P. e659–e664.

101. Radiomics-based model using gadoxetic acid disodium-enhanced MR images: associations with recurrence-free survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by surgical resection / L. Zhang, J. Hu, J. Hou [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2021. – Vol. 46, № 8. – P. 3845–3854.

102. Sagir Kahraman, A. Radiomics in Hepatocellular Carcinoma / A. Sagir Kahraman // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2020. – Vol. 51, № 4. – P. 1165–1168.

103. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features / T. Okusaka, S. Okada, H. Ueno [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 1931–1937.

104. Siegel, R.L. Cancer Statistics, 2021 / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 1. – P. 7–33.

105. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations / H. Watanabe, M. Kanematsu, S. Goshima [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 259, № 1. – P. 142–150.
106. Stepwise carcinogenesis of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: demonstration on serial MR imaging / I.C. Van Den Bos, S.M. Hussain, T. Terkivatan [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 1071–1080.
107. Systematic Review: AI Applications in Liver Imaging with a Focus on Segmentation and Detection / M.D. Pomohaci, M.C. Grasu, A.Ş. Băicoianu-Niţescu [et al.] // *Life*. – 2025. – Vol. 15, № 2. – P. 258.
108. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma / E. Harding-Theobald, J. Louissaint, B. Maraj [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 54, № 7. – P. 890–901.
109. Tapper, E.B. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study / E.B. Tapper, N.D. Parikh // *BMJ*. – 2018. – Vol. 362. – P. k2817.
110. Texture Analysis Based on Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for Identifying Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC)-Positive Hepatocellular Carcinoma / Y. Fan, Y. Yu, X. Wang [et al.] // *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. – 2021. – Vol. 8. – P. 349–359.
111. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images / Z. Li, Y. Mao, W. Huang [et al.] // *BMC Medical Imaging*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 42.
112. The application of texture quantification in hepatocellular carcinoma using CT and MRI: a review of perspectives and challenges / I.B. Masokano, W. Liu, S. Xie [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 67.
113. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges / Z. Liu, S. Wang, D. Dong [et al.] // *Theranostics*. – 2019. – Vol. 9, № 5. – P. 1303–1322.

114. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping / A. Zwanenburg, M. Vallières, M.A. Abdalah [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295, № 2. – P. 328–338.

115. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoteric acid enhanced MR imaging / A. Kitao, O. Matsui, N. Yoneda [et al.] // *European Radiology*. – 2011. – Vol. 21, № 10. – P. 2056–2066.

116. Van Beers, B.E. Primovist, Eovist: what to expect? / B.E. Van Beers, C.M. Pastor, H.K. Hussain // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 57, № 2. – P. 421–429.

117. Wanless, I.R. Terminology of nodular hepatocellular lesions / I.R. Wanless // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22, № 3. – P. 983–993.

118. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration / R. Golfieri, L. Grazioli, E. Orlando [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 648–657.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Наиболее значимые текстурные признаки для радиомических моделей, полученные при 3D сегментации МРТ-исследования

№	Название признака	Показатель
421	ДВИ_log-sigma-5-0-mm-3D,glcm,Imc1	0.005014
1213	T2_diagnostics,Mask-original,VoxelNum	0.004728
2529	T1_original,gldm,LowGrayLevelEmphasis	0.004683
4742	ПОСТ_wavelet- HHH,gldm,SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	0.004414
2433	1_original,shape,Elongation	0.004256
2362	T2_wavelet-LLL,glcm,ldmn	0.004026
716	wavelet-LHH,glrlm,RunVariance	0.003995
3529	T1_wavelet- HHH,gldm,LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.003752
4661	ПОСТ_wavelet-HHH,firstorder,Entropy	0.003678
4212	ПОСТ_wavelet-LHL,firstorder,Median	0.003631
308	log-sigma-4-0-mm-3D,firstorder,Mean	0.003545
712	wavelet-LHH,glrlm,RunEntropy	0.003439
740	wavelet-LHH,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.003405
2005	T2_wavelet-HLL,glrlm,GrayLevelNonUniformity	0.003326
4102	ПОСТ_log-sigma-5-0-mm- 3D,gldm,LargeDependenceLevelEmphasis	0.003271
873	wavelet-HLH,glcm,DifferenceVariance	0.003244
2162	T2_wavelet-HHL,firstorder>TotalEnergy	0.003235
3111	T1_wavelet-LHH,glcm,DifferenceVariance	0.003218

4297	ПОСТ_wavelet-LHH,firstorder,Entropy	0.002978
723	wavelet-LHH,glzm,HighGrayLevelZoneEmphasis	0.002909

Таблица А.2 – Наиболее значимые текстурные признаки для радиомических моделей, полученные при 2D сегментации МРТ-исследования

№	Название признака	Показатель
191	ДВИ_log-sigma-2-0-mm-3D,gldm,DependenceNonUniformity	0.006988
2443	T1_original,shape,Sphericity	0.006963
4637	ПОСТ_wavelet-HHL,glSZM,ZonePercentage	0.005804
16	ДВИ_original,shape,MajorAxisLength	0.005474
2439	T1_original,shape,Maximum2DDiameterSlice	0.005128
984	ДВИ_wavelet-HHL,glrlm,LowGrayLevelRunEmphasis	0.005049
2132	T2_wavelet-HLH,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.004349
2539	T1_log-sigma-2-0-mm-3D,firstorder,90Percentile	0.004321
4688	ПОСТ_wavelet-HHH,glcm,Imc1	0.004204
3647	ПОСТ_original,shape,Maximum2DDiameterColumn	0.003940
2593	T1_log-sigma-2-0-mm-3D,glrlm,ShortRunLowGrayLevelNonUniformity	0.003873
3231	T1_wavelet-HLL,glSZM,GrayLevelNonUniformity	0.003797
4615	ПОСТ_wavelet-HHL,glrlm,RunEntropy	0.003772
1326	T2_original,ngtdm,Contrast	0.003767
4734	ПОСТ_wavelet-HHH,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.003691
1935	T2_wavelet-LHH,glSZM,LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	0.003634
2422	T1_diagnostics,Image-original,Maximum	0.003521
2788	T1_log-sigma-4-0-mm-3D,glSZM,SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	0.003415
740	ДВИ_wavelet-LHH,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.003385
2425	T1_diagnostics,Image-interpolated,Mean	0.003302

Таблица А.3 – Наиболее значимые текстурные признаки для радиомических моделей, полученные из последовательности ДВИ МРТ-исследования

№	Название признака	Показатель
20	wavelet-LHH,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.062760
22	wavelet-HLL,ngtdm,Contrast	0.051688
16	wavelet-LHH,glrlm,RunEntropy	0.047931
28	wavelet-HHL,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.047680
27	wavelet-HLH,glSZM,SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	0.046652
8	log-sigma-5-0-mm-3D,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.045874
21	wavelet-LHH,gldm,LargeDependenceEmphasis	0.043591
6	log-sigma-4-0-mm-3D,glSZM,GrayLevelNonUniformity	0.040531
17	wavelet-LHH,glrlm,RunVariance	0.040381
7	log-sigma-5-0-mm-3D,glcm,Imc1	0.039030
13	wavelet-LHL,glSZM,GrayLevelNonUniformity	0.037395
4	log-sigma-3-0-mm-3D,glSZM,GrayLevelNonUniformity	0.036150
3	log-sigma-3-0-mm-3D,firstorder,Median	0.034753
1	original,ngtdm,Contrast	0.033915
18	wavelet-LHH,glSZM,HighGrayLevelZoneEmphasis	0.032731
15	wavelet-LHH,glrlm,HighGrayLevelRunEmphasis	0.029733
29	wavelet-HHH,glcm,SumSquares	0.029666
12	wavelet-LHL,firstorder,RootMeanSquared	0.028470
14	wavelet-LHH,firstorder,Median	0.027545
10	wavelet-LLH,glSZM,SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	0.026462
11	wavelet-LHL,firstorder,Median	0.026134
19	wavelet-LHH,glSZM,ZoneEntropy	0.026026
5	log-sigma-4-0-mm-3D,firstorder,Mean	0.025794
24	wavelet-HLH,firstorder,Variance	0.023958
23	wavelet-HLH,firstorder,Maximum	0.021531
2	log-sigma-2-0-mm-3D,firstorder,Minimum	0.021397
25	wavelet-HLH,glcm,DifferenceVariance	0.020566
9	wavelet-LLH,glSZM,GrayLevelNonUniformityNormal	0.017790
0	original,glSZM,SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	0.017095
26	wavelet-HLH,glrlm,HighGrayLevelRunEmphasis	0.016771

Таблица А.4 – Наиболее значимые текстурные признаки для радиомических моделей, полученные из последовательности Т2-ВИ МРТ-исследования

№	Название признака	Показатель
0	T2_diagnostics,Mask-original,VoxelNum	0.101604
13	T2_wavelet-LLL,glcm,Idmn	0.098273
6	T2_log-sigma-4-0-mm-3D,gldm,DependenceEntropy	0.080271
11	T2_wavelet-HLL,glrlm,GrayLevelNonUniformity	0.073130
1	T2_original,shape,MinorAxisLength	0.071188
7	T2_wavelet-LLH,firstorder,90Percentile	0.066475
10	T2_wavelet-LHH,gldm,LargeDependenceLowGrayLevel	0.061590
3	T2_log-sigma-2-0-mm-3D,glzm,LargeAreaEmphasis	0.061307
14	T2_wavelet-LLL,glrlm,GrayLevelNonUniformity	0.060999
5	T2_log-sigma-4-0-mm-3D,glcm,Idn	0.059463
12	T2_wavelet-HHL,firstorder,TotalEnergy	0.057372
9	T2_wavelet-LHH,firstorder,TotalEnergy	0.054602
8	T2_wavelet-LHL,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.052574
4	T2_log-sigma-4-0-mm-3D,glcm,Correlation	0.052319
2	T2_original,shape,SurfaceArea	0.048833

Таблица А.5 – Наиболее значимые текстурные признаки для радиомических моделей, полученные из последовательности Т1-ВИ МРТ-исследования

№	Название признака	Показатель
11	T1_wavelet-LHL,firstorder,Median	0.068757
1	T1_original,shape,Elongation	0.052086
8	T1_wavelet-LLH,glrlm,LongRunHighGrayLevelEmphasis	0.049310
17	T1_wavelet-HLL,ngtdm,Contrast	0.044962
0	T1_diagnostics,Mask-interpolated,VoxelNum	0.038866
14	T1_wavelet-HLL,firstorder,90Percentile	0.038771
3	T1_original,gldm,LowGrayLevelEmphasis	0.038402
20	T1_wavelet-HLH,glzm,GrayLevelNonUniformity	0.037981
28	T1_wavelet-HHH,gldm,LargeDependenceEmphasis	0.037127
15	T1_wavelet-HLL,glrlm,GrayLevelNonUniformity	0.034816
9	T1_wavelet-LLH,glrlm,LowGrayLevelRunEmphasis	0.031721
27	T1_wavelet-HHH,gldm,GrayLevelNonUniformity	0.031379
16	T1_wavelet-HLL,glzm,SmallAreaEmphasis	0.030933
10	T1_wavelet-LLH,gldm,HighGrayLevelEmphasis	0.030319
2	T1_original,glrlm,ShortRunHighGrayLevelEmphasis	0.029405
6	T1_log-sigma-5-0-mm-3D,glzm,GrayLevelNonUniformity	0.028455
23	T1_wavelet-HHH,firstorder,Entropy	0.027694
13	T1_wavelet-LHH,glcm,DifferenceVariance	0.026957

Продолжение таблицы А.5

30	T1_wavelet-HHH,ngtdm,Contrast	0.026899
31	T1_wavelet-LLL,gldm,SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	0.026774
12	T1_wavelet-LHH,firstorder,MeanAbsoluteDeviation	0.026715
5	T1_log-sigma-2-0-mm-3D,gldm,SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.026252
26	T1_wavelet-HHH,glrlm,LongRunEmphasis	0.025238
18	T1_wavelet-HLH,firstorder,RobustMeanAbsoluteDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.025064
25	T1_wavelet-HHH,glcm,Idm	0.024883
24	T1_wavelet-HHH,glcm,DifferenceVariance	0.024449
22	T1_wavelet-HHH,firstorder,90Percentile	0.020883
29	T1_wavelet-HHH,gldm,LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.020408
7	T1_wavelet-LLH,glcm,Id	0.019426
19	T1_wavelet-HLH,glcm,SumSquares	0.019290
21	T1_wavelet-HLH,glshm,LargeAreaEmphasis	0.018372
4	T1_log-sigma-2-0-mm-3D,glshm,ZonePercentage	0.017407

Таблица А.6 – Наиболее значимые текстурные признаки для радиомических моделей, полученные из последовательности T1- ГСФ (ПОСТ) МРТ-исследования

№	Название признака	Показатель
13	ПОСТ_wavelet-HLL,ngtdm,Contrast	0.079229
16	ПОСТ_wavelet-HHH,glcm,Correlation	0.059674
6	ПОСТ_wavelet-LHL,firstorder,Median	0.058837
22	ПОСТ_wavelet-LLL,gldm,LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.054729
4	ПОСТ_wavelet-LLH,firstorder,Minimum	0.054067
20	ПОСТ_wavelet-HHH,ngtdm,Contrast	0.052644
2	ПОСТ_log-sigma-4-0-mm-3D,firstorder,Energy	0.049308
12	ПОСТ_wavelet-LHH,glrlm,RunPercentage	0.049169
0	ПОСТ_diagnostics,Mask-interpolated,Mean	0.042704
1	ПОСТ_log-sigma-2-0-mm-3D,glcm,Idmn	0.042445
14	ПОСТ_wavelet-HHL,glshm,ZonePercentage	0.041593
10	ПОСТ_wavelet-LHH,glcm,Id	0.039579
21	ПОСТ_wavelet-LLL,glcm,Autocorrelation	0.038584
11	ПОСТ_wavelet-LHH,glrlm,RunLengthNonUniformity	0.037998
9	ПОСТ_wavelet-LHH,firstorder,Entropy	0.037828

Продолжение таблицы А.6

3	ПОСТ_log-sigma-5-0-mm-3D,gldm,LargeDependenceLowGrayLevel	0.037779
17	ПОСТ_wavelet-ННН,glcm,SumSquares	0.035427
19	ПОСТ_wavelet-ННН,gldm,SmallDependenceHighGrayLowGrayLevel	0.035143
5	ПОСТ_wavelet-LLH,glzm,SizeZoneNonUniformity	0.033867
8	ПОСТ_wavelet-LHL,ngtdm,Coarseness	0.032154
18	ПОСТ_wavelet-ННН,gldm,GrayLevelVariance	0.031076
7	ПОСТ_wavelet-LHL,glrlm,RunLengthNonUniformity	0.028453
15	ПОСТ_wavelet-ННН,firstorder,Entropy	0.027715

Таблица А.7 – Сводная таблица результатов моделей машинного обучения по отдельным последовательностям и фазам контрастирования МР- исследования, распределенным по сценариям

№	Сценарий	model	precision	recall	f1	accuracy	roc_auc
0	1	Random Forest	0.791667	0.750000	0.743137	0.70	0.886161
1	1	Decision Tree	0.708333	0.708333	0.651471	0.65	0.792535
2	1	Logistic Regression	0.450000	0.552083	0.475830	0.45	0.695685
3	1	Gradient Boosting	0.763393	0.718750	0.709280	0.65	0.822173
4	1	Support Vector Machine	0.171875	0.260417	0.195833	0.40	0.738095
5	1	K-Nearest Neighbors	0.581250	0.468750	0.503472	0.50	0.772135
6	2	Random Forest	0.825000	0.781250	0.777778	0.75	0.949684
7	2	Decision Tree	0.625000	0.708333	0.636111	0.60	0.781002
8	2	Logistic Regression	0.523810	0.593750	0.516484	0.50	0.814174
9	2	Gradient Boosting	0.379167	0.416667	0.388095	0.45	0.795573
10	2	Support Vector Machine	0.250000	0.333333	0.266667	0.50	0.686198

Продолжение таблицы А.7

11	2	K-Nearest Neighbors	0.550000	0.447917	0.476068	0.45	0.718285
12	3	Random Forest	0.737500	0.625000	0.650000	0.65	0.887742
13	3	Decision Tree	0.343750	0.375000	0.357143	0.45	0.585565
14	3	Logistic Regression	0.416667	0.375000	0.392857	0.45	0.589410
15	3	Gradient Boosting	0.666667	0.583333	0.593137	0.60	0.810888
16	3	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.713108
17	3	K-Nearest Neighbors	0.337302	0.354167	0.338095	0.45	0.722377
18	4	Random Forest	0.825000	0.781250	0.777778	0.75	0.949684
19	4	Decision Tree	0.625000	0.708333	0.636111	0.60	0.781002
20	4	Logistic Regression	0.523810	0.593750	0.516484	0.50	0.814174
21	4	Gradient Boosting	0.379167	0.416667	0.388095	0.45	0.795573
22	4	Support Vector Machine	0.250000	0.333333	0.266667	0.50	0.686198
23	4	K-Nearest Neighbors	0.550000	0.447917	0.476068	0.45	0.718285

Таблица А.8 – Показатели IDI и NRI в оценке дискриминативных способностей фаз и последовательностей МР- исследования

Сценарий	Название модели	IDI	NRI
2	Random Forest	0.020129	-0.106895
2	Decision Tree	-0.023065	-0.023065
2	Logistic Regression	0.106106	0.366567
2	Gradient Boosting	-0.182287	-0.021825
2	Support Vector Machine	-0.006142	-0.355159
3	K-Nearest Neighbors	-0.021280	-0.025298
3	Random Forest	-0.100980	-0.524306

Продолжение таблицы А.8

3	Decision Tree	-0.390873	-0.390873
3	Logistic Regression	-0.201733	-0.059028
3	Gradient Boosting	0.112793	0.211806
3	Support Vector Machine	0.002298	-0.013393
3	K-Nearest Neighbors	-0.025893	-0.073165
4	Random Forest	0.100980	0.524306
4	Decision Tree	0.390873	0.390873
4	Logistic Regression	0.201733	0.059028
4	Gradient Boosting	-0.112793	-0.211806
4	Support Vector Machine	-0.002298	0.013393
4	K-Nearest Neighbors	0.025893	0.073165

Таблица А.9 – Сводная таблица результатов моделей машинного обучения по 4 сценариям сочетания последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования

№	Сценарий	model	precision	recall	f1	accuracy	roc_auc
0	1	Random Forest	0.825000	0.781250	0.777778	0.75	0.949684
1	1	Decision Tree	0.625000	0.708333	0.636111	0.60	0.781002
2	1	Logistic Regression	0.523810	0.593750	0.516484	0.50	0.814174
3	1	Gradient Boosting	0.379167	0.416667	0.388095	0.45	0.795573
4	1	Support Vector Machine	0.250000	0.333333	0.266667	0.50	0.686198
5	1	K-Nearest Neighbors	0.550000	0.447917	0.476068	0.45	0.718285
6	2	Random Forest	0.841667	0.802083	0.769444	0.75	0.921410
7	2	Decision Tree	0.684524	0.708333	0.661111	0.60	0.782738
8	2	Logistic Regression	0.489583	0.489583	0.482440	0.50	0.712736

Продолжение таблицы А.9

9	2	Gradient Boosting	0.604167	0.645833	0.612500	0.65	0.857391
10	2	Support Vector Machine	0.250000	0.333333	0.266667	0.50	0.716518
11	2	K-Nearest Neighbors	0.550000	0.447917	0.476068	0.45	0.691251
12	3	Random Forest	0.775000	0.708333	0.691667	0.65	0.925781
13	3	Decision Tree	0.708333	0.708333	0.651471	0.65	0.792535
14	3	Logistic Regression	0.350000	0.375000	0.351923	0.40	0.580109
15	3	Gradient Boosting	0.750000	0.677083	0.656250	0.60	0.867188
16	3	Support Vector Machine	0.171875	0.260417	0.195833	0.40	0.758681
17	3	K-Nearest Neighbors	0.345779	0.343750	0.330297	0.45	0.694010
18	4	Random Forest	0.819444	0.781250	0.772549	0.75	0.914342
19	4	Decision Tree	0.585317	0.489583	0.515649	0.50	0.651538
20	4	Logistic Regression	0.494643	0.468750	0.472222	0.50	0.744296
21	4	Gradient Boosting	0.846591	0.781250	0.798496	0.75	0.945871
22	4	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.789621
23	4	K-Nearest Neighbors	0.619697	0.500000	0.532354	0.55	0.840588

Таблица А.10 – Показатели IDI и NRI в оценке дискриминативных способностей моделей машинного обучения по сценариям сочетания последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования

Сценарий	Название модели	IDI	NRI
2	Random Forest	-0.010558	0.018849
2	Decision Tree	0.003472	0.003472
2	Logistic Regression	-0.100651	-0.372024
2	Gradient Boosting	0.229680	-0.398810
2	Support Vector Machine	0.008698	0.539683
3	K-Nearest Neighbors	-0.004514	-0.022569
3	Random Forest	0.024179	0.256696
3	Decision Tree	0.019593	0.019593
3	Logistic Regression	-0.104926	-0.175099
3	Gradient Boosting	0.059032	0.615079
3	Support Vector Machine	-0.022505	-0.040179
3	K-Nearest Neighbors	-0.044444	-0.110615
4	Random Forest	-0.016709	-0.037698
4	Decision Tree	-0.281994	-0.281994
4	Logistic Regression	0.121389	0.403274
4	Gradient Boosting	0.112849	-0.540675
4	Support Vector Machine	0.033330	0.529762
4	K-Nearest Neighbors	0.145734	0.515873

Таблица А.11 – Сводная таблица результатов показателей моделей машинного обучения после фильтрации изображений с помощью LoG-фильтра, без использования фильтра и с Wavelet-фильтром

№	Сценарий	model	precision	recall	f1	accuracy	roc_auc
0	1	Random Forest	0.750000	0.770833	0.737582	0.70	0.921224
1	1	Decision Tree	0.648810	0.625000	0.607051	0.55	0.728175
2	1	Logistic Regression	0.594444	0.666667	0.590909	0.55	0.836868
3	1	Gradient Boosting	0.678030	0.645833	0.650752	0.60	0.850818
4	1	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.746652
5	1	K-Nearest Neighbors	0.516667	0.395833	0.432540	0.40	0.794829
6	2	Random Forest	0.844444	0.822917	0.822549	0.80	0.933408
7	2	Decision Tree	0.566667	0.614583	0.541880	0.50	0.723710
8	2	Logistic Regression	0.572115	0.406250	0.416667	0.55	0.612103
9	2	Gradient Boosting	0.770833	0.770833	0.770833	0.75	0.857887
10	2	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.794581
11	2	K-Nearest Neighbors	0.511111	0.572917	0.539216	0.70	0.831504
12	3	Random Forest	0.819444	0.781250	0.772549	0.75	0.917504
13	3	Decision Tree	0.458333	0.510417	0.438797	0.45	0.662698
14	3	Logistic Regression	0.218750	0.177083	0.193750	0.25	0.644717
15	3	Gradient Boosting	0.579167	0.562500	0.562582	0.60	0.864893
16	3	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.782614
17	3	K-Nearest Neighbors	0.608333	0.645833	0.602778	0.60	0.829117

Таблица А.12 – Сводная таблица результатов показателей сценариев моделей машинного обучения

№	Сценарий	model	precision	recall	f1	accuracy	roc_auc
0	1	Random Forest	0.839286	0.833333	0.827273	0.80	0.942708
1	1	Decision Tree	0.277778	0.291667	0.273203	0.35	0.530754
2	1	Logistic Regression	0.250000	0.260417	0.254902	0.35	0.551463
3	1	Gradient Boosting	0.731944	0.718750	0.716993	0.70	0.889137
4	1	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.781808
5	1	K-Nearest Neighbors	0.741667	0.729167	0.733289	0.70	0.870722
6	2	Random Forest	0.881944	0.864583	0.870655	0.85	0.948661
7	2	Decision Tree	0.708333	0.614583	0.638889	0.55	0.719494
8	2	Logistic Regression	0.650000	0.531250	0.566919	0.55	0.670263
9	2	Gradient Boosting	0.908333	0.833333	0.847222	0.85	0.948475
10	2	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.790117
11	2	K-Nearest Neighbors	0.683333	0.687500	0.654248	0.65	0.852648
12	3	Random Forest	0.862500	0.822917	0.831944	0.80	0.940662
13	3	Decision Tree	0.795833	0.593750	0.644697	0.65	0.726935
14	3	Logistic Regression	0.193182	0.177083	0.178947	0.25	0.511533
15	3	Gradient Boosting	0.931818	0.854167	0.874812	0.85	0.973214
16	3	Support Vector Machine	0.216667	0.302083	0.243083	0.45	0.757068
17	3	K-Nearest Neighbors	0.461111	0.520833	0.479985	0.45	0.757037

Таблица А.13 – Показатели IDI и NRI в оценке дискриминативных способностей моделей машинного обучения по сценариям сочетания фильтров МРТ-исследования

Сценарий	Название модели	IDI	NRI
2	Random Forest	0.038849	0.765129
2	Decision Tree	0.377480	0.377480
2	Logistic Regression	0.046979	0.392857
2	Gradient Boosting	0.106575	0.052083
2	Support Vector Machine	0.021839	0.776786
3	K-Nearest Neighbors	0.018006	0.023065
3	Random Forest	-0.046198	-0.862103
3	Decision Tree	0.014881	0.014881
3	Logistic Regression	-0.187900	-0.731647
3	Gradient Boosting	-0.042342	-0.222222
3	Support Vector Machine	-0.034496	-0.687996
3	K-Nearest Neighbors	-0.102034	-0.230903