

На правах рукописи

Шантаревич Мария Юрьевна

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

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023 г.

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

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

Официальные оппоненты:

- **Медведева Бэла Михайловна**, доктор медицинских наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов исследования опухолей, профессор кафедры ПДО врачей ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации

- **Розенгауз Евгений Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, врач-рентгенолог, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. на заседании диссертационного совета 21.1.044.02 на базе ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г.Москва, ул.Большая Серпуховская, д.27).

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

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Кондратьев

Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее часто встречающейся первичной злокачественной опухолью печени. Своевременная постановка диагноза на ранней стадии заболевания и правильная оценка прогноза пациента играют ключевую роль в эффективности проведенного лечения. КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением, в том числе с использованием гепатоспецифических контрастных веществ, зарекомендовали себя как высокочувствительные методики для выявления данной патологии. Однако в ряде случаев в силу небольших размеров новообразования или нетипичного характера контрастирования новообразований дифференциальная диагностика может представлять определенные трудности. ГЦР дифференцируют с другими гиперваскулярными образованиями печени, такими как гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА), фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), гемангиомы и гиперваскулярные метастазы, в частности, метастазами нейроэндокринных опухолей (НЭО) и почечно-клеточного рака (ПКР). Кроме того, актуальной задачей является неинвазивное определение степени дифференцировки ГЦР, поскольку известно, что низкая степень дифференцировки ГЦР является предиктором неблагоприятного прогноза для пациента. Выполнение биопсии очага ГЦР может быть сопряжено с развитием кровотечения и распространением опухоли по ходу биопсийной иглы, а также часто не позволяет в полной мере оценить гистологическую структуру всей опухоли.

Предыдущие исследования, посвященные предоперационному определению степени дифференцировки ГЦР на основании оценки контрастирования образования в артериальную и венозную фазы на КТ-изображениях и оценки измеряемого коэффициента диффузии на МРТ-изображениях, были выполнены либо на небольшой выборке пациентов, либо не выявили статистически значимых признаков для определения той или иной степени дифференцировки [Ломовцева К.Х., 2018, Nishie A., 3013]. В этих условиях актуальной задачей является поиск новых дифференциально-диагностических признаков для определения степени дифференцировки и дифференциальной диагностики гиперваскулярных новообразований печени небольших размеров.

Текстурный анализ – новая методика анализа медицинских изображений при помощи специализированного программного обеспечения (ПО), позволяющая анализировать взаимное расположение пикселей и вокселей в медицинских изображениях одного или разных значений уровней серого. Текстурный анализ позволяет вычислять данные, не доступные человеческому глазу, например, средняя плотность вокселя, количество зон одного уровня серого в отсегментированном объеме и скорость изменения уровня серого в пространстве в

количественных значениях. В литературе описаны результаты исследований, посвященные применению текстурного анализа КТ-изображений для определения степени дифференцировки и дифференциальной диагностики гиперваскулярных новообразований печени. Тем не менее, на сегодняшний день широкое применение данного типа анализа осложняется отсутствием стандартизированных методик предварительной обработки изображений и сегментации. Кроме того, в различных публикациях авторы рекомендуют использовать различные фазы контрастирования для выполнения текстурного анализа. В большинстве исследований авторы использовали КТ-изображения, выполненные с одинаковыми параметрами сканирования. При этом толщина среза влияет на воспроизводимость получаемых текстурных показателей, а повторные выполнения КТ-исследований сопряжены с дополнительной лучевой нагрузкой.

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

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна исследования

Впервые в мире проведено сравнение различных опций предварительной обработки и сегментации КТ-изображений во все 4 фазы контрастного усиления, полученных с различными параметрами сканирования, для последующего выполнения текстурного анализа с целью определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака. Предложен оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей гиперваскулярных образований печени, позволяющий повысить согласованность сегментации двумя рентгенологами и вычислить наибольшее количество информативных текстурных признаков. Впервые разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени малых размеров, и продемонстрировано преимущество применения 2D сегментации перед 3D сегментацией в решении данной задачи.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

Для упрощения расчетов при предоперационном прогнозировании степени гистологической дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований печени разработали онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе.

Методология и методы исследования

Для формирования целей и задач, разработки дизайна исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению текстурного анализа в диагностике гепатоцеллюлярного рака. Всего изучено 135 отечественных и иностранных литературных источников.

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

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

Положения, выносимые на защиту

Приведение изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 и применение ограничения по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса позволяет повысить согласованность полученных результатов при сегментации двумя рентгенологами КТ-изображений, полученных с различными параметрами сканирования, и вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов низкой степени дифференцировки ГЦР.

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

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

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

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенный алгоритм получения текстурных показателей гиперваскулярных образований печени и разработанные диагностические модели для предоперационного

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

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных конгрессах: на всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2020, 2021, 2022 гг. Москва; на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2021, 2022 гг. Москва; на всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 2021, 2022 гг., Москва; на всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 2022 г., Москва; на Европейском Конгрессе Радиологов (ECR), г. Вена, Австрия в 2022 г., на Конгрессе Европейского общества абдоминальной радиологии (ESGAR – The European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology), Лиссабон, Португалия, в 2022 г..

Апробация работы состоялась в ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России на заседании государственной экзаменационной комиссии по представлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) (Протокол заседания государственной экзаменационной комиссии по предоставлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) № 1/2 ГИА / 2023 от 14.08.2023).

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационной работы было опубликовано 4 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование включили 91 пациента: 55 пациентов с морфологически верифицированным ГЦР (среди них 45 пациентам была выполнена хирургическая резекция печени, с последующим указанием степени гистологической дифференцировки, у 25 пациентов диаметр очагов ГЦР составлял менее 5 см) и 36 пациентов с другими морфологически верифицированным гиперваскулярными образованиями печени размером менее 5 см (средний диаметр очага в наибольшем измерении составил $2,5 \pm 1$ см). Из них с ГЦА 4 пациента, с ФНГ – 5, и с ФНГ, и с ГЦА – 2, с гемангиомами – 7, с метастазами НЭО – 15 и с метастазами ПКР – 3 (Рисунок 1).

Критериями включения в исследование являлись:

- Наличие ГЦР любых размеров с последующей хирургической резекцией печени в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и наличием данных патоморфологического исследования с указанием степени дифференцировки ГЦР согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).
- Наличие гиперваскулярного очагового образования печени (ООП) с размерами очагов <5 см (ГЦР, гемангиом, ГЦА, ФНГ, гиперваскулярных метастазов) с данными патоморфологического исследования (биопсия и/или материалы хирургической резекции образования). Гиперваскулярным считалось образование, накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу исследования интенсивнее, чем неизменная паренхима печени по данным визуальной оценки КТ-изображений.
- Наличие данных предоперационного КТ-исследования органов брюшной полости с внутривенным контрастированием во все 4 фазы, выполненного в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского или в других центрах, удовлетворительного качества, позволяющего четко визуализировать границы образования.

Критериями исключения являлись:

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

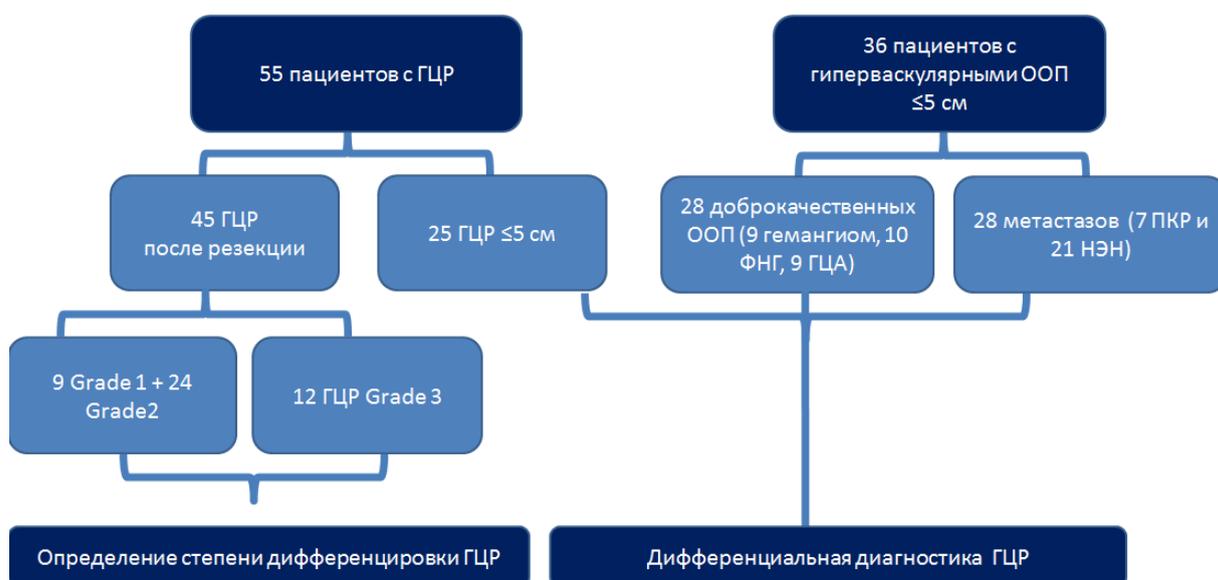


Рисунок 1 – Пациенты, включенные в исследование

На первом этапе исследования DICOM-данные КТ-изображений выгрузили на внешний SSD-накопитель для последующей обработки с помощью ПО LIFEx (version 6.34 и 7.3.0), доступного в открытом доступе в сети интернет.

На втором этапе исследования была выполнена 3D сегментация двумя врачами-рентгенологами и текстурный анализ очагов ГЦР без применения предварительной обработки изображений и с применением заданного размера вокселя 1 мм^3 , фильтрами Лапласа Гаусса, и ограничением по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU во все четыре фазы контрастирования (нативную, артериальную, венозную, отсроченную). Также была выполнена 2D и 3D сегментация и текстурный анализ гиперваскулярных ООП размером $<5 \text{ см}$ с применением заданного размера вокселя 1 мм^3 и ограничением по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU, фильтрами Лапласа Гаусса во все четыре фазы контрастирования. Кроме того, для всех образований измерили показатели накопления контрастного препарата: CE (contrast enhancement) и RTE (relative tumor enhancement).

На третьем этапе оценили, какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей - предикторов степени дифференцировки при сегментации двумя рентгенологами и какой тип сегментации 2D или 3D является предпочтительным для дифференциальной диагностики ГЦР.

На четвертом этапе исследования проводилась статистическая обработка полученного материала. Для решения второй задачи сравнивались текстурные показатели и показатели контрастирования между группой пациентов с низкодифференцированным ГЦР и группой с умеренно- и высокодифференцированным ГЦР. Для решения четвертой задачи сравнивались

текстурные показатели и показатели контрастирования между ГЦР и другими гиперваскулярными ООП.

Оценка показателей накопления контрастного препарата

Для всех пациентов во все фазы контрастирования выполнили измерение плотности ООП и окружающей паренхимы печени. Плотность ООП измеряли на уровне наибольшего поперечного сечения образования, выделяя участок образование с наибольшим накоплением контрастного препарата максимальной областью интереса и исключая зоны некроза и кальцинаты. Плотность паренхимы печени вычислялась путем расчета среднего значения трех измерений, выполненных с использованием круглого ROI с минимальной площадью около 1 см² (Рисунок 2). Кроме того, для каждого ООП в каждую фазу контрастирования вычислили два показателя накопления контрастного препарата: CE (contrast enhancement) и RTE (relative tumor enhancement). Они были рассчитаны по следующим формулам:

$$CE = \frac{D_{\text{lesion}}}{D_{\text{liver}}}$$

$$RCE = \frac{(D_{\text{lesion}} - D_{\text{lesion native}})}{(D_{\text{liver}} - D_{\text{liver native}})}$$

D_{lesion} – плотность ООП в постконтрастную фазу исследования, D_{liver} – плотность паренхимы печени в постконтрастную фазу исследования, $D_{\text{lesion native}}$ – плотность ООП в нативную фазу, $D_{\text{liver native}}$ – плотность паренхимы печени в нативную фазу.

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

Для решения первой задачи исследования 45 пациентов с данными предоперационных КТ-исследований, которым впоследствии была выполнена хирургическая резекция печени по поводу ГЦР, разделили на две группы в зависимости от степени дифференцировки ГЦР, указанной согласно классификации ВОЗ по данным патоморфологического исследования удаленного макропрепарата (1-я группа: 12 Grade 3; 2-я группа: 9 Grade 1+ 24 Grade 2). Два врача-рентгенолога выполнили 3D сегментацию и текстурный анализ очагов ГЦР во все четыре фазы контрастирования. Для каждой фазы контрастирования выполнили 4 варианта вычисления текстурных показателей:

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

- с ограничением по плотности от 0 до 300 HU в области интереса и приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм^3 (0-300 HU + RES).

Кроме того, применяли три уровня фильтрации изображений: edge, periodic, reflect для получения текстурных показателей более высокого порядка. Согласованность измерений двух рентгенологов оценивалась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа (ICC) и интерпретировалась как хорошая при 0,75-0,9 и высокая при $>0,90$.

Для решения второй задачи в 2 последовательных этапа выполнили отбор предикторов в многофакторные модели:

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

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

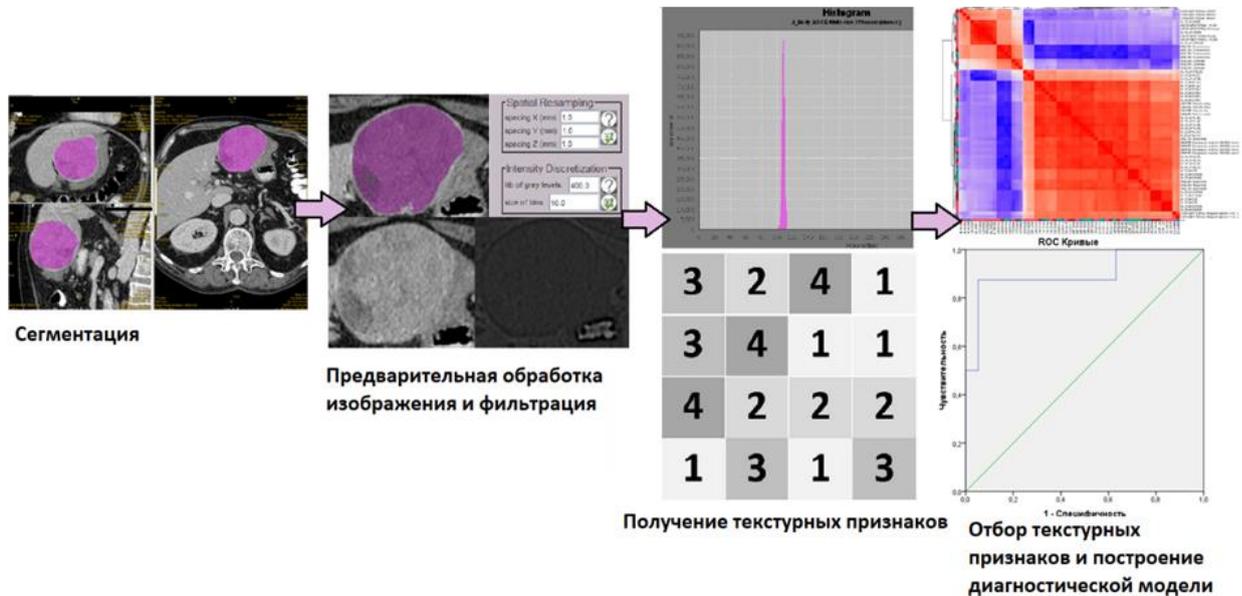


Рисунок 2 – Этапы выполнения текстурного анализа

Применение текстурного анализа КТ-изображений в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака

Для решения третьей задачи исследования отобрали и выполнили 2D и 3D сегментацию и текстурный анализ 81 морфологически верифицированного гиперваскулярного образования размером < 5 см (средний диаметр очага в наибольшем измерении $2,5 \pm 1$ см). Все образования разделили на 3 группы: 1) 25 очагов ГЦР; 2) доброкачественные образования (9 гемангиом, 9 ГЦА, 10 ФНГ); 3) метастазы (7 ПКР и 21 НЭО). Принимая во внимание, результаты оценки воспроизводимости при сегментации двумя рентгенологами в предыдущей задаче, все КТ-изображения во все фазы контрастирования были предварительно приведены к изотропному

вокселю 1 мм^3 . Для 3D и 2D областей интереса применили ограничение по плотности от 0 до 300 HU, кроме того, использовали три уровня фильтрации изображений: edge, periodic, reflect. Для оценки дискриминативной способности текстурных показателей в отношении типов новообразований использовались тест Манна-Уитни и AUC с соответствующим точным 95% доверительным интервалом. При проведении анализа главных компонент для получения первой главной компоненты использовались переменные после стандартизации. Для решения четвертой задачи отбор предикторов в многофакторную модель осуществлялся с использованием L1 (LASSO) регуляризации. Для определения гиперпараметра λ применялась 10-блочная кросс-валидация с использованием в качестве целевой метрики мультиномиального девианса. Отобранные предикторы включались в мультиномиальные лог-линейные модели. Для определения оптимального L2-штрафа для коэффициентов модели использовалась 10-блочная кросс-валидация и AUC Хэнда-Тилла (AUC для мультиномиальных моделей) в качестве целевой метрики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты применения алгоритмов предварительной обработки КТ-изображений, полученных с различными параметрами сканирования

Высокая согласованность ($ICC > 0,90$) отмечалась при варианте обработки с ограничением по плотности от 0 до 300 HU и приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм^3 (0-300 HU + RES) во все 4 фазы контрастирования, и только с ограничением по плотности от 0 до 300 HU в нативную, венозную и отсроченную фазы (Таблица 1). При оценке дискриминативных характеристик групп предикторов путем включения в логистические регрессионные модели первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии переменных, наибольшая дискриминативная способность отмечена среди сценариев обработки, включавших ограничение по плотности 0-300 HU в артериальную и венозную фазы (Рисунок 3). Таким образом, приведение изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 и применение ограничения по плотности от 0 до 300 HU в заданной области интереса позволяет повысить согласованность результатов, полученных при сегментации двумя рентгенологами и вычислить наибольшее количество текстурных показателей-предикторов степени дифференцировки.

Таблица 1 – Распределение оценок согласованности двух рентгенологов в отношении текстурных показателей

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

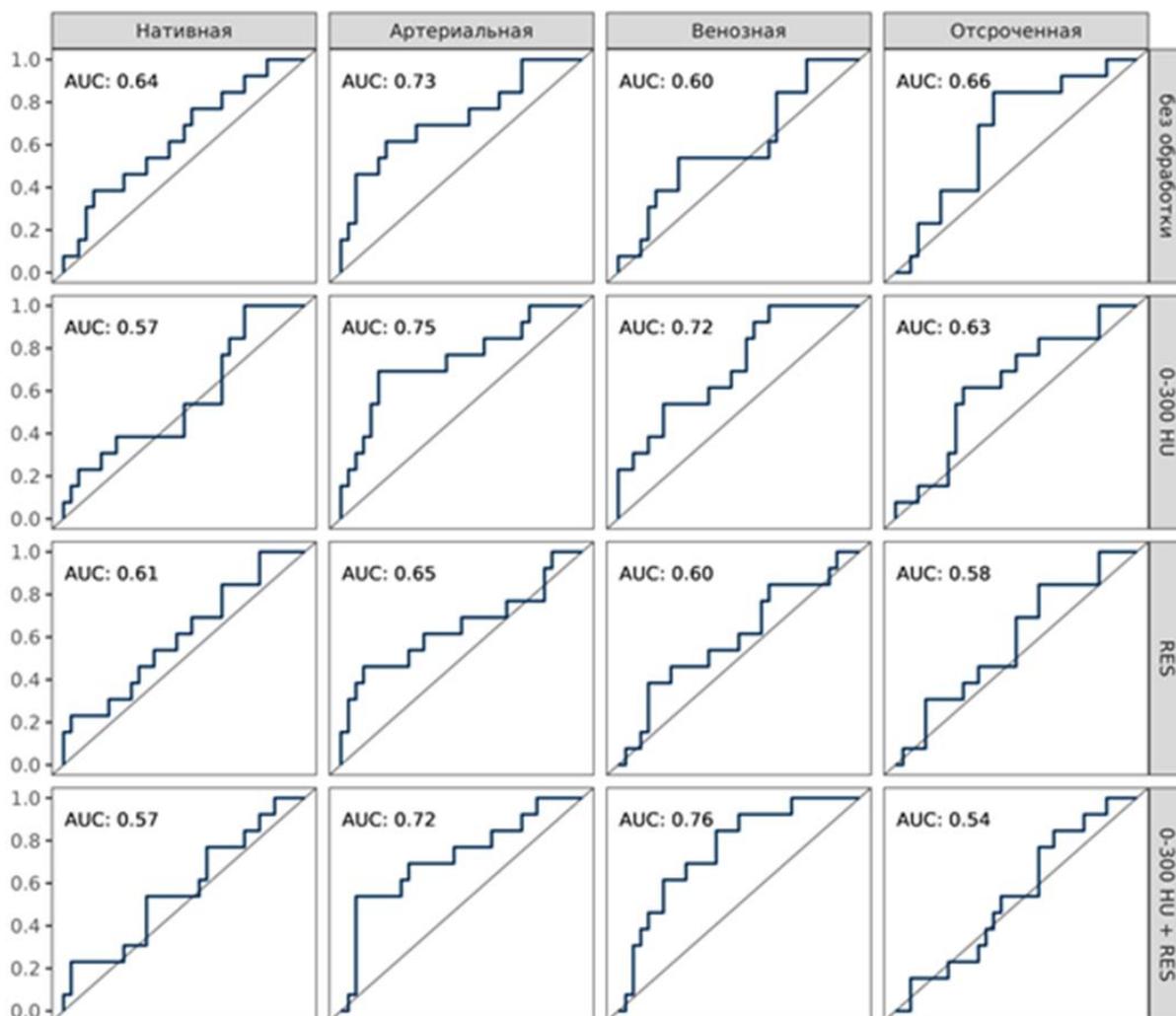


Рисунок 3 – Дискриминативные характеристики методов обработки изображений

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

В итоговую предиктивную модель отобрали 4 текстурных признака в артериальную фазу контрастирования:

- NGLDM_Contrast – The neighbor hood grey-level difference matrix (NGLDM) – текстурный показатель второго порядка, который характеризует различие в интенсивности уровня серого между вокселем и 26-ю соседними вокселями.
- CONVENTIONAL_Kurtosis – текстурный показатель более высокого порядка, полученный после использования фильтра Лапласа Гаусса, который отражает форму распределения уровня серого (остроконечная или плоская) относительно нормального распределения и извлекается из собственных значений изображения.
- DISCRETIZED_Kurtosis – текстурный показатель более высокого порядка, полученный после использования фильтра Лапласа Гаусса, который отражает форму распределения уровня серого (остроконечная или плоская) относительно нормального

распределение и извлекается из дискретных значений изображения.

- **CONVENTIONAL_min** – текстурный показатель более высокого порядка, полученный после использования фильтра Лапласа Гаусса, который отражает минимальное значение уровня серого в выбранных единицах объема.

Полученная диагностическая модель (AUC = 0.78 [95% ДИ:0.63; 0.92]), обладала чувствительностью 84.6 %, специфичностью 71.9% и диагностической точностью 75.6 % в выявлении степени дифференцировки ГЦР Grade 3.

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для определения значения логистической функции (линейного предиктора - ЛП) для оценки вероятности низкой степени дифференцировки ГЦР (Grade 3) в зависимости от значений включенных в модель текстурных показателей (Рисунок 4). На рисунке 5 представлена диаграмма для оценки вероятности наличия низкой степени дифференцировки ГЦР (Grade 3) в зависимости от значения линейного предиктора.

В модель на основе показателей контрастирования в качестве предикторов Grade 3 вошли следующие показатели: RCE arterial, CE venous, RCE venous, CE delay, (AUC = 0.72 [95% ДИ:0.54; 0.9]). По сравнению с моделью, построенной на основе текстурных показателей, данная модель характеризовалась несколько более высокими показателями специфичности 90,6% против 71,9% и значительно более низкими показателями чувствительности 30,8% против 84,6% (Рисунок 6).

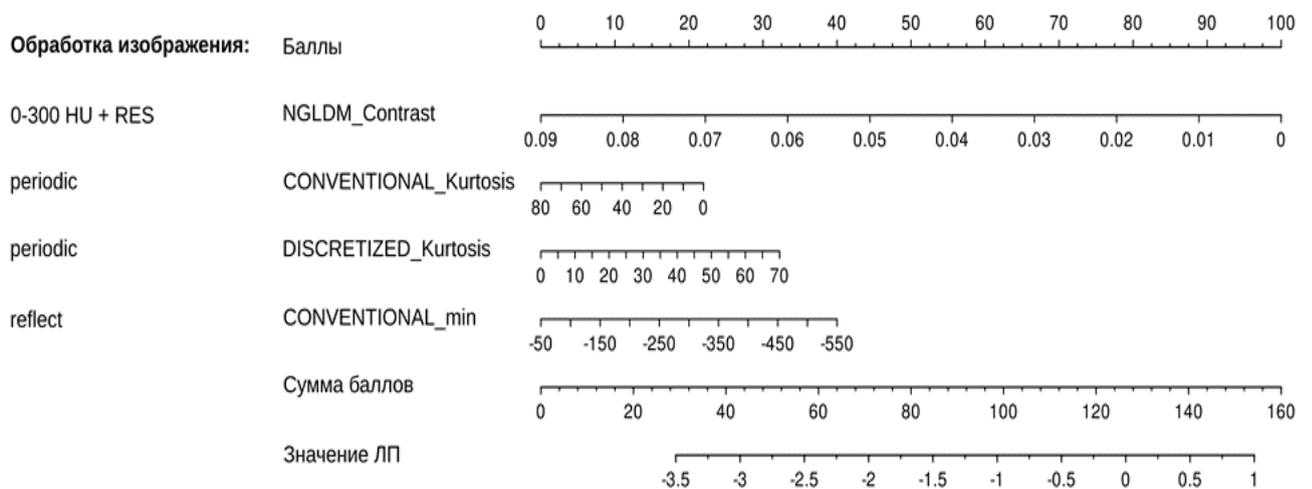


Рисунок 4 – Номограмма для оценки вероятности Grade 3. Для оценки значения логистической функции (линейной комбинации предикторов) и вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу

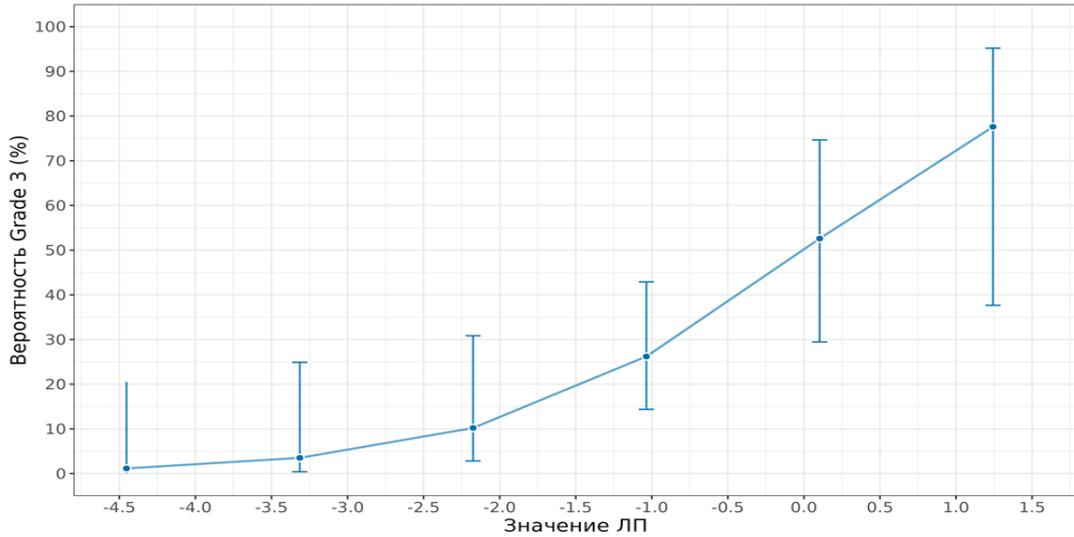


Рисунок 5 – Оценка точности предсказаний, полученных в множественной логистической регрессионной модели. Точки соответствуют оценкам вероятности Grade 3 в зависимости от значений линейного предиктора, вертикальные линии – стандартным ошибкам предсказаний. ЛП – линейный предиктор

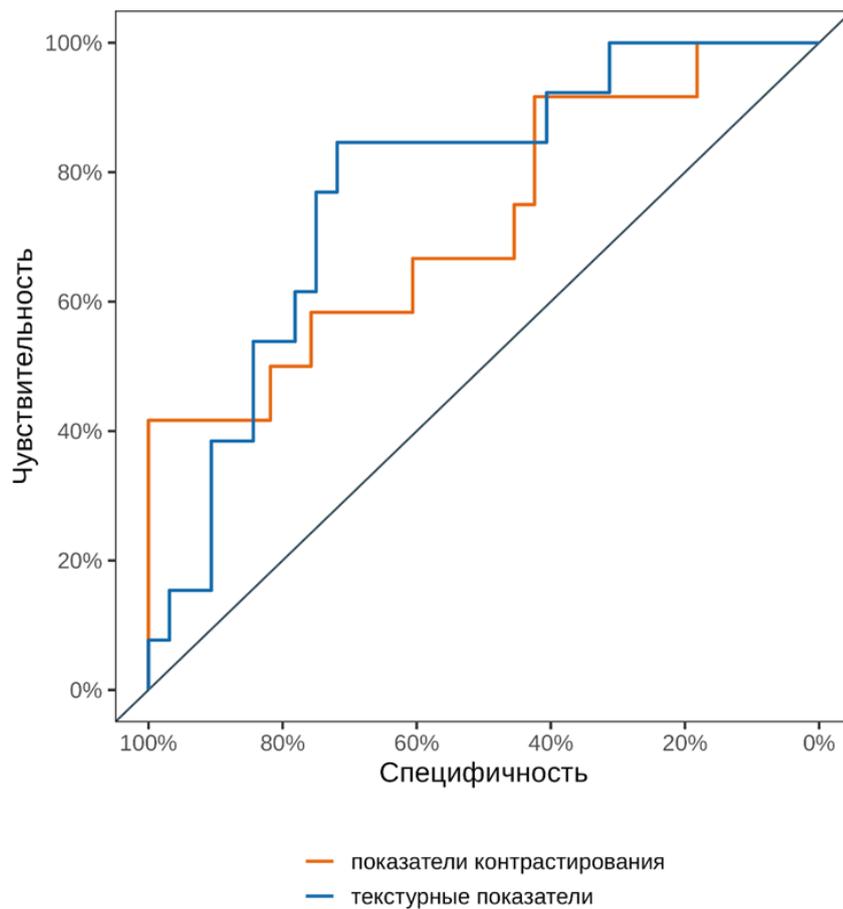


Рисунок 6 – Результаты ROC-анализа оценок вероятности Grade 3, полученные на основе моделей с применением текстурных признаков и показателей контрастирования

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

Выявили, что модель, полученная с использованием текстурных показателей при 3D сегментации, обладала меньшей дискриминативной способностью и менее калиброванными предсказанными вероятностями по сравнению с моделью текстурных показателей при 2D сегментации (Рисунок 7). Наблюдаемый AUC Хэнда-Тилла для предсказаний, полученных с использованием модели на основе текстурных показателей, полученных при 2D сегментации, составил 0,88 (бутстрап оценка – 0,75 (0,006)), наблюдаемый коэффициент корреляции ϕ Мэтьюса составил 0,58 (бутстрап оценка – 0,36 (0,014)). При 3D сегментации AUC Хэнда-Тилла – 0,71 (бутстрап оценка – 0,71 (0,006)), наблюдаемый коэффициент корреляции ϕ Мэтьюса составил 0,28 (бутстрап оценка – 0,23 (0,013)).

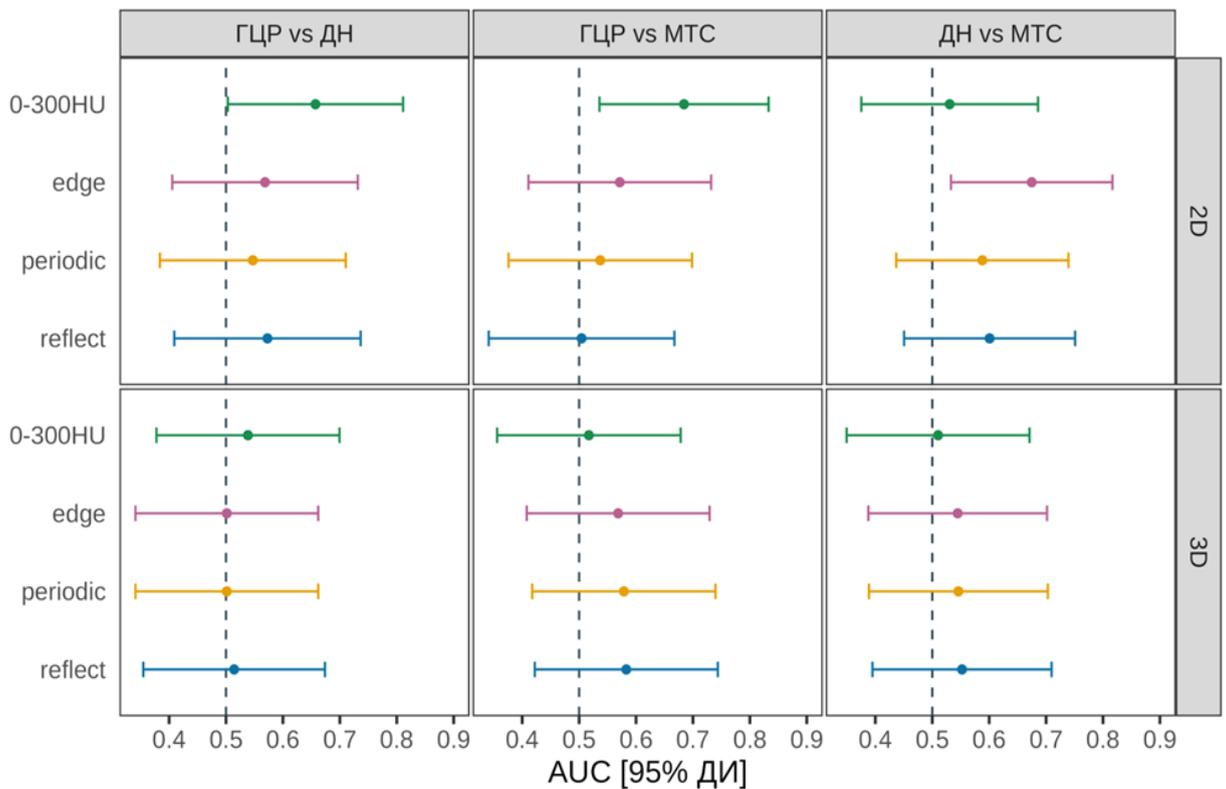


Рисунок 7 – Характеристика дискриминации классов опухолей при использовании в качестве предиктора первой главной компоненты текстурных параметров, полученных при использовании 2D и 3D сегментации

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

В разработанную диагностическую модель вошли 11 текстурных показателей и 3 показателя накопления контрастного препарата, измеренные во все 4 фазы контрастирования. Чувствительность и специфичность комбинированной модели в отношении ГЦР составила 84% [95% ДИ: 63,9–95,5] и 91,2% [95% ДИ: 80,4–97], соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 67,9% [95% ДИ: 47,6–84,1] и 86,8% [95% ДИ: 74,7–94,5], в отношении метастазов – 75% [95% ДИ: 55,1–89,3] и 84,9% [95% ДИ: 72,4–93,3]. Наблюдаемый AUC Хэнда-Тилла для предсказаний, полученных с использованием модели, полученной при 2D сегментации, составил 0,92 (Таблицы 2,3,4).

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

Таблица 2 – Чувствительность и специфичность моделей на основе текстурных показателей с применением 2D и 3D сегментации и показателей накопления контрастного препарата

Модель	ГЦР		Доброкачественные н/о		Метастазы	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
текстурные показатели (2D)	80 [59,3–93,2]	87,5 [75,9–94,8]	57,1 [37,2–75,5]	84,9 [72,4–93,3]	78,6 [59–91,7]	84,9 [72,4–93,3]
текстурные показатели (3D)	64 [42,5–82]	78,6 [65,6–88,4]	32,1 [15,9–52,4]	75, [61,7–86,2]	60,7 [40,6–78,5]	73,6 [59,7–84,7]
показатели контрастирования	76 [54,9–90,6]	85,7 [73,8–93,6]	71,4 [51,3–86,8]	86,8 [74,7–94,5]	57,1 [37,2–75,5]	79,2 [65,9–89,2]
текстурные показатели (2D) + показатели контрастирования	84 [63,9–95,5]	91,1 [80,4–97]	67,9 [47,6–84,1]	86,8 [74,7–94,5]	75 [55,1–89,3]	84,9 [72,4–93,3]

Таблица 3 – Дискриминативные характеристики моделей на основе текстурных показателей с применением 2D и 3D сегментации и показателей накопления контрастного препарата

Модель	AUC Хэнда-Тилла	Бутстрап оценка	φ Мэтьюса	Бутстрап оценка
текстурные показатели (2D)	0,88	0,75 (0,006)	0,58	0,36 (0,014)
текстурные показатели (3D)	0,71	0,71 (0,006)	0,28	0,23 (0,013)
показатели контрастирования	0,86	0,76 (0,007)	0,36	0,36 (0,014)
текстурные показатели (2D) + показатели контрастирования	0,92	0,77 (0,006)	0,77	0,38 (0,013)

Таблица 4 – Показатели контрастирования и текстурные показатели, вошедшие в комбинированную диагностическую модель в качестве предикторов

Предиктор	Фильтр	Фаза
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevel(HU)		артериальная
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)		артериальная
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentile(HU)	edge	нативная
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	edge	нативная
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	periodic	нативная
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(HU)	reflect	нативная
GLSZM_GreyLevelNonUniformity	reflect	нативная
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(HU)		венозная
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity	edge	венозная
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis	reflect	венозная
GLRLM_RunLengthNonUniformity	reflect	венозная
Lesion_Arterial		
Lesion_Venous		
CE delay		

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным алгоритмом предварительной обработки КТ-изображений, выполненных с различными параметрами сканирования, для проведения текстурного анализа является приведение изображений к заданному размеру вокселя 1 мм^3 и ограничение по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU, поскольку позволяют повысить воспроизводимость результатов, полученных при сегментации двумя рентгенологами ($\text{ICC} > 0,90$), и выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.
2. Разработана диагностическая модель для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака, включающая в себя 4 текстурных показателя, измеренных в артериальную фазу: NGLDM_Contrast, CONVENTIONAL_Kurtosis, DISCRETIZED_Kurtosis, CONVENTIONAL_min, обладающая чувствительностью 84,6%, специфичностью 71,9% и диагностической точностью 75,6% в выявлении гепатоцеллюлярного рака низкой степени дифференцировки.
3. Применение 2D сегментации является более предпочтительным перед 3D сегментацией для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака с другими гиперваскулярными образованиями печени малых размеров (метастазами, гемангиомами, гепатоцеллюлярными аденомами и фокальной нодулярной гиперплазией).
4. Разработана диагностическая модель для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака, гиперваскулярных метастазов и доброкачественных образований печени, включающая текстурные признаки и показатели контрастирования, полученные во все четыре фазы контрастирования. Чувствительность и специфичность полученной модели в отношении ГЦР составила 84% и 91,1%, соответственно, в отношении доброкачественных новообразований – 67,9% и 86,8%, в отношении метастазов – 75% и 84,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При текстурном анализе гиперваскулярных образований печени на КТ-изображениях, выполненных с различными параметрами сканирования, перед расчетом текстурных признаков следует задавать фиксированный размер вокселя 1 мм^3 и использовать ограничение по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU.
2. Для получения текстурных показателей более высокого порядка целесообразно использовать фильтрацию изображений Лапласа Гаусса.
3. Для неинвазивного предоперационного прогнозирования степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака следует выполнить сегментацию всего объема опухоли и

вычислить текстурные показатели в артериальную фазу контрастирования: NGLDM_Contrast, CONVENTIONAL_Kurtosis (periodic), DISCRETIZED_Kurtosis (periodic), CONVENTIONAL_min (reflect).

4. Для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака небольших размеров с гипervasкулярными метастазами и доброкачественными новообразованиями предпочтительно выполнить 2D сегментацию образования на уровне наибольшего поперечного сечения и вычислять текстурные показатели INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMinimumGreyLevel, INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare в артериальную фазу контрастирования, INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentile (edge), INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare (edge), INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare (periodic), INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare (reflect), GLSZM_GreyLevelNonUniformity (reflect) в нативную фазу, INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel, GLSZM_ZoneSizeNonUniformity (edge), GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis (reflect), GLRLM_RunLengthNonUniformity (reflect) в венозную фазу, а также измерить плотность образования в артериальную и венозную фазы и вычислить значения показателя накопления контрастного препарата в отсроченную фазу (CE).
5. Для упрощения расчетов при прогнозировании степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и дифференциальной диагностике гипervasкулярных образований печени целесообразно использовать онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-hcc-radiomic-based-model.shinyapps.io/model-ru/>.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кармазановский Г. Г., Шантаревич М. Ю. Обзор международных клинических рекомендаций и данных клинических исследований по диагностике гепатоцеллюлярного рака за 2014–2020 годы //Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26. – №. 1. – С. 12-24.
2. Шантаревич М. Ю., Кармазановский Г. Г. Применение текстурного анализа КТ и МР-изображений для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и его дифференциальной диагностики: обзор литературы //Research'n Practical Medicine Journal. – 2022. – Т. 9. – №. 3. – С. 129-144.
3. Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Груздев И.С., Тихонова В.С., Шантаревич М.Ю.,

- Замятина К.А., Сташкив В.И., Ревিশвили А.Ш. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии. //Вестник Российской академии медицинских наук.– 2022. – Т. 77. – №. 4. – С. 245-253.
4. Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташкив В.И., Ревিশвили А.Ш. Воспроизводимость текстурных показателей КТ-и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака //Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27. – №. 3. – С. 84-93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДИ – доверительный интервал

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ООП – очаговое образование печени

ПКР – почечно-клеточный рак

ПО – программное обеспечение

ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия

AUC (area under curve) – площадь подкривой

CE (contrast enhancement) – контрастное усиление

HU (Hounsfield units) –единицы Хаунсфилда

ICC (intraclass correlation coefficient) – внутриклассовый коэффициент корреляции

ROI (region of interest) – область интереса

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

2D – двухмерная (сегментация)

3D – трехмерная (сегментация)