

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

На правах рукописи

СТАШКИВ ВЛАДИСЛАВА ИВАНОВНА

ПРЕДИКЦИЯ СТЕПЕНИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ

3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

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

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1.....	12
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Гепатоцеллюлярный рак.....	12
1.1.1 Степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.....	14
1.2 Рентгенологические методы визуализации гепатоцеллюлярного рака.....	16
1.2.1 Компьютерная томография в диагностике гепатоцеллюлярного рака.....	17
1.2.2 Магнитно-резонансная томография в диагностике гепатоцеллюлярного рака	19
1.2.3 Магнитно-резонансная томография с гепатоспецифическим контрастным веществом (гадоксетовая кислота).....	22
1.2.4 Магнитно-резонансная томография с гепатоспецифическим контрастным веществом для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака	24
1.2.5 Диффузионно-взвешенные изображения и карты измеряемого коэффициента диффузии.....	25
1.3 Текстуальный анализ (радиомика).....	27
1.3.1 Роль текстурного анализа в диагностике гепатоцеллюлярного рака.....	28
1.3.2 Роль текстурного анализа в оценке агрессивности гепатоцеллюлярного рака	30
1.3.3 Роль текстурного анализа в выборе метода лечения и прогнозе эффективности терапии гепатоцеллюлярного рака.....	32
1.3.4 Роль текстурного анализа в прогнозе выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярным раком.....	37
1.3.5 Роль текстурного анализа в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.....	39
ГЛАВА 2.....	41
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Общая характеристика пациентов.....	41
2.2 Методика проведения магнитно-резонансных исследований.....	43
2.3 Дизайн исследования.....	45
2.4 Применение текстурного анализа магнитно-резонансных изображений в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.....	48

2.5 Оценка степени корреляции показателей диффузионно-взвешенных изображений, карт измеряемого коэффициента диффузии и степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака	49
2.6 Оценка зависимости накопления контрастного препарата печенью и очагом гепатоцеллюлярного рака в гепатоспецифическую фазу сканирования и степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака	50
ГЛАВА 3.....	54
ПРЕДИКЦИЯ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1 Текстурный анализ магнитно-резонансных томограмм в предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака	54
3.2 Оценка степени корреляции показателей диффузионно-взвешенных изображений гепатоцеллюлярного рака при магнитно-резонансной томографии и степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.....	75
3.3 Оценка зависимости накопления контрастного препарата в гепатоспецифическую фазу сканирования и степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
БИБЛИОГРАФИЯ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ А	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой первичное злокачественное новообразование печени, которое чаще всего возникает на фоне хронических патологий печени. Основными факторами риска развития ГЦР являются вирусные гепатиты В (HBV) и С (HCV), злоупотребление алкоголем, а также метаболические нарушения [97]. В России данное заболевание занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смертности. Ежегодно в стране выявляется более 6 тысяч новых случаев ГЦР [4]. Прогноз при ГЦР остается неблагоприятным, поскольку только у трети пациентов возможно применение радикальных методов лечения, таких как чрескожная абляция, хирургическое удаление опухоли или трансплантация печени [58].

Одной из ключевых проблем в диагностике ГЦР является отсутствие специфических симптомов на ранних стадиях заболевания. Пациенты часто обращаются за медицинской помощью уже на поздних этапах болезни, что затрудняет своевременную постановку диагноза и выбор оптимальной лечебной тактики. В этой связи ведущая роль в диагностике ГЦР отводится лучевым методам исследования. Благодаря внедрению в клиническую практику современных диагностических технологий, новых методик визуализации и органоспецифических контрастных препаратов, значительно расширились возможности неинвазивной диагностики заболеваний печени.

В последние годы подходы к лечению ГЦР претерпели значительные изменения. Это связано с развитием хирургических методов, включая робот-ассистированные операции, атипичные резекции печени и трансплантацию органа [44]. Также широкое применение получили малоинвазивные методики, такие как химиоэмболизация, радиочастотная абляция, криодеструкция и другие [2].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) классифицируется по степени дифференцировки опухолевых клеток на высокодифференцированный, умеренно дифференцированный и низкодифференцированный [30, 76]. Согласно исследованиям, пациенты с высоко- и умеренно дифференцированным ГЦР имеют более высокие показатели общей выживаемости и меньший риск рецидива по сравнению с пациентами с низкодифференцированным ГЦР [76, 81]. Традиционно степень дифференцировки опухоли подтверждается при послеоперационном гистологическом исследовании образцов ткани [13]. Однако предоперационное определение степени дифференцировки играет ключевую роль в выборе персонализированной тактики лечения [76]. В настоящее время для этой цели чаще всего используется биопсия печени, которая, однако, является инвазивной процедурой и может сопровождаться осложнениями [115].

С развитием современных методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), диагностика ГЦР все чаще основывается на неинвазивных подходах. При этом пункционные биопсии, позволяющие оценить степень дифференцировки опухоли, проводятся реже. Большинство данных о гистологических характеристиках опухоли получают после хирургического вмешательства, что ограничивает их использование для предоперационного планирования [71]. В связи с этим возрастает интерес к возможностям методов визуализации, включая МРТ с текстурным анализом, для прогнозирования степени дифференцировки ГЦР до операции. Кроме того, ГЦР характеризуется внутриопухолевой гетерогенностью, особенно после химиотерапии, что делает результаты биопсии, взятой из одного участка опухоли, недостаточно репрезентативными для оценки всей опухоли [82].

Текстурный анализ, или радиомика, представляет собой активно развивающуюся область исследований, направленную на извлечение количественных данных из медицинских изображений. Этот метод позволяет выявлять сложные паттерны, которые невозможно распознать визуально, и использовать их для решения клинических задач [83]. Текстурный анализ является широко обсуждаемой темой в лучевой диагностике и медицинской визуализации в

целом. Текстуальный анализ направлен на извлечение количественной и идеально воспроизводимой информации из диагностических изображений, включая сложные закономерности, которые трудно распознать или количественно оценить человеческим глазом [63]. В отличие от биопсии, которая ограничивается анализом одного участка опухоли и не учитывает ее гетерогенность, текстуальный анализ предоставляет информацию о всей опухоли, что особенно важно при оценке ее гистологической структуры [82].

Еще одним методом, используемым в лучевой диагностике для оценки клеточности опухоли, является анализ диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). В тканях с высокой клеточностью, таких как злокачественные опухоли, диффузия молекул воды ограничена, тогда как в тканях с низкой клеточностью или поврежденными клеточными мембранами диффузия происходит более свободно [110]. Поскольку низкодифференцированные опухоли отличаются высокой клеточностью, оценка ДВИ может быть полезна для определения степени дифференцировки ГЦР. Кроме того, снижение дифференцировки опухоли сопровождается мутациями в белках-транспортёрах, что позволяет предположить связь между степенью дифференцировки и интенсивностью сигнала опухоли в гепатоспецифическую фазу МРТ [69].

Таким образом, современные методы визуализации, включая текстуальный анализ и ДВИ, открывают новые возможности для неинвазивной оценки степени дифференцировки ГЦР, что может значительно улучшить предоперационное планирование и выбор тактики лечения.

Цель исследования

Изучить возможности комплексной магнитно-резонансной томографии и текстуального анализа магнитно-резонансных томограмм в неинвазивной предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Задачи исследования

1. Разработать оптимальный алгоритм предварительной обработки МРТ-изображений, полученных с различными параметрами сканирования, для выполнения текстурного анализа и оценки текстурных характеристик предоперационных МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака.
2. Разработать диагностическую модель для прогнозирования степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака на основе выявленных текстурных показателей-предикторов.
3. Исследовать связь между показателями диффузионно-взвешенных изображений, полученных при магнитно-резонансной томографии, и степенью дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.
4. Изучить возможность использования гепатоспецифического контрастного вещества для неинвазивной оценки степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Научная новизна

Впервые проведено сравнение различных сценариев предварительной обработки МРТ-изображений на 5 МРТ-последовательностях, полученных с различными параметрами сканирования, и предложен оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака для определения степени дифференцировки ГЦР.

Практическая значимость

Предложен и научно обоснован оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака на основании доступного программного обеспечения.

Для упрощения расчетов при предоперационном прогнозировании степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака разработан онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе <https://ixv-hcc-radiomic-based-model.shinyapps.io/models/>. Для неинвазивной предикции степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака отсутствует необходимость применения гепатоспецифического контрастного вещества (гадоксетовая кислота).

Методология и методы исследования

Для формирования целей, задач и разработки дизайна исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению текстурного анализа в диагностике гепатоцеллюлярного рака.

На основании изученных литературных данных был сформирован протокол и подготовлена документация исследования. Был разработан план и выполнен клинико-диагностический раздел работы. Клинико-диагностический раздел работы проведен в соответствии с принципами доказательной медицины по плану, одобренному решением этического комитета (протокол № 009-2021 от 26 ноября 2021 года). На основании критериев включения и исключения для участия в исследовании отобрали 42 пациента, с выполненными МРТ-исследованиями органов брюшной полости и морфологически верифицированным гепатоцеллюлярным раком. С помощью специализированного программного обеспечения LIFEx вручную была выполнена сегментация и рассчитаны текстурные показатели гепатоцеллюлярного рака. Была сформирована единая база данных, сочетающая в себе текстурные показатели, 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 МРТ-изображения к изотропному вокселю 1 мм³ позволяет повысить согласованность полученных результатов при сегментации двумя рентгенологами, полученных с различными параметрами сканирования.

Использование текстурных показателей позволяет прогнозировать степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака на дооперационном этапе.

Предикция степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака с использованием текстурного анализа возможна по данным бесконтрастных МРТ-изображений.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России, а также в практику отделения лучевой диагностики Многопрофильного Медицинского Центра Центрального Банка Российской Федерации

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

- XVI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ–2022» (Красногорск, 24-26 мая 2022г.).
- Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (8-10 ноября 2021г., онлайн).
- VI Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 10-12 февраля 2023 г.).

- Второй Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (Москва, 31 марта–1 апреля 2023 г.).
- VI Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 16 февраля 2024 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в составлении базы данных пациентов, сегментации выявленных образований печени (верифицированного гепатоцеллюлярного рака), составлении базы данных текстурных показателей, данных морфологического исследования, аналитической и статистической обработке полученных данных. Автор проанализировал 155 источников отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно систематизировал полученный в ходе исследования набор данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.25 - Лучевая диагностика (Медицинские науки):

1. Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики.
2. Создание методов стандартизации и оптимизации процессов при применении технических средств и программ получения медицинских изображений или другой информации, получаемой с помощью методов лучевой диагностики.
3. 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.

4. Исследование новых физико-математических принципов, средств, технологий и программно-алгоритмического сопровождения медицинской визуализации.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ в центральной печати. Из них 4 статьи - в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК, и 1 тезис международной конференции. Было получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (электронной вычислительной машины) №2024618032 – «Калькулятор для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени и предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака» (заявка №2024615733, дата поступления 20 марта 2024 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 08 апреля 2024 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, состоящего из 154 источников (4 отечественных и 150 иностранных публикаций). Представленный материал иллюстрирован 35 рисунками и 13 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — это тяжелое заболевание, которое является одним из наиболее распространенных среди опухолевых заболеваний и существенно влияет на смертность, связанную с онкологией [136]. В Российской Федерации ГЦР занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди всех причин смерти. Ежегодно в России прижизненно регистрируется более 6 тысяч новых случаев ГЦР [1]. Примечательно, что заболеваемость ГЦР заметно увеличивается с возрастом, достигая своего пика около 70 лет, особенно в развитых странах [55]. Основные глобальные факторы риска развития ГЦР включают цирроз, который присутствует в 90% новых случаев, и хронические инфекции печени, такие как гепатиты В и С [67, 95]. Примерно 90% случаев ГЦР являются результатом цирроза печени, и среди случаев цирроза печени у примерно трети пациентов в течение жизни разовьется ГЦР [143]. Дополнительные причины цирроза включают злоупотребление алкоголем, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и менее распространенные заболевания, такие как гемохроматоз. В то время как внедрение новых противовирусных препаратов для лечения гепатита С, вакцинация и терапия гепатита В, а также профилактические кампании ведут к снижению распространенности хронических вирусных заболеваний печени и ГЦР, ожидаемое усиление эпидемии ожирения внесет значительный вклад в рост заболеваемости НАЖБП и связанные с ним осложнения, включая неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени и ГЦР.

Гепатоцеллюлярный рак создает серьезные проблемы из-за поздней диагностики и ограниченных вариантов лечения, что подчеркивает важность

раннего выявления и наблюдения [14]. Наблюдение на основе ультразвукового исследования рекомендуется для групп высокого риска, чтобы обеспечить раннее выявление опухолей. В отличие от других злокачественных новообразований, ГЦР характеризуется специфическими признаками, которые позволяют поставить диагноз с помощью методов визуализации без необходимости взятия образцов ткани [80].

В то время как оперативное вмешательство остается основным методом лечения ГЦР, обеспечивающим долгосрочную выживаемость, 5-летняя послеоперационная выживаемость остается на уровне 40-50%, в основном из-за поздней диагностики ввиду отсутствия клинических проявлений ГЦР на ранних стадиях [11, 74]. Следовательно, раннее выявление ГЦР посредством скрининга пациентов с высоким риском имеет решающее значение для улучшения показателей выживаемости.

Гепатоцеллюлярный рак часто выявляется на промежуточных или поздних стадиях, что затрудняет радикальное лечение на начальном этапе. Однако для таких случаев доступно несколько вариантов лечения, в том числе методы локальной термоабляции, традиционная трансартериальная эмболизация химиотерапией или микрочастицами, трансартериальная радиоэмболизация и стереотаксическая абляционная лучевая терапия [53]. В случаях метастатического заболевания преобладающим и широко используемым подходом по-прежнему является системная терапия с использованием сорафениба, ингибитора тирозинкиназы, который, как известно, воздействует на различные патогенные механизмы [37]. Несмотря на усилия по излечению, частота рецидивов после трансплантации остается высокой, 8-21%, даже с использованием новых прогностических моделей [135]. В отличие от ортотопической трансплантации печени как локорегионарная терапия (ЛРТ), так и резекция печени демонстрируют высокую частоту рецидивов 60-80%.

Несмотря на обновления рекомендаций Барселонской клиники рака печени (BCLC) по лечению ГЦР, введение новых локорегионарных методов и подтверждение устоявшейся практики, до сих пор нет единого мнения по лечению

рецидивирующего ГЦР (РГЦР) [15, 67]. Таким образом, междисциплинарный подход имеет решающее значение для определения оптимальной стратегии лечения каждого пациента с ГЦР [84].

1.1.1 Степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Широко используемой системой классификации ГЦР является классификация Эдмондсона-Штайнера, разработанная в 1954 году. Система Эдмондсона-Штайнера подразделяет ГЦР на четыре степени на основе структурных и цитологических характеристик опухолевых клеток. Степень I представляет собой хорошо дифференцированные опухоли, тогда как степень IV соответствует низкодифференцированным или недифференцированным опухолям [76]. Однако система Эдмондсона-Штайнера имеет ограничения из-за ее субъективного характера и отсутствия учета последних достижений в молекулярном и гистопатологическом понимании.

Гистологическая степень была установлена как важный прогностический фактор при ГЦР. Низкодифференцированные опухоли связаны с худшими клиническими исходами, включая более короткую общую выживаемость, более высокую частоту рецидивов и повышенную агрессивность опухоли. С другой стороны, высокодифференцированные опухоли имеют более благоприятный прогноз. Степень дифференцировки дает важную прогностическую информацию, которая помогает в стратификации пациентов и планировании лечения. По данным литературных источников, общая выживаемость пациентов с высоко- и умеренно дифференцированным ГЦР выше, чем у пациентов с низкодифференцированным ГЦР, а риск рецидива обычно ниже.

Степень дифференцировки ГЦР влияет на принятие решения о тактике лечения. Высокодифференцированные опухоли лучше поддаются радикальному лечению, такому как хирургическая резекция, трансплантация печени или местная

абляция. Напротив, низкодифференцированные опухоли часто требуют более агрессивных методов лечения, таких как трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), таргетная терапия или системная химиотерапия.

Гистологическая оценка дает ценную информацию о прогнозе пациента. Это помогает выявить пациентов с высоким риском рецидива или прогрессирования заболевания после лечебного лечения [150]. Эти знания позволяют разработать персонализированные стратегии последующего наблюдения, более тщательный мониторинг и своевременное вмешательство для улучшения результатов лечения пациентов.

Гистологическая классификация также способствует отбору подгрупп пациентов для клинических испытаний и научных исследований [149]. Это позволяет идентифицировать определенные молекулярные подтипы, связанные с различными степенями дифференцировки, что приводит к лучшему пониманию биологии опухоли и разработке таргетных методов лечения [77]. Точная классификация гарантирует, что пациенты со сходными характеристиками опухоли будут включены в соответствующие исследования, что повышает вероятность успешного терапевтического вмешательства.

Степени дифференцировки ГЦР имеют большое клиническое и прогностическое значение. Гистологическая степень дает важную информацию об агрессивности опухоли, прогнозе пациента и ответе на лечение [123]. Хотя система классификации Эдмондсона-Штайнера широко использовалась в течение десятилетий, сохраняется необходимость в обновленной и более объективной классификации, которая включает в себя молекулярные и гистопатологические достижения. Стандартизированная и всесторонняя система классификации, включающая как морфологические, так и молекулярные характеристики, будет способствовать дальнейшему уточнению стратификации пациентов, принятию решений о лечении и облегчению исследовательской деятельности. Клиницистам, патологоанатомам и ученым следует сотрудничать для достижения консенсуса в отношении критериев классификации, которые точно отражают биологическое поведение ГЦР и улучшают результаты лечения пациентов с этим заболеванием.

Степень ГЦР обычно подтверждается послеоперационным патологическим исследованием образцов опухоли [13]. Биопсия печени в настоящее время является наиболее распространенной процедурой для получения информации о степени дифференцировки ГЦР в предоперационных условиях [115]. Тем не менее, это инвазивная процедура, которая может сопровождаться осложнениями. Поэтому изучаются неинвазивные методы визуализации для точной оценки патологической степени ГЦР, что помогает в выборе лечения и повышает выживаемость пациентов. Некоторые неинвазивные подходы, основанные на визуализации, включают диффузионно-взвешенную изображения (ДВИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с динамическим контрастированием для оценки диффузии молекул воды и васкуляризации опухоли соответственно [48, 70]. Другой метод включает текстурный анализ, который количественно оценивает сложные визуальные паттерны на изображениях. Исследования показали, что определенные текстурные особенности, такие как неоднородность длин серий и средняя интенсивность, могут отражать патологическую стадию ГЦР [94]. Сверточные нейронные сети (СНН) стали мощными инструментами глубокого обучения для анализа изображений. СНН продемонстрировали успех в распознавании образов и применяются для анализа медицинских изображений, включая диагностику поражений брюшной полости при различных заболеваниях. В случае диагностики ГЦР по изображениям с контрастным усилением СНН могут эффективно анализировать характеристики и изменения между различными фазами, предоставляя важную информацию для определения степени ГЦР [32, 54]. В целом, интеграция неинвазивных методов визуализации и передовых методов нейросетей, таких как СНН, вероятно, позволит улучшить оценку стадии ГЦР.

1.2 Рентгенологические методы визуализации гепатоцеллюлярного рака

На сегодняшний день диагностика ГЦР с помощью методов визуализации основана на характеристике васкуляризации опухоли, которая типична для

большинства узлов ГЦР [53, 88]. В начальной фазе развития ГЦР нормальное артериальное кровоснабжение снижается, но портальная перфузия сохраняется [86]. Однако по мере прогрессирования процесса происходит увеличение внутриузловой артериальной васкуляризации за счет появления непарных артерий (капилляризация), а портальное кровоснабжение прогрессивно снижается. Эти гемодинамические изменения можно эффективно визуализировать с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии.

1.2.1 Компьютерная томография в диагностике гепатоцеллюлярного рака

Компьютерная томография является практичным и широкодоступным инструментом, используемым для наблюдения за пациентами с ГЦР. Однако у него есть ограничения, включая воздействие ионизирующего излучения и потенциальную нефротоксичность, связанную с йодсодержащими контрастными веществами. Обнаружение и характеристика узлов печени с помощью обычной КТ с контрастным усилением в первую очередь основаны на размере, морфологии и характере усиления поражений, которые являются ключевыми элементами для постановки достоверного диагноза в соответствии с системой данных, изображений и отчета по исследованию печени (Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS).

В случае рецидивирующего ГЦР результаты визуализации аналогичны таковым при первичном поражении. Типичными признаками визуализации для диагностики ГЦР являются гиперконтрастирование в артериальной фазе и вымывание в венозной или отсроченной фазах [53].

В нескольких исследованиях и метаанализах эффективность КТ сравнивалась с другими методами визуализации. Например, многоцентровое проспективное исследование, включавшее 381 пациента и 544 узла ГЦР,

продемонстрировало чувствительность и специфичность 67,9% и 76,8% соответственно для диагностики узлов ГЦР размером 10-20 мм [52]. Для узлов ГЦР размером 20–30 мм чувствительность и специфичность были выше — 71,6% и 93,6% соответственно. Согласно метаанализу общая чувствительность КТ для диагностики ГЦР составила 72% [70]. Анализ подгрупп показал более низкую чувствительность 31% для узлов менее 1 см по сравнению с более высокой чувствительностью 82% для узлов размером более 1 см.

В систематическом обзоре Т. Nadarevic и соавт. (2021) проводилась оценка диагностической точности компьютерной томографии для выявления гепатоцеллюлярного рака у лиц с хроническим заболеванием печени как в программах наблюдения, так и в клинических условиях [31]. Анализ включал 21 исследование с общим числом участников 3101, из которых 19 были проведены в клинических условиях и 2 в рамках программ наблюдения. Основные результаты метаанализа показали чувствительность 77,5% (95% ДИ от 70,9% до 82,9%) и специфичность 91,3% (95% ДИ от 86,5% до 94,5%) для диагностики ГЦР любого размера и стадии. В подгруппе исследований, включавшей участников с ГЦР, поддающихся хирургической резекции, совокупная чувствительность составила 71,4% (95% ДИ от 60,3% до 80,4%), а специфичность — 92,0% (95% ДИ от 86,3% до 95,5%). Тем не менее, все включенные исследования были сочтены имеющими высокий риск систематической ошибки, по крайней мере, в одной области, и применимость результатов вызывала большие опасения в области отбора пациентов для 18 из 21 исследования. При рассмотрении трех исследований с низким уровнем применимости при отборе пациентов объединенная чувствительность составила 76,9% (95% ДИ от 50,8% до 91,5%), а специфичность составила 89,2% (95% ДИ от 57,0% до 98,1%). Распространенность ГЦР широко варьировала во включенных исследованиях, от 7% до 86%, в зависимости от дизайна исследования и условий. Авторы заключили, что КТ имеет умеренную чувствительность и высокую специфичность для выявления ГЦР у лиц с хроническим заболеванием печени. Однако определенность доказательств была

сочтена низкой из-за методологических ограничений и опасений относительно применимости результатов [31].

1.2.2 Магнитно-резонансная томография в диагностике гепатоцеллюлярного рака

Как европейские, так и американские руководства одобряют использование КТ и МРТ для диагностики ГЦР размером более 1 см на основании типичных признаков гипervasкуляризации в артериальной фазе с вымыванием в портальной фазе [53]. Этот диагностический подход позволяет избежать биопсии печени.

Ранняя диагностика ГЦР имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов. Хотя КТ и МРТ имеют общую чувствительность 65% и 72%, соответственно, при диагностике ГЦР, существует значительный уровень ложноотрицательных результатов, до 25-30%, особенно для узлов размером менее 2 см [10, 40]. В этих небольших узлах гемодинамические изменения гепатоканцерогенеза находятся на ранней стадии, и они все еще преимущественно заполнены портальными сосудами, что затрудняет их обнаружение. МРТ предлагает некоторые преимущества по сравнению с КТ в этом контексте, однако чувствительность обоих методов в диагностике мелких узлов значительно снижается вплоть до 46% [137]. Чтобы улучшить раннее выявление, подходы точной медицины привели к разработке новых методов лабораторной и визуальной диагностики.

В систематическом обзоре 2022 года была проведена оценка диагностической точности магнитно-резонансной томографии в выявлении ГЦР любого размера и стадии у взрослых с хроническим заболеванием печени [92]. Анализ включал 34 исследования с общим числом участников 4841 человек. Среди этих исследований 20 были проведены у лиц с клиническим подозрением на ГЦР, шесть были проведены в контексте программы наблюдения, а восемь использовали

МРТ в качестве подтверждающего теста после наблюдения. Основные результаты метаанализа показали чувствительность 84,4% (95% ДИ от 80,1% до 87,9%) и специфичность 93,8% (95% ДИ от 90,1% до 96,1%) для диагностики ГЦР любого размера и стадии. В подгруппе исследований, включавшей участников с ГЦР, поддающихся хирургической резекции, совокупная чувствительность составила 84,3% (95% ДИ от 77,6% до 89,3%), а специфичность — 92,9% (95% ДИ от 88,3% до 95,9%). Тем не менее, все включенные исследования были сочтены имеющими высокий риск систематической ошибки по крайней мере в одной области, и применимость результатов вызывала серьезную озабоченность в большинстве (29 из 34) исследований. Распространенность ГЦР широко варьировала во включенных исследованиях, от 3% до 90%, в зависимости от дизайна исследования и условий. Авторы сделали вывод, что МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления ГЦР у взрослых с хроническим заболеванием печени. Однако определенность доказательств была сочтена низкой из-за методологических ограничений и опасений относительно применимости результатов [92].

Такие исследования, как диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография или магнитно-резонансная эластография позволяют проводить первоначальную оценку сосудистых изменений в печени с циррозом, характеризовать опухолевые поражения и отслеживать ответ на лечение во время последующего наблюдения. Так, было показано, что модификации интерпретации МРТ обладают более высокой диагностической эффективностью при обнаружении узлов высокого риска благодаря высокому контрастному разрешению и многопараметрическим характеристикам [46]. В частности, гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях и ограничение диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях являются признаками, указывающими на злокачественность [56]. Кроме того, применение гепатоспецифических контрастных веществ, в частности, гадолиний-этоксibenзил-диэтилентриамин пентауксусной кислоты (Gd-EOB-DTPA) дает дополнительную информацию как о

сосудистых изменениях, так и о функции гепатоцитов. Это значительно повышает чувствительность обнаружения раннего ГЦР до 91-93% [138].

Недавние исследования продемонстрировали потенциал различных способов визуализации для прогнозирования патологических изменений, риска рецидива опухоли и общей выживаемости у пациентов с ГЦР. Различные фенотипы изображений, состоящие из рентгенологических признаков, могут в будущем определять персонализированные решения о лечении.

Ободок гиперконтрастирования в артериальную фазу был связан с несколькими плохими прогностическими факторами, включая микрососудистую инвазию, быстрый рост опухоли, частые ранние рецидивы, плохую безрецидивную выживаемость, общую выживаемость и повышенную частоту внепеченочных метастазов [16, 121, 144, 146].

Перитуморальное гиперконтрастирование в артериальную фазу, характеризующееся клиновидным или неравномерным усилением рядом с опухолью в ранней артериальной фазе, было связано с микрососудистой инвазией и ранним рецидивом после лечебной резекции [89, 90]. Крайне важно дифференцировать перитуморальное усиление в артериальной фазе от гиперваскулярного «ободка» опухоли [109]. В то время как оба возникают в перитуморальной области во время поздней артериальной фазы, перитуморальное гиперконтрастирование в артериальной фазе представляет собой компенсаторный артериальный кровоток и исчезает, тогда как «ободок» указывает на прогрессирование ГЦР и исчезает в поздней артериальной и ранней портальной фазах. Наличие капсулы на изображениях показало противоречивые результаты с точки зрения прогностической значимости [75]. Гиперинтенсивный сигнал, наблюдаемый в гепатобилиарную фазу, как правило, имеет благоприятный прогноз после резекции печени [61, 68].

Перитуморальная гипоинтенсивность в гепатобилиарной фазе, хотя в настоящее время не включенная в LI-RADS, была продемонстрирована как предиктор микрососудистой инвазии и раннего рецидива опухоли [89, 90]. В нескольких исследованиях также сообщается, что она является важным

предиктором раннего рецидива опухоли или более короткой безрецидивной выживаемости после лечебной резекции, радиочастотной абляции или трансплантации печени при применении в сочетании с другими результатами визуализации (неровный край опухоли, характеризующийся мелкими участками почкования на периферии опухоли в гепатобилиарной фазе) [64, 93]. Стандартизация определений и снижение межнаблюдательной изменчивости необходимы для последовательной оценки и подтверждения результатов прогностической визуализации.

1.2.3 Магнитно-резонансная томография с гепатоспецифическим контрастным веществом (гадоксетовая кислота)

В настоящее время наиболее часто применяются 2 гепатоспецифических контрастных вещества, основанных на гадолинии: гадоксетовая кислота (Gd-EOB-DTPA) и гадобенат димеглюмина (Gd-BOPTA). Первый предпочтительнее для клинического применения из-за его лучшей фармакокинетики, включая более высокую скорость экскреции с желчью и более раннее окно для визуализации гепатобилиарной фазы. Специфичные для гепатоцитов МР-контрастные вещества обладают уникальным свойством как внеклеточных, так и внутриклеточных контрастных веществ, обеспечивая ценную информацию о гемодинамике печени и гепатоцеллюлярной функции.

В раннюю фазу после внутривенного введения гепатоспецифические контрастные вещества ведут себя как внеклеточные контрастные вещества, обеспечивая визуализацию гемодинамики печени и опухоли печени [78]. Однако в позднюю фазу специфичные для гепатоцитов контрастные вещества поглощаются гепатоцитами через транспортеры (в частности, полипептид, транспортирующий органические анионы ((OATP) 1B3 (OATP8)), OATP1B1 и котранспортирующий пептид таурохолата натрия (NTCP)) [69]. Процесс поглощения называется

«гепатобилиарной фазой» или «гепатоцеллюлярной фазой», когда паренхима печени демонстрирует высокую интенсивность сигнала примерно через 15–20 минут после внутривенной инъекции. Во время этой фазы опухоли печени, лишенные гепатоцеллюлярной функции, остаются гипоинтенсивными, что приводит к достаточному контрасту между опухолями и окружающей тканью печени. Экспрессия ОАТР8 является решающим фактором, влияющим на интенсивность сигнала в гепатобилиарную фазу [66]. При ГЦР экспрессия ОАТР8 снижается, что приводит к гипоинтенсивности этой фазы большинства ГЦР и некоторых диспластических узлов высокой степени [23]. Снижение экспрессии ОАТР8 происходит раньше других изменений при ГЦР, что делает гипоинтенсивность гепатобилиарной фазы чувствительным маркером для раннего выявления ГЦР, даже при отсутствии гиперусиления артериальной фазы [23].

Несмотря на свою чувствительность, гипоинтенсивность не является специфическим признаком ГЦР, поскольку ее можно наблюдать при других поражениях печени, таких как гемангиомы и злокачественные новообразования, не связанные с ГЦР [105].

Отсутствие истинной паренхиматозной фазы и сложность получения артериальной фазы являются основными недостатками применения гепатоспецифического контрастного вещества. Это затрудняет дифференцировку между истинным вымыванием и повышенным фоновым усилением паренхимы, что влияет на точность оценки [33]. Сильное усиление паренхимы в переходную фазу также может препятствовать обнаружению «усиления капсулы», основного признака ГЦР при визуализации, что и было показано ранее в исследованиях, сравнивающих гепатоспецифические и внеклеточные контрастные средства (31–47.4% vs. 73–87.4%) [93]. Кроме того, использование меньшей дозы гепатоспецифического контрастного вещества и появление переходящих двигательных артефактов после его введения может снизить чувствительность обнаружения гиперваскуляризации в артериальную фазу [151].

К настоящему времени опубликовано лишь ограниченное количество исследований по МРТ с использованием Gd-ВОРТА для диагностики ГЦР [29, 39,

74, 145]. На данный момент не проводилось прямое сравнение между Gd-ВОРТА и Gd-ЕОВ-ДТРА для диагностики ГЦР, что требует дальнейших исследований.

Несмотря на то, что в большинстве основных рекомендаций не указываются предпочтительные методы визуализации для диагностики ГЦР, предыдущие мета-анализы продемонстрировали, что МРТ с гепатоспецифическим контрастным веществом демонстрирует более высокую диагностическую точность и чувствительность по сравнению с КТ (85–85,6% против 68–73,6%) с сопоставимой специфичностью (94% против 93%) [27, 142]. Однако сравнение МРТ с применением разных контрастных агентов не дало четких результатов [47, 68]. Интерпретация этих результатов требует внимательного подхода, поскольку различия в диагностической точности могут быть связаны с различными факторами, такими как разные исследуемые популяции в разных географических регионах или разные критерии, используемые для диагностики ГЦР в каждом исследовании, а также свойства контрастного вещества.

1.2.4 Магнитно-резонансная томография с гепатоспецифическим контрастным веществом для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

На гепатобилиарное поглощение контраста ГЦР влияет степень его дифференцировки. Высокодифференцированные ГЦР содержат функционирующие гепатоциты и могут демонстрировать гепатобилиарное поглощение контраста. Напротив, в низкодифференцированных гепатокарциномах отсутствуют функционирующие гепатоциты и не наблюдается поглощения контраста гепатобилиарной системой, что приводит к гипоинтенсивности по сравнению с окружающей тканью печени [99, 124].

На изменение паттернов усиления влияет гистологическая степень ГЦР, что можно объяснить экспрессией мембранных переносчиков. ГЦР, которые

демонстрируют усиление, сопоставимое или выше, чем окружающая паренхима печени, имеют более высокие уровни ОАТР1 и сМОАТ по сравнению с ГЦР со сниженным усилением [72]. Поглощение гепатобилиарного контраста ГЦР зависит от стадии дифференцировки опухоли и наличия функционирующих гепатоцитов [26, 66]. Использование гепатобилиарных контрастных веществ повышает диагностическую точность МРТ при выявлении ГЦР всех размеров, однако в случаях прогрессирующего цирроза поглощение контраста паренхимой печени может быть нарушено из-за снижения функции гепатоцитов, что приводит к снижению точности метода при обнаружении ГЦР [120].

Дифференцирование между ГЦР и изменениями перфузии также может быть диагностически сложным. Изменения перфузии демонстрируют сигнал, сходный с сигналом окружающей ткани печени во время портальной и гепатобилиарной фаз, тогда как большинство ГЦР, за исключением хорошо дифференцированных, демонстрируют сниженный сигнал в гепатобилиарной фазе [34].

1.2.5 Диффузионно-взвешенные изображения и карты измеряемого коэффициента диффузии

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВИ МРТ) — это последовательность МРТ, основанная на микроскопическом движении воды в тканях. Использование этого метода при заболеваниях печени увеличилось благодаря достижениям в области эхо-планарной визуализации и методов параллельной визуализации, что привело к улучшению качества изображения и уменьшению артефактов, связанных с дыханием, движением сердца и перистальтикой кишечника [57].

Клетки ГЦР меньше по сравнению с нормальными гепатоцитами, что приводит к более высокой плотности клеток и клеточным мембранам в каждом вокселе [85]. В результате диффузия молекул воды в ГЦР ограничена, что приводит к более высокой интенсивности сигнала в ГЦР по сравнению с окружающей

тканью печени. Эта ограниченная диффузия служит косвенным показателем гиперклеточности опухоли [21, 57].

Доказано, что ДВИ улучшают обнаружение ГЦР за счет улучшения видимости поражений, которые могли быть скрыты соседними сосудами или имели низкий контраст на фоне печени [18].

Наблюдается обратная зависимость между степенью дифференцировки опухоли и значением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) более ограниченной диффузии по сравнению с высокодифференцированным ГЦР [113]. Так, низкие значения измеряемого коэффициента диффузии были связаны с более низкой гистологической степенью, микроваскулярной инвазией, специфическими молекулярными маркерами и пролиферативным типом ГЦР [36, 50, 79, 118, 131].

Однако стоит отметить, что в одном исследовании не было обнаружено значимой связи между ДВИ и стадией ГЦР [49]. ДВИ считается многообещающим маркером визуализации, поскольку ограниченная диффузия может дать представление о присутствии маркеров клеток-предшественников, экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и микроваскулярной инвазии [98, 100].

ДВИ является многообещающим прогностическим показателем для пациентов, проходящих лечение по поводу ГЦР, например, хирургическую резекцию или местно-регионарную терапию. Дооперационные значения измеряемого коэффициента диффузии являлись значимым фактором риска раннего рецидива ГЦР после хирургической резекции [131]. Кроме того, более низкие значения измеряемого коэффициента диффузии гепатоцеллюлярных опухолей до лечения были связаны с плохим или неполным ответом на трансартериальную химиоэмболизацию, что указывает на ее потенциал для прогнозирования результатов лечения [133]. У пациентов с ГЦР после ТАХЭ изменения измеряемого коэффициента диффузии в опухолях были независимо связаны с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью [22, 59].

1.3 Текстуальный анализ (радиомика)

Текстуальный анализ (радиомика) — это мощный инструмент, использующий высокопроизводительное извлечение множества количественных признаков для объективного определения и анализа поведения опухоли. Впервые он был представлен в 2012 году голландским исследователем Lambin и с тех пор произвел революцию в области анализа медицинских изображений [129]. Текстуальный анализ — это вычислительный подход, который извлекает большое количество количественных характеристик из медицинских изображений, позволяя преобразовывать данные изображений в многомерные данные, пригодные для анализа. Охватывается широкий спектр характеристик опухоли, включая форму, текстуру, интенсивность и пространственные отношения. Последующий анализ этих параметров с использованием передовых алгоритмов машинного обучения может выявить скрытые закономерности и ассоциации, которые могут быть незаметны невооруженным глазом. Интегрируя радиомикку с традиционными методами визуализации, такими как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, рентгенологи потенциально могут извлекать ценную информацию, которая может помочь в диагностике, прогнозировании и планировании лечения опухолей. В ранее проведенных исследованиях радиомика продемонстрировала свою связь с показателями агрессивности и гетерогенности опухоли на клеточном уровне в предыдущих исследованиях [125, 152].

Одним из основных преимуществ радиомики является ее способность собирать данные, что позволяет обнаруживать ранее не идентифицированные индикаторы и закономерности, связанные с эволюцией, прогрессированием заболевания и реакцией на лечение. Анализируя большие наборы данных, радиомика может выявить скрытые корреляции и предоставить ценную информацию о характеристиках опухоли.

1.3.1 Роль текстурного анализа в диагностике гепатоцеллюлярного рака

Интеграция радиомики в рутинную клиническую практику для диагностики ГЦР имеет значительный потенциал. Модели на основе радиомики потенциально могут повысить точность диагностики, поддержать решения о лечении и помочь в оценке ответа на лечение. Более того, радиомика может стать неинвазивной альтернативой инвазивным процедурам, таким как биопсия, снижая дискомфорт пациента и связанные с процедурой риски. Однако необходимо преодолеть несколько проблем, в том числе потребность в стандартизированных протоколах визуализации, надежном выборе функций и проверке моделей радиомики для разных групп пациентов и платформ визуализации. Кроме того, для внедрения радиомики в клинические рабочие процессы требуется адекватная инфраструктура, вычислительные ресурсы и опыт в области текстурного анализа.

Количественный анализ медицинских изображений обладает огромным потенциалом, который революционизирует раннее выявление и лечение ГЦР. Благодаря широкой доступности изображений поперечного сечения с высоким разрешением радиомика способна улучшить лечение ГЦР более быстрыми темпами по сравнению с новыми молекулярными биомаркерами. Стоит отметить, что многие из изучаемых моделей не прошли валидацию в независимых когортах, а внешняя валидация до сих пор не проводилась. В то время как в меньшем количестве исследований изучалась реакция на нехирургическое лечение или связь с молекулярными биомаркерами, существующие исследования также продемонстрировали перспективную точность. Со временем методология расширилась от простых текстурных особенностей до тысяч трехмерных переменных более высокого порядка. Тем не менее, исследования, проведенные до сих пор, были ограничены их небольшим масштабом, одноцентровым характером, гетерогенными методами и отсутствием когорт для проверки.

Своевременная и точная идентификация опухолей имеет решающее значение для принятия клинических решений и выбора подходящего лечения. Дифференциация ГЦР от других поражений печени с аналогичными визуализирующими характеристиками, такими как комбинированная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома, внутривенная холангиокарцинома, аденома печени и гемангиома печени, остается сложной задачей с использованием традиционных методов визуализации. В исследовании X. Liu и соавт. (2021) использовали функции МРТ и КТ радиомики с алгоритмом машинного обучения, чтобы дифференцировать ГЦР от не-ГЦР опухолей [17]. Были выявлены обнадеживающие результаты: МРТ с контрастным усилением и определенные фазы КТ показали хороший потенциал для дифференциального диагноза (AUC 0,79-0,81). Однако исследование было ограничено непоследовательными протоколами визуализации и относительно небольшим размером выборки. S. Lewis и соавт. (2019) сосредоточились на том, чтобы отличать ГЦР от других первичных раков печени, используя параметры гистограммы измеряемого коэффициента диффузии при диффузионно-взвешенной визуализации и классификации LI-RADS [153]. Их прогностическая модель, сочетающая пол, пятый процентиль ADC и классификацию LI-RADS, достигла высокой точности с AUC 0,90. Аналогичным образом, P. Nie и соавт. (2021) разработали номограмму радиомики на основе КТ для точной дифференциации аденомы печени и ГЦР без цирроза, продемонстрировавшую хорошие результаты с AUC 0,96 в обучающей выборке и 0,94 в тестовой выборке [41]. Номограмма радиомики на основе КТ также продемонстрировала эффективные результаты в предоперационной дифференцировке между фокальной нодулярной гиперплазией и ГЦР в печени без цирроза (AUC 0,979 в обучающей выборке и 0,917 в тестовой выборке) [5].

В 2019 г. J. Wu и соавт. создали радиомическую модель с помощью наборов изображений МРТ до контрастирования, чтобы дифференцировать ГЦР от гемангиомы печени, добившись улучшенных диагностических характеристик со значениями AUC 0,86 в обучающем наборе и 0,89 в тестовом наборе [130].

Несмотря на то, что эти исследования радиомики предлагают потенциальные дополнения для точной диагностики и дифференциации ГЦР с использованием медицинской визуализации, их результаты все еще нуждаются в широкой проверке и уточнении в клинической практике.

В 2021 году был проведен систематический обзор исследований, изучающих применение радиомики для диагностики ГЦР [139]. Всего в анализ было включено 54 исследования. Результаты показали, что сигнатуры радиомики показали хорошие результаты в дифференциации ГЦР от других солидных поражений, предсказывая микроваскулярную инвазию, ранний рецидив после гепатэктомии и прогноз после локорегионарной или системной терапии. Общие характеристики, используемые в диагностических и прогностических рентгенологических инструментах, включали анализ асимметрии изображений, анализ перитуморальной области и извлечение признаков артериальной фазы визуализации. Однако общее качество исследований было низким, с ограничением внутренней и внешней валидации. Авторы сделали вывод о том, что, хотя количественный анализ изображений обещает стать неинвазивным биомаркером для улучшения диагностики и лечения ГЦР, перед его широким применением в клинической практике необходимо предпринять несколько важных шагов [139]. Автоматизация ручного процесса сегментации и извлечения имеет решающее значение перед переходом к реальному использованию. Стандартизация, совместное использование методов и повышенная прозрачность необходимы для продвижения радиомики за рамки исследований, проводимых в одном учреждении для подтверждения концепции.

1.3.2 Роль текстурного анализа в оценке агрессивности гепатоцеллюлярного рака

Агрессивное поведение опухоли тесно связано с прогнозом пациента. Микроваскулярная инвазия (МВИ), характеризующаяся наличием опухолевых

клеток в сосудах, выстланных эндотелием, является независимым предиктором раннего рецидива после хирургического лечения [9, 96, 147]. Точная оценка и прогнозирование МВИ при ГЦР до операции имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов. В нескольких исследованиях изучался потенциал моделей радиомики на основе КТ и МРТ для прогнозирования МВИ при ГЦР.

В 2017 г. S. Vagr и соавт. продемонстрировали потенциал сигнатур радиомики на основе КТ для оценки МВИ в небольшой когорте (AUC: 0.76, 95%CI: 0.58-0.94) [106]. X. Xu и соавт. (2019) разработали модель радиомики на основе КТ, объединяющую клинические факторы и особенности визуализации, достигнув хороших результатов с AUC=0,909 [126]. X. Ma и соавт. (2019) разработали номограмму текстурного анализа венозной фазы, основанную на КТ с контрастным усилением, которая показала лучшую эффективность в прогнозировании МВИ (AUC: 0,793) по сравнению с артериальной фазой и отсроченной фазой (AUC = 0,684 и AUC=0,49) [119]. X. Zhang и соавт. (2020) разработали сигнатуры радиомики с использованием алгоритма LASSO и достигли AUC 0,780, 0,776 и 0,743 при прогнозировании статуса МВИ в обучающем, тестовом и проверочном наборах соответственно [35].

Что касается моделей радиомики на основе МРТ, S. Fang и соавт. (2021) сообщили об эффективной комбинированной внутриопухолевой и перипухолевой модели, полученной из МРТ с Gd-ЕОВ-ДТРА, с AUC=0,83 [8]. Н. Н. Chong и соавт. (2021) разработали многомасштабную и многопараметрическую номограмму радиомики на основе МРТ Gd-ЕОВ-ДТРА, достигнув AUC 0,920 при прогнозировании МВИ для солидных опухолей менее 5 см [103]. S. Fang и соавт. (2021) выяснили важное значение гепатобилиарной фазы в прогнозировании МВИ с включением клиничко-радиологических факторов и показателей текстурного анализа, полученных на основе гепатобилиарной фазы, что помогло превзойти другие модели [7]. В двух недавно проведенных исследованиях на основе МРТ изучались возможности применения текстурного анализа для характеристики агрессивности ГЦР, которые продемонстрировали большой потенциал данного

метода в качестве индикативных биомаркеров для определения степени дифференцировки ГЦР [94, 111]. Также исследование Z. Ye и соавт. (2019) на 89 пациентах с ГЦР показало, что текстурный анализ МРТ с гадоксетовой кислотой является полезным инструментом для прогнозирования рецепторного статуса ГЦР (Ki-67) до операции [141]. Комбинированная номограмма, включающая текстурный анализ и значимые клинические факторы, вероятно, может еще больше улучшить прогностическую способность для индивидуальной оценки Ki-67 и, таким образом, потенциально может способствовать персонализации лечения.

Представленные выше исследования дают ценную информацию об оценке агрессивности ГЦР и могут улучшить прогноз пациентов и помочь в разработке точных планов лечения.

1.3.3 Роль текстурного анализа в выборе метода лечения и прогнозе эффективности терапии гепатоцеллюлярного рака

Текстурный анализ обладает большим потенциалом в качестве неинвазивного и количественного инструмента для прогнозирования эффективности лечения пациентов с ГЦР. Интеграция рентгенологических характеристик с клиническими параметрами может повысить точность прогностических моделей, что позволяет применять персонализированные стратегии лечения.

Некоторые авторы исследовали возможности использования номограмм текстурного анализа и получили многообещающие результаты в прогнозировании рефрактерности к ТАХЭ у пациентов с ГЦР [6, 134]. Так, исследование, проведенное на 80 пациентах с ГЦР без внепеченочных метастазов или вовлечения макрососудов, продемонстрировало способность номограммы прогнозировать рефрактерность к ТАХЭ [6].

Многочисленные ретроспективные исследования были проведены с использованием изображений магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии пациентов с ГЦР с запланированным проведением ТАХЭ. Кроме методов визуализации учитывались клинические данные, такие как размер опухоли, уровни альфа-фетопротеина (АФП), класс Чайлд-Пью и стадия ВCLC. Так, Y. Kuang и соавт. (2021) провели ретроспективное исследование с участием 153 пациентов с ГЦР из трех разных больниц. Пациенты были разделены на группу внутреннего обучения ($n = 113$) и группу внешней проверки ($n = 40$) для разработки номограмм текстурного анализа МРТ, способных прогнозировать краткосрочный ответ на трансартериальную химиоэмболизацию в случаях ГЦР диаметром менее 5 см [102]. Оценка ответа пациента на ТАХЭ была основана на модифицированных критериях оценки ответа при солидных опухолях (mRECIST) путем анализа изображений после лечения, включая расширенную компьютерную томографию и магнитно-резонансное сканирование, сделанных через 3-4 месяца после первоначального ТАХЭ. Для создания номограммы использовались изображения артериальной фазы (T1-взвешенные изображения) и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ). Впоследствии было отобрано 11 подмножеств признаков на основе артериальной фазы. Клиническая модель, основанная на T2-ВИ, включала подсчет тромбоцитов, наличие псевдокапсул, определение границ и перитуморальное контрастирование. Нормальное количество тромбоцитов, наличие псевдокапсулы и четкая граница опухоли на последовательности T2-ВИ указывали на благоприятный ответ на лечение. Другая клиническая модель, основанная на артериальной фазе, учитывала класс Чайлд-Пью, определение границ опухоли и перитуморальное контрастирование. Низкий класс по Чайлд-Пью (класс A), четкие границы и отсутствие перитуморального контрастирования указывали на положительный ответ. При сравнении моделей текстурного анализа ($AUC = 0,76$), клинической модели ($AUC = 0,78$) и номограммы результаты показали, что номограмма превзошла другие модели в прогнозировании послеоперационного ответа на ТАХЭ ($AUC = 0,84$). Примечательно, что номограммы на основе T2-ВИ и T1-ВИ (артериальная фаза) продемонстрировали сопоставимые прогностические

способности, предполагая, что последовательность Т2-ВИ эффективно демонстрирует гетерогенность поражения и может быть использована для разработки надежной модели прогнозирования. Этот подход устраняет необходимость сканирования с контрастным усилением, уменьшая побочные эффекты, связанные с ненужными инъекциями контраста, и снижая медицинские расходы.

В другом исследовании Н. Ваi и соавт. (2022) основное внимание уделялось прогнозированию ответа на ТАХЭ с использованием текстурного анализа на основе предоперационной КТ с контрастным усилением [116]. Авторы обнаружили, что характеристики многофазного текстурного анализа превзошли однофазный в прогнозировании ответа на ТАХЭ (AUC = 0,883 против AUC = 0,861). Номограмма, сочетающая характеристики радиомики и клинических данных, также показала лучшие результаты, чем текстурный анализ в отдельности.

Для пациентов с ГЦР промежуточной и распространенной стадии по Барселонской системе стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer) В и С. Kong и соавт. (2021) разработал модель радиомики на основе изображений Т2-ВИ. Модель в сочетании с клиническими предикторами точно предсказала ответ на ТАХЭ (AUC = 0,884, чувствительность 75%, специфичность 100%) [114]. Авторы предложили количественную модель номограммы, которая может служить вспомогательным инструментом клинического прогноза.

В исследовании Ying Zhao и соавт. (2021) для пациентов с ранней и промежуточной стадией по Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC A и B) была разработана трехфазная модель радиомики с использованием МРТ с контрастным усилением [127]. Модель показала хорошую предсказательную силу (AUC=0,838). Номограмма текстурного анализа, сочетающая трехфазную модель радиомики и клинико-радиологические факторы риска, продемонстрировала улучшенную прогностическую эффективность (AUC=0,878).

Внедрение радиомики в сочетании с клиническими факторами также продемонстрировали потенциал в прогнозировании ответа на комбинированное

лечение ГЦР. ТАХЭ в сочетании с радиочастотной абляцией (РЧА) продемонстрировала синергический цитотоксический эффект по сравнению с одной ТАХЭ, что привело к лучшему контролю локального рецидива опухоли и улучшению общей выживаемости вследствие усиления коагуляционного некроза. Некоторые исследователи разработали прогностические модели номограмм путем интеграции радиомики и клинических факторов для оценки выживаемости без прогрессирования ГЦР при лечении ТАХЭ + РЧА [8].

В настоящее время изучается возможность применения радиомики для прогнозирования эффективности медикаментозной терапии ГЦР. S. Mulé и соавт. (2018) исследовали потенциал текстурного анализа КТ с контрастным усилением в качестве прогностических биомаркеров выживаемости у пациентов с ГЦР, получавших сорафениб [12]. В этом исследовании были ретроспективно проанализированы изображения КТ с контрастным усилением до лечения 96 пациентов с ГЦР, которые получали терапию сорафенибом. Они извлекли из КТ-изображений различные текстурные параметры, отражающие неоднородность и пространственное распределение опухолевых тканей, с целью оценки возможности их применения в качестве прогностических показателей выживаемости пациентов. Результаты исследования показали, что определенные текстурные параметры КТ с контрастным усилением (энтропия, эксцесс и асимметрия) были значимо связаны с выживаемостью пациентов. В исследовании подчеркивается потенциал текстурного анализа в качестве неинвазивного метода прогнозирования у пациентов с прогрессирующим ГЦР, получающих терапию сорафенибом.

В 2017 г. S. Fu и соавт. исследовали применение текстурного анализа при ГЦР промежуточной стадии для прогнозирования и помощи в выборе подходящего лечения (комбинации ТАХЭ и сорафениба) [140]. Исследование включило 220 пациентов с промежуточной и поздней стадией ГЦР, которым была проведена КТ с контрастным усилением. Текстурный анализ использовался для извлечения количественных признаков из КТ-изображений, отражающих неоднородность и пространственное распределение опухолевых тканей. Результаты исследования показали, что определенные текстурные параметры, полученные из КТ-

изображений (энтропия, эксцесс и асимметрия) показали значительную корреляцию с общей выживаемостью и временем до прогрессирования как в группах лечения ТАХЭ, так и в группах лечения сорафенибом. Кроме того, авторы предположили возможность потенциального использования текстурного анализа для помощи в выборе лечения.

Ленватиниб, мультикиназный ингибитор с антиангиогенным действием, продемонстрировал эффективность, сравнимую с сорафенибом, в качестве терапии первой линии при распространенном ГЦР. Недавние исследования изучали комбинированную терапию ТАХЭ с ленватинибом и продемонстрировали ее более высокую эффективность по сравнению с монотерапией ленватинибом или только ТАХЭ [122]. Были проанализированы характеристики радиомики, извлеченные из различных последовательностей изображений, включая T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ и карты ИКД. В качестве независимых факторов риска прогрессирования заболевания были определены количество опухолей и интенсивность артериальной фазы. Комбинированная модель, включающая эти факторы, значительно улучшила прогностическую эффективность по сравнению с клинической моделью.

Таким образом, использование подходов радиомики для прогнозирования эффективности лечения пациентов с ГЦР показало многообещающие результаты. Извлекая количественные характеристики из данных визуализации и комбинируя их с клиническими факторами, модели радиомики и номограммы могут дать ценную информацию о результатах лечения. Интеграция радиомики и клинической информации повышает прогностическую силу и помогает оптимизировать стратегии лечения пациентов с различными стадиями ГЦР, а также оптимизировать отбор пациентов и индивидуализировать стратегии лечения пациентов с ГЦР, получающих комбинированную терапию. Следует отметить, что перечисленные исследования имеют определенные ограничения, такие как ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки. Для подтверждения эффективности и обобщаемости разработанных моделей необходима дальнейшая проверка на более крупных когортах пациентов и в проспективных исследованиях. Тем не менее, модели прогнозирования, основанные на текстурном анализе, могут

улучшить персонализированное планирование лечения и принятие решений для пациентов с ГЦР, перенесших ТАХЭ.

1.3.4 Роль текстурного анализа в прогнозе выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярным раком

Модели текстурного анализа продемонстрировали многообещающие результаты в прогнозировании результатов выживания у пациентов с ГЦР после ТАХЭ. Так, исследование W. Song и соавт. (2020) было сосредоточено на текстурном анализе изображений МРТ с контрастным усилением и безрецидивной выживаемости у 184 пациентов с ГЦР, прошедших ТАХЭ [101]. Модели текстурного анализа были построены с использованием регрессии LASSO, кроме того, клинико-радиологические параметры были включены для создания комбинированной модели (номограммы). Независимые факторы риска, связанные с безрецидивной выживаемостью, включали пол, уровни АФП, стадию BCLC и контрастное усиление вокруг опухоли. Номограмма превзошла другие модели с улучшенной точностью оценки безрецидивной выживаемости у пациентов с ГЦР после лечения ТАХЭ. Кроме того, исследование, основанное на визуализации артериальной фазы, показало, что стадия BCLC, неровный край опухоли, наибольший размер опухоли и количество опухолей были независимыми факторами, влияющими на общую выживаемость [104]. Номограмма на основе КТ продемонстрировала превосходную прогностическую способность по сравнению с клинической оценкой. Комбинированная модель, включающая рентгенологические особенности и клинические факторы, успешно классифицировала пациентов на группы высокого (> 3.5) и низкого риска (≤ 3.5), демонстрируя значительно различающиеся прогнозы (12,3 месяца против 23,6 месяца, $p < 0.001$).

Таким образом, использование изображений КТ и МРТ в сочетании с клиническими параметрами позволило разработать прогностические номограммы с хорошими характеристиками. Эти модели дают ценную информацию для индивидуального принятия решений о лечении, позволяя идентифицировать пациентов с более высоким риском рецидива и плохой выживаемостью. Дальнейшая валидация и интеграция моделей радиомики в клиническую практику необходимы для улучшения персонализированных стратегий ведения пациентов с ГЦР, перенесших ТАХЭ.

В 2020 г. Q. Liu и соавт. разработали номограмму для прогнозирования общей выживаемости пациентов с ГЦР после гепатэктомии [7]. Они изучили возможность интеграции радиомики с клиничко-патологическими факторами для разработки прогностической номограммы. В ходе исследования из 270 рентгенологических признаков венозной фазы по методу LASSO были отобраны 5 оптимальных признаков, формирующих радиомическую модель, на основании которой пациенты были разделены на группы высокого и низкого риска. Результаты показали, что пациенты с более высокими показателями имели значительно худшую выживаемость по сравнению с пациентами с более низкими показателями. При многофакторном анализе подтвердилась роль радиомики в качестве независимого предиктора общей выживаемости. Кроме того, исследование определило альфа-фетопротеин, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, наибольший размер опухоли и наличие микрососудистой инвазии в качестве других независимых факторов риска общей выживаемости, что согласуется с предыдущими знаниями об их прогностической ценности. Для улучшения возможности прогноза на индивидуальном уровне авторы разработали комбинированную номограмму, включающую клиничко-патологические факторы и текстурные характеристики. Номограмма продемонстрировала улучшенную прогностическую точность по сравнению с клиничко-патологической номограммой [7].

1.3.5 Роль текстурного анализа в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Текстурный анализ — это развивающаяся область, целью которой является исследование неинвазивной корреляции между медицинскими изображениями и фенотипическими характеристиками опухолевых клеток [91]. Было показано, что текстурный анализ обеспечивает новые перспективы прецизионной медицины в онкологической практике, связанные с безрецидивной выживаемостью, прогнозированием метастазов и оценкой терапевтического ответа [24, 112, 128]. Медицинская визуализация играет существенную роль в характеристике ГЦР. Сообщалось, что медицинская визуализация в сочетании с текстурным анализом тесно связана с патологическими стадиями ГЦР. Предыдущие исследования подчеркивали важность радиомики в классификации опухолей. Т. Bektas и соавт. (2019) провели исследование светлоклеточного рака почки и продемонстрировали, что текстурный анализ КТ на основе машинного обучения может служить многообещающим неинвазивным методом для прогнозирования степени ядерной атипии по Фурману [25]. В другом исследовании, проведенном S. Pun и соавт. (2019) эффективность прогнозирования широко используемых показателей радиомики сравнивалась для классификации глиомы [28]. Характеристики текстурного анализа четырех последовательностей МРТ были извлечены у 210 пациентов с глиомой высокой степени злокачественности и 75 пациентов с глиомой низкой степени злокачественности. М. Wu и соавт. (2019) исследовали клиническую значимость показателей радиомики на основе МРТ для предоперационного прогнозирования степени ГЦР, и их модель, сочетающая текстурные характеристики с клиническими факторами, достигла AUC 0,800 [111]. Исследование продемонстрировало, что комбинация показателей радиомики и уровня АФП может быть ценным независимым предиктором для прогнозирования степени ГЦР.

В исследовании J. Oh и соавт. (2019) были проанализированы КТ-изображения восьмидесяти одного пациента и выявлена значительная корреляция между КТ-изображениями в артериальную фазу и гистологической степени ГЦР [73]. Однако эти результаты не прошли валидацию из-за ограниченного числа случаев.

В одноцентровом ретроспективном исследовании В. Мао и соавт. (2020) проводилась оценка эффективности показателей радиомики на основе компьютерной томографии с контрастным усилением в прогнозировании патологических степеней дифференцировки гепатоцеллюлярного рака с использованием машинного обучения [117]. В общей сложности было включено 297 пациентов с ГЦР, данные были разделены на обучающие ($n = 237$) и тестовые ($n = 60$) наборы данных. Результаты показали, что текстурный анализ в сочетании с клиническими факторами значительно улучшили работу модели, достигнув площади под кривой (AUC) 0,8014, чувствительности 0,6522, специфичности 0,7297 и точности 0,7000. Эти данные свидетельствуют о том, что показатели радиомики, полученные из изображений КТ с контрастным усилением, могут представлять собой неинвазивный способ изучения корреляции между характеристиками изображения и патологическими степенями дифференцировки ГЦР.

Таким образом, применение текстурного анализа может повысить точность моделей прогнозирования и облегчить неинвазивную предикцию степени дифференцировки ГЦР. Однако имеется недостаток больших рандомизированных проспективных исследований, подтверждающих эффективность применения таких моделей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

В исследование были включены пациенты ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского», прошедшие хирургическое лечение или получившие консультацию специалистов с января 2013 года по декабрь 2022 года. Методом ретроспективного анализа были изучены истории болезни пациентов, амбулаторные карты, проведенные МРТ-исследования брюшной полости, результаты патоморфологического исследования.

Критериями включения были:

- Наличие ГЦР любых размеров с данными патоморфологического исследования (биопсия и/или материалы хирургической резекции образования), выполненных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ, с указанием степени дифференцировки ГЦР согласно классификации ВОЗ¹.

- Наличие выполненного предоперационного МРТ-исследования органов брюшной полости без внутривенного контрастного усиления, а также с внутривенным контрастированием гепатоспецифическим контрастным веществом (гадоксетовая кислота);

- Наличие в протоколе сканирования T1-взвешенных изображений, T2-взвешенных изображений, диффузионно-взвешенных изображений, постконтрастных T1-взвешенных изображений с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте после введения гепатоспецифического контрастного вещества (при контрастировании гепатоспецифическим контрастным веществом).

¹ WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds). Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine). 5th ed. World Health Organization, 2019. 635 p.

Критериями исключения были:

- Невозможность оценки изображений из-за неудовлетворительного качества, артефактов в зоне интереса;
- Отсутствие выполненного гистологического исследования;
- Отсутствие данных о степени дифференцировки опухоли.

После анализа базы данных и отбора в исследование было включено 42 пациента, из них 18 пациентов, которым выполнялось МРТ-исследование с гепатоспецифическим контрастным веществом. При отсутствии у пациента карт ИКД применялось бесплатное программное обеспечение Видар (Vidar Dicom Viewer 3.3.1 от 08.12.2022, зарегистрировано в Едином реестре российских программ для ЭВМ) для автоматического построения карт ИКД с заданным b -фактором. У 4 пациентов из выборки отсутствовали ДВИ и карты ИКД, у одного пациента отсутствовали T1-ВИ. У 27 пациентов имелись ДВИ с $b=800\text{с/мм}^2$. Таким образом с помощью текстурного анализа было проанализировано 155 последовательностей (41 T1-ВИ, 42 T2-ВИ, 27 ДВИ, 27 карт ИКД, 18 постконтрастных T1-взвешенных изображений с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте после введения гепатоспецифического контрастного вещества). После сегментации автоматически рассчитывался 1208 текстурных показателей для каждой последовательности с учетом обработки и применения фильтра Лапласа-Гаусса. Схема дизайна исследования представлена на Рисунке 2.1.

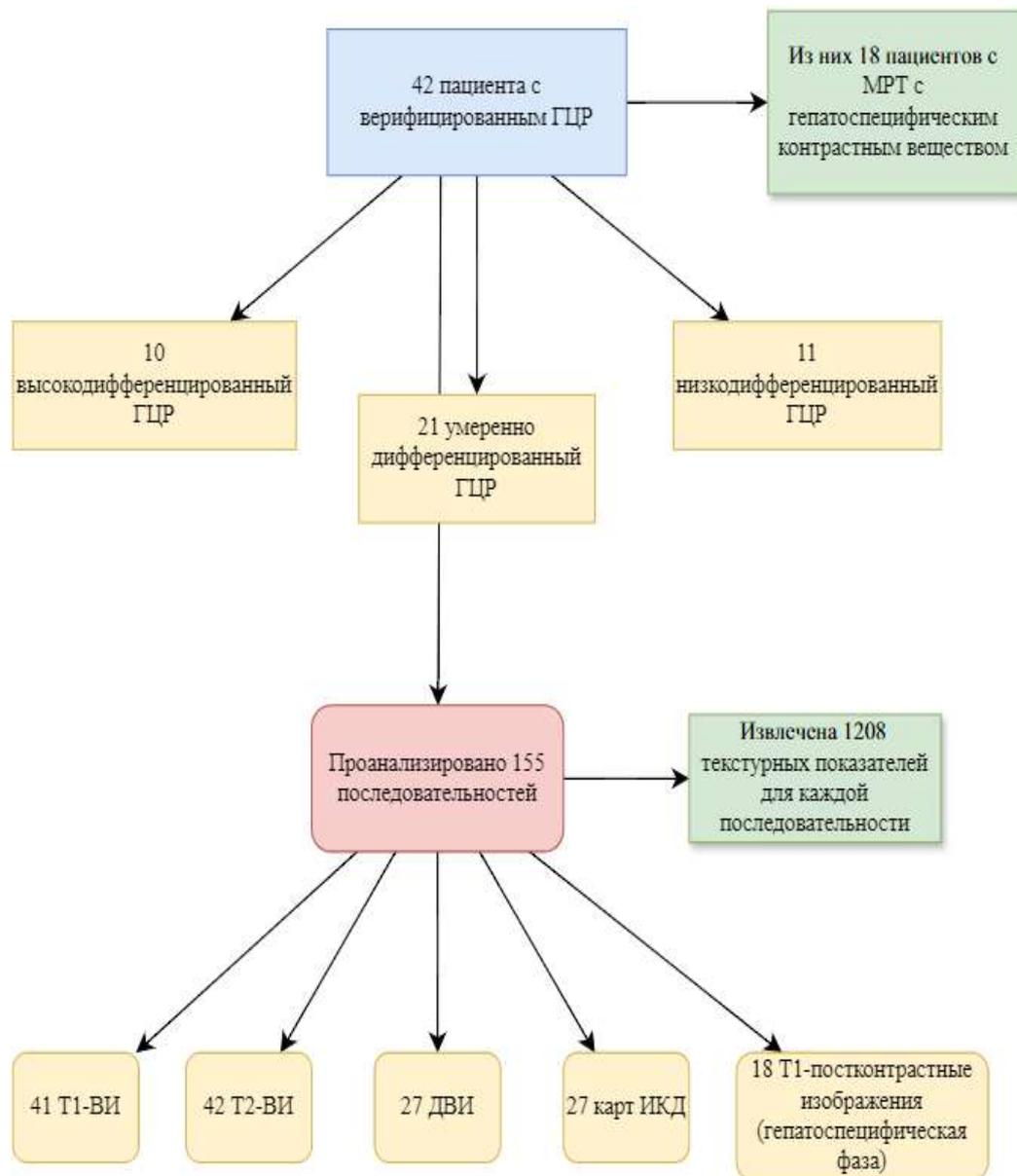


Рисунок 2.1 — Схема дизайна исследования

2.2 Методика проведения магнитно-резонансных исследований

В работу были включены данные пациентов с выполненными МРТ-исследованиями в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского по стандартному протоколу МРТ-исследования органов брюшной полости (T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ, постконтрастные T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте

после введения гепатоспецифического контрастного вещества) с индукцией магнитного поля 1,5Т и 3Т или получивших описание от врачей-рентгенологов нашего Центра (консультация диска, второе мнение).

В нашем Центре МРТ-исследования брюшной полости проводились на высокопольных магнитно-резонансных томографах Philips Achieva с индукцией магнитного поля 3Т и Philips Prodiva CX с индукцией магнитного поля 1,5Т.

Протокол сканирования включал в себя следующие последовательности: T1 TFE (Turbo field echo) в аксиальной плоскости, T2 TSE (Turbo spin echo) в аксиальной плоскости, T2 SPAIR (spectral attenuated inversion recovery) в аксиальной плоскости, T2 SPAIR в сагиттальной плоскости, T2 TSE в корональной плоскости и DWI в аксиальной плоскости (таблицы 2.1, 2.2).

Диффузионно-взвешенные изображения получали с респираторной синхронизацией. В исследовании применялись b-факторы 0, 600, 800, 1000 с/мм². ИКД-карты были автоматически построены в соответствии с b-факторами.

Во время введения гепатоспецифического контрастного вещества пациент находился на столе томографа. Гадоксетовую кислоту объемом 0,1 мл/кг массы тела вводили с помощью автоматического инжектора из предзаряженного шприца со скоростью 3 мл/с с сопровождением болюса физиологического раствора в объёме 25 мл с аналогичной скоростью. Катетер ставился в кубитальную вену.

При контрастной МРТ применялась последовательность T1-THRIVE (E-THRIVE_Post CE для Philips Prodiva CX 1,5Т) (T1-weighted high resolution isotropic volume examination) с подавлением сигнала от жировой ткани. С помощью них получали томограммы в нативную, в артериальную (через 20-25 с после введения контрастного препарата), в венозную (через 40-60 с), в отсроченную (через 140-180 с) фазы. Гепатоспецифическую фазу получали через 20 минут после введения гепатоспецифического контрастного вещества (ГСКВ).

Таблица 2.1 — Параметры импульсных последовательностей (Philips Achieva 3T)

Параметры	T1TFE	T2 TSE	DWI	T1 THRIVE
Плоскость сканирования	аксиальная	аксиальная	аксиальная	аксиальная
TR	10	1249	1185	3
TE	2.3	80	55	1.42
Расстояние между срезами, мм	0,79	1	1	-1.5
Толщина среза, мм	7	5	7	1,5
Размер матрицы	220x207	256x170	124x101	252x198

Таблица 2.2 — Параметры импульсных последовательностей (Philips Prodiva CX 1,5T)

Параметры	T1TFE	T2 TSE	DWI	E-THRIVE_Post CE
Плоскость сканирования	аксиальная	аксиальная	аксиальная	аксиальная
TR	135	629	2175	4.1
TE	2.3	100	77	2
Расстояние между срезами, мм	1	1	1	-1,7
Толщина среза, мм	6	6	5	1,5
Размер матрицы	292x222	320x252	140x130	236x208

Общее время сканирования составляло 20-40 минут.

2.3 Дизайн исследования

Клиническая часть исследования проходила в несколько этапов.

На **первом этапе** исследования DICOM-данные МРТ-исследований были выгружены на внешний SSD-накопитель для последующей обработки с помощью программного обеспечения (ПО) LIFEx (version 7.3.0), доступного в открытом доступе в сети интернет [87].

На **втором этапе** исследования была выполнена 3D сегментация двумя врачами-рентгенологами и текстурный анализ выявленных гепатоцеллюлярных опухолей в 5 последовательностях: T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения ($b=800\text{с/мм}^2$), карты измеряемого коэффициента диффузии ($b=800\text{с/мм}^2$), постконтрастные T1-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте после введения гепатоспецифического контрастного вещества. Была выполнена 3D сегментация и текстурный анализ очагов ГЦР без применения предварительной обработки изображений, с применением заданного размера вокселя 1 мм^3 , а также с фильтром Лапласа Гаусса и тремя уровнями фильтрации изображений *reflect*, *periodic*, *edge* для получения текстурных показателей более высокого порядка. В случае, если у пациентов были DICOM-данные МРТ-исследований одновременно из нашего центра и другого медицинского учреждения, то предпочтение отдавалось наиболее полному исследованию без артефактов. Текстурный анализ выполнялся с помощью бесплатного ПО LIFE_x (version v7.3.0), доступного в открытом доступе в сети интернет [87]. Условиями использования данного программного обеспечения является обязательное упоминание разработчиков при публикации научных работ. Интеллектуальная собственность по условиям использования принадлежит авторам научной публикации.

На **третьем этапе** оценили какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей-предикторов степени дифференцировки при сегментации двумя рентгенологами.

На **четвертом этапе** для решения первой задачи проводилась оценка воспроизводимости сегментации и результатов текстурного анализа между двумя врачами-рентгенологами с опытом абдоминальной визуализации 3 года и 15 лет.

На **пятом этапе** проводилось измерение интенсивности сигнала опухоли и сигнала неизменной паренхимы печени на картах ИКД с $b=800\text{с/мм}^2$ (27 пациентов). Интенсивность сигнала образования определяли путём установки ROI (region of interest), включающего максимальную солидную часть очага без зон некроза, артефактов и крупных сосудистых структур, ROI паренхимы печени

устанавливали в наиболее однородном неизменном участке паренхимы, также избегая артефактов и крупных сосудов. Полученные данные заносились в Таблицы вместе с данными гистологического исследования.

Качественная оценка ДВИ производилась двумя рентгенологами с опытом абдоминальной визуализации 3 года и 15 лет невооруженным глазом независимо друг от друга, в то время как информация, касающаяся истории болезни пациентов, лабораторных, радиологических и гистопатологических результатов, была скрыта. Если у обоих рентгенологов были разные результаты, окончательное решение было принято консенсусом. Полученные данные делились на три группы по характеристикам сигнала:

1 группа – изо- или слегка гиперинтенсивный: сигнал ГЦР равен или немного выше, чем у неизменной паренхимы печени, трудно обнаружить опухоль без изображений других последовательностей;

2 группа - умеренно гиперинтенсивный: сигнал поражения был частично или полностью выше, чем у неизменной паренхимы печени, а опухоль можно было обнаружить даже без изображений других последовательностей;

3 группа - явно гиперинтенсивный: сигнал большей части или всего поражения был выше, чем у неизменной паренхимы печени, и повреждения могут быть легко обнаружены даже без помощи изображений других последовательностей.

На **шестом этапе** проводилось измерение интенсивности сигнала опухоли в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, измерение сигнала неизменной паренхимы печени в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Интенсивность сигнала образования определяли путём установки ROI, включающего максимальную солидную часть опухолевого очага без зон некроза, артефактов и крупных сосудистых структур, ROI паренхимы печени устанавливали в наиболее однородном неизменном участке паренхимы, также избегая артефактов и крупных сосудов. ROI имели одинаковую форму, площадь и

локализацию на соответствующих срезах, что было достигнуто путём их копирования и вставкой. Полученные данные заносились в Таблицы вместе с данными гистологического исследования.

2.4 Применение текстурного анализа магнитно-резонансных изображений в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Для получения текстурных показателей использовалось программное обеспечение the LIFEx application (version v7.3.0, www.lifexsoft.org) [87]. Два врача-рентгенолога независимо друг от друга с опытом абдоминальной визуализации 3 года и 15 лет проводили сегментацию всего объема опухоли с помощью трехмерной области интереса (3D ROI) отдельно на T1-ВИ, T2-ВИ, диффузионно-взвешенных изображениях ($b=800\text{с/мм}^2$), картах измеряемого коэффициента диффузии ($b=800\text{с/мм}^2$), постконтрастных T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте после введения гепатоспецифического контрастного вещества. Также мы применили различные параметры предварительной обработки изображения, с целью оценить какой из вариантов обработки изображений позволяет выявить наибольшее количество воспроизводимых показателей-предикторов степени дифференцировки.

Для каждой из пяти вышеописанных последовательностей выполнили 8 вариантов вычисления текстурных показателей:

- без предварительной обработки (БО);
- с приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 (ИВ);
- с применением фильтра Лапласа Гаусса (ЛГ) и тремя уровнями фильтрации изображений (reflect (r), periodic (p), edge (e)) для предварительно не обработанных изображений (ЛГ r БО, ЛГ p БО, ЛГ e БО);

- с применением фильтра Лапласа Гаусса (ЛГ) и тремя уровнями фильтрации изображений (reflect (r), periodic (p), edge (e)) для предварительно приведенного изображению к изотропному вокселю (ЛГ r ИВ, ЛГ p ИВ, ЛГ e ИВ).

После сегментации автоматически рассчитывался 1208 текстурный показатель для каждой последовательности (151 показатель для каждого из восьми вариантов обработки). Из них отбирались текстурные показатели-предикторы степени дифференцировки ГЦР, которые являлись воспроизводимыми при сегментации двумя рентгенологами. Этапы выполнения текстурного анализа схематично представлены на Рисунке 2.2.

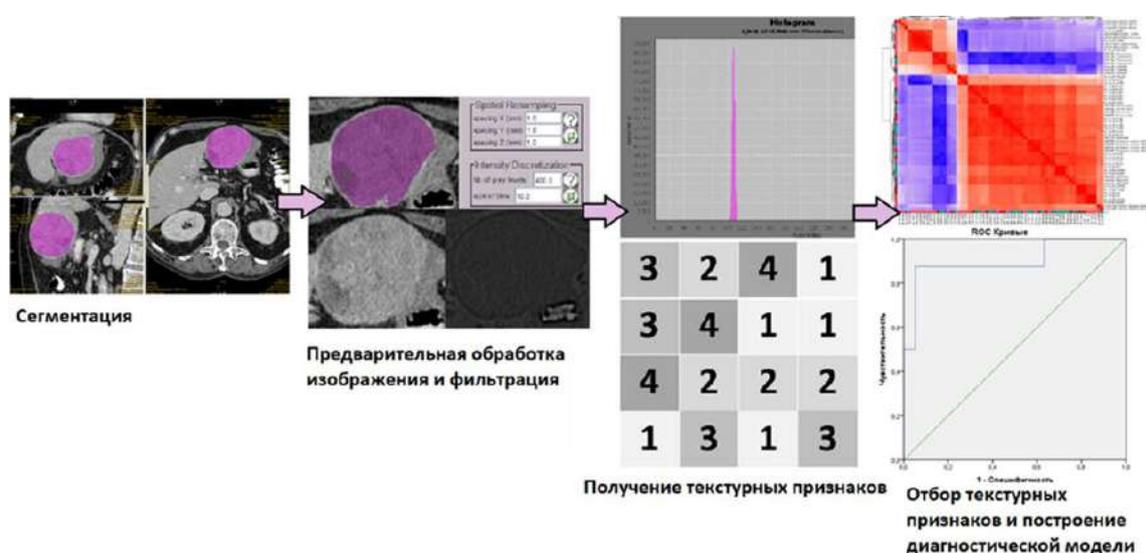


Рисунок 2.2 – Этапы выполнения текстурного анализа

2.5 Оценка степени корреляции показателей диффузионно-взвешенных изображений, карт измеряемого коэффициента диффузии и степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Проводилось измерение интенсивности сигнала опухоли и сигнала неизменной паренхимы печени на картах измеряемого коэффициента диффузии при $b=800\text{с/мм}^2$ (27 пациентов). Интенсивность сигнала образования определяли

путём установки ROI, включающего максимальную солидную часть очага без зон некроза, артефактов и крупных сосудистых структур, ROI паренхимы печени устанавливали в наиболее однородном неизменном участке паренхимы, также избегая артефактов и крупных сосудов. Полученные данные заносились в Таблицу вместе с данными гистологического исследования.

Качественная оценка диффузионно-взвешенных изображений производилась двумя рентгенологами с опытом абдоминальной визуализации 3 года и 15 лет невооруженным глазом независимо друг от друга, в то время как информация, касающаяся истории болезни пациентов, лабораторных, иных радиологических и гистопатологических результатов, была скрыта. Если у обоих рентгенологов были разные результаты, окончательное решение было принято консенсусом. Полученные данные делились на три группы по характеристикам сигнала:

1 группа - изо или слегка гиперинтенсивный: сигнал ГЦР равен или немного выше, чем у неизменной паренхимы печени, трудно обнаружить опухоль без изображений других последовательностей;

2 группа - умеренно гиперинтенсивный: сигнал поражения был частично или полностью выше, чем у неизменной паренхимы печени, а опухоль можно было обнаружить даже без изображений других последовательностей;

3 группа - явно гиперинтенсивный: сигнал большей части или всего поражения был выше, чем у неизменной паренхимы печени, и повреждения могут быть легко обнаружены даже без помощи изображений других последовательностей.

2.6 Оценка зависимости накопления контрастного препарата печенью и очагом гепатоцеллюлярного рака в гепатоспецифическую фазу сканирования и степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Проводилось измерение интенсивности сигнала опухоли в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с

подавлением сигнала от жировой ткани, также проводилось измерение сигнала неизменной паренхимы печени в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Также производился расчет коэффициента накопления гепатоспецифического контрастного препарата опухолью и неизменной паренхимой печени путем оценки разницы сигнальных характеристик. Интенсивность сигнала образования определяли путём установки ROI, включающего максимальную солидную часть очага без зон некроза, артефактов и крупных сосудистых структур, ROI паренхимы печени устанавливали в наиболее однородном неизменном участке паренхимы, также избегая артефактов и крупных сосудов. На всех последовательностях ROI имели одинаковую форму, площадь и локализацию на соответствующих срезах, что было достигнуто путём их копирования и вставкой. Полученные данные заносились в Таблицу вместе с данными гистологического исследования. Впоследствии коэффициенты относительного усиления опухоли и неизменной паренхимы печени (определяемые как контрастное/предконтрастное соотношение) рассчитывали для каждого пациента.

2.7 Статистический анализ

Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде абсолютных и относительных частот для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных. Для сравнения количественных переменных использовался тест Краскела-Уоллиса, в качестве post-hoc метода для попарных сравнений – тест Данна. Корреляционный

анализ для порядковых переменных проводили с использованием коэффициента корреляции (τ_B) Кендалла. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Оценка межоператорской согласованности измерений в отношении текстурных показателей проводилась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа (ICC).

Для многомерного анализа предикторов использовался анализ главных компонент (PCA), переменные включались в анализ после стандартизации. Дискриминативные характеристики групп предикторов оценивались путем выделения первых главных компонент, объясняющих более 80% дисперсии переменных.

Оценка дискриминативных характеристик показателей и предсказаний моделей использовались AUC, чувствительность и специфичность с соответствующими 95% доверительными интервалами (для оценки оптимального порогового значения использовалась J-статистика Юдена).

Для изучения ассоциации потенциальных предикторов со степенью дифференцировки опухоли использовались однофакторные модели пропорциональных шансов, в которых оценивались стандартизованные отношения шансов (их можно сравнивать между собой) и ROC-анализ. Отбор предикторов в модель пропорциональных шансов осуществлялся в 2 последовательных этапа: 1) отбор статистически значимых предикторов на основе однофакторных моделей пропорциональных шансов характеризующихся очень высоким ($\geq 0,9$) коэффициентом внутриклассовой корреляции; 2) отбор предикторов с помощью L1-регуляризации (LASSO-регрессия после стандартизации независимых переменных, гиперпараметр λ определялся с использованием 10-блочной кросс-валидации при минимизации информационного критерия Акаике (AIC). Отобранные предикторы включались в модели пропорциональных шансов без взаимодействий, коэффициенты которой оценивались с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом 0,8 (Penalised maximum likelihood estimator). В качестве метрик качества полученной модели оценивались псевдо- R^2 Найджелкерке, коэффициент D_{XY} Соммерса и C-индекс Харрелла, оценка

дискриминативных характеристик модели осуществлялась с использованием непараметрического бутстрапа ($B = 100$).

ГЛАВА 3

ПРЕДИКЦИЯ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО
РАКА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И
ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**3.1 Текстуальный анализ магнитно-резонансных томограмм в предикции
степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака**

В Таблице 3.1 и на Рисунках 3.1-3.5 представлены результаты оценки межоператорской согласованности в оценке текстурных показателей при использовании разных методов обработки МРТ-изображений в разных сериях. При текстурном анализе T1-взвешенных изображений 5 методов обработки изображений (без предварительной обработки изображения (БО), с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ), а также с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтрами reflect, periodic, edge (ЛГ r БО, ЛГ p БО и ЛГ e БО)) характеризовались высокой (>50%) долей текстурных показателей с очень высокой ($ICC \geq 0,9$) межоператорской согласованностью, наиболее высокая доля показателей с очень высокой межоператорской согласованностью (60,5%) характеризовался метод с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ e БО). При текстурном анализе T2-взвешенных изображений 4 метода обработки изображения (без предварительной обработки изображения (БО), с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ), а также с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтрами periodic и edge (ЛГ p БО и ЛГ e БО)) характеризовались высокой долей текстурных показателей с очень высокой

межоператорской согласованностью, наиболее высокая долей (71,3%) характеризовался метод, характеризующий предварительное приведение изображение к изотропному вокселю (ИВ). При текстурном анализе диффузионно-взвешенных изображений 5 методов обработки изображения (с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ), с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтрами reflect, periodic, edge (ЛГ r БО, ЛГ p БО, ЛГ e БО), а также с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r ИВ)) характеризовались высокой долей текстурных показателей с очень высокой межоператорской согласованностью, наиболее высокая долей (63,6%) характеризовался метод предварительного приведения изображения к изотропному вокселю. При текстурном анализе карт измеряемого коэффициента диффузии лишь 1 метод – применение фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r БО) – характеризовался высокой долей (52,4%) текстурных показателей с очень высокой межоператорской согласованностью. При текстурном анализе постконтрастных серий (20 минута после введения гепатоспецифического контрастного вещества) 7 методов (без предварительной обработки (БО), с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ), с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтрами reflect, periodic, edge (ЛГ r БО, ЛГ p БО, ЛГ e БО) и с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтрами reflect и edge ЛГ r ИВ и ЛГ e ИВ) характеризовались высокой долей текстурных показателей с очень высокой межоператорской согласованностью, при этом методы с отсутствием какой-либо обработки изображения (БО) и приведение изображения к изотропному вокселю (ИВ) характеризовались долей показателей с очень высоким коэффициентом внутрикласовой корреляции 82,2% и 86,6%.

Таблица 3.1 — Результаты анализа межоператорской согласованности в отношении оценки текстурных показателей (коэффициенты внутриклассовой корреляции)

Фильтр	Медиана (1–3 квартиль)	<0,5	0,5-0,75	0,75-0,9	≥0,9
Т1-ВИ					
БО	0,921 (0,827–0,985)	16 (12%)	10 (7,5%)	33 (24,8%)	74 (55,6%)
ИВ	0,909 (0,838–0,974)	3 (2,3%)	5 (3,9%)	51 (39,5%)	70 (54,3%)
ЛГ r БО	0,922 (0,794–0,971)	5 (4%)	19 (15,3%)	33 (26,6%)	67 (54%)
ЛГ p БО	0,903 (0,732–0,973)	2 (1,6%)	32 (25,8%)	26 (21%)	64 (51,6%)
ЛГ e БО	0,932 (0,785–0,989)	1 (0,8%)	21 (16,9%)	27 (21,8%)	75 (60,5%)
ЛГ r ИВ	0,891 (0,745–0,926)	7 (5,5%)	26 (20,3%)	34 (26,6%)	61 (47,7%)
ЛГ p ИВ	0,855 (0,597–0,927)	12 (9,5%)	36 (28,6%)	42 (33,3%)	36 (28,6%)
ЛГ e ИВ	0,873 (0,726–0,941)	15 (11,5%)	22 (16,9%)	39 (30%)	54 (41,5%)
Т2-ВИ					
БО	0,936 (0,835–0,993)	2 (1,5%)	19 (14,5%)	27 (20,6%)	83 (63,4%)
ИВ	0,939 (0,895–0,994)	2 (1,6%)	4 (3,1%)	31 (24%)	92 (71,3%)
ЛГ r БО	0,872 (0,335–0,975)	35 (27,8%)	11 (8,7%)	24 (19%)	56 (44,4%)
ЛГ p БО	0,926 (0,859–0,993)	–	7 (5,6%)	36 (29%)	81 (65,3%)
ЛГ e БО	0,932 (0,862–0,992)	2 (1,6%)	12 (9,7%)	28 (22,6%)	82 (66,1%)
ЛГ r ИВ	0,871 (0,754–0,970)	11 (8,6%)	19 (14,8%)	47 (36,7%)	51 (39,8%)
ЛГ p ИВ	0,841 (0,613–0,921)	20 (15,6%)	27 (21,1%)	45 (35,2%)	36 (28,1%)
ЛГ e ИВ	0,892 (0,808–0,980)	6 (4,7%)	15 (11,7%)	48 (37,5%)	59 (46,1%)
ДВИ					
БО	0,899 (0,687–0,960)	9 (6,8%)	37 (27,8%)	21 (15,8%)	66 (49,6%)
ИВ	0,935 (0,841–0,970)	3 (2,3%)	15 (11,6%)	29 (22,5%)	82 (63,6%)

Продолжение Таблицы 3.1

ЛГ r БО	0,921 (0,808–0,963)	2 (1,6%)	22 (17,7%)	29 (23,4%)	71 (57,3%)
ЛГ p БО	0,912 (0,810–0,965)	6 (4,8%)	19 (15,3%)	31 (25%)	68 (54,8%)
ЛГ e БО	0,910 (0,807–0,962)	4 (3,2%)	20 (16,1%)	31 (25%)	69 (55,6%)
ЛГ r ИВ	0,915 (0,589–0,975)	16 (12,7%)	31 (24,6%)	14 (11,1%)	65 (51,6%)
ЛГ p ИВ	0,839 (0,492–0,919)	32 (25,4%)	21 (16,7%)	26 (20,6%)	47 (37,3%)
ЛГ e ИВ	0,705 (0,068–0,919)	59 (44,7%)	14 (10,6%)	16 (12,1%)	43 (32,6%)
ИКД					
БО	0,893 (0,802–0,962)	2 (1,5%)	24 (18,3%)	48 (36,6%)	57 (43,5%)
ИВ	0,876 (0,796–0,923)	2 (1,6%)	11 (8,7%)	61 (48%)	53 (41,7%)
ЛГ r БО	0,906 (0,855–0,972)	1 (0,8%)	16 (12,9%)	42 (33,9%)	65 (52,4%)
ЛГ p БО	0,860 (0,789–0,897)	3 (2,4%)	21 (16,9%)	71 (57,3%)	29 (23,4%)
ЛГ e БО	0,851 (0,747–0,882)	11 (8,9%)	20 (16,1%)	67 (54%)	26 (21%)
ЛГ r ИВ	0,834 (0,317–0,945)	47 (37,3%)	10 (7,9%)	20 (15,9%)	49 (38,9%)
ЛГ p ИВ	0,870 (0,698–0,918)	27 (21,4%)	9 (7,1%)	46 (36,5%)	44 (34,9%)
ЛГ e ИВ	0,757 (0,369–0,912)	45 (35,2%)	17 (13,3%)	29 (22,7%)	37 (28,9%)
Постконтрастные серии					
БО	0,987 (0,916–0,998)	–	5 (3,9%)	18 (14%)	106 (82,2%)
ИВ	0,953 (0,922–0,993)	4 (3,1%)	1 (0,8%)	12 (9,4%)	110 (86,6%)
ЛГ r БО	0,949 (0,890–0,988)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	26 (21%)	92 (74,2%)
ЛГ p БО	0,939 (0,861–0,985)	3 (2,4%)	20 (16,1%)	18 (14,5%)	83 (66,9%)
ЛГ e БО	0,905 (0,810–0,951)	12 (9,7%)	13 (10,5%)	36 (29%)	63 (50,8%)
ЛГ r ИВ	0,923 (0,834–0,979)	5 (4%)	17 (13,5%)	30 (23,8%)	74 (58,7%)

Продолжение Таблицы 3.1

ЛГ р ИВ	0,864 (0,817–0,944)	8 (6,3%)	17 (13,5%)	52 (41,3%)	49 (38,9%)
ЛГ е ИВ	0,947 (0,843–0,966)	4 (3,1%)	18 (14,1%)	21 (16,4%)	85 (66,4%)

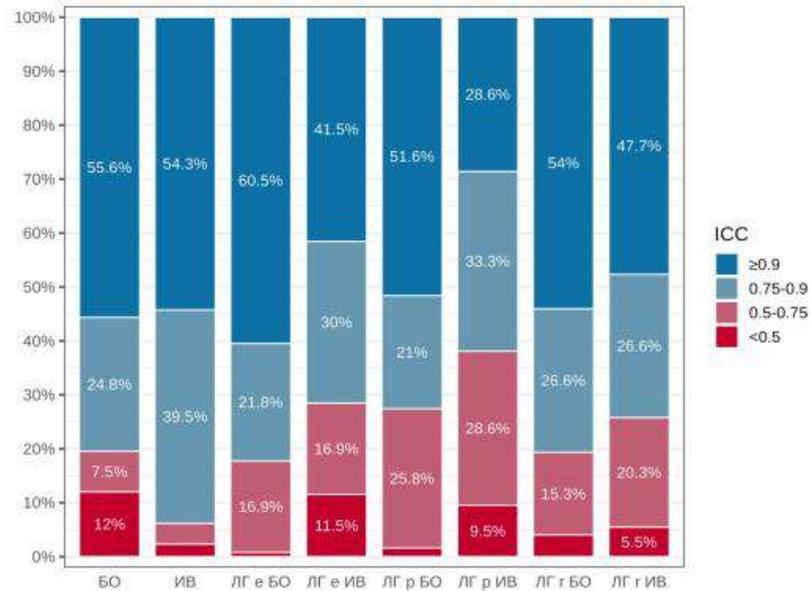


Рисунок 3.1 — Результаты анализа межоператорской согласованности в отношении оценки текстурных показателей при текстурном анализе T1-взвешенных изображений

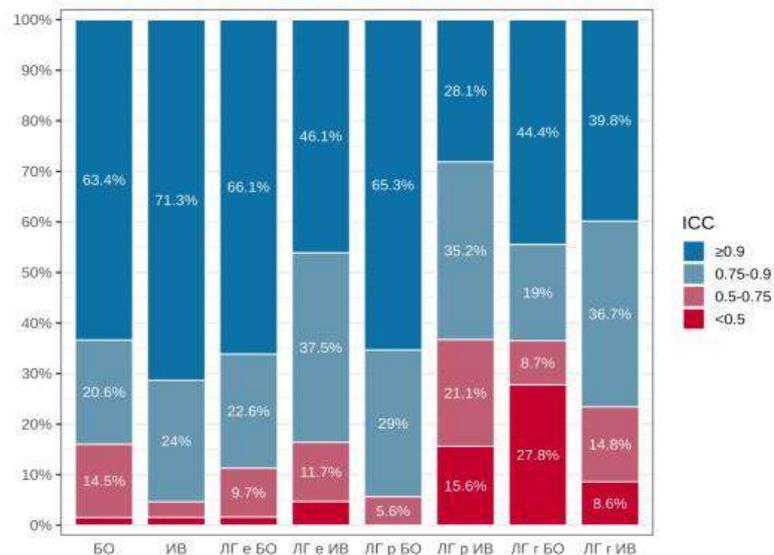


Рисунок 3.2 — Результаты анализа межоператорской согласованности в отношении оценки текстурных показателей при текстурном анализе T2-взвешенных изображений

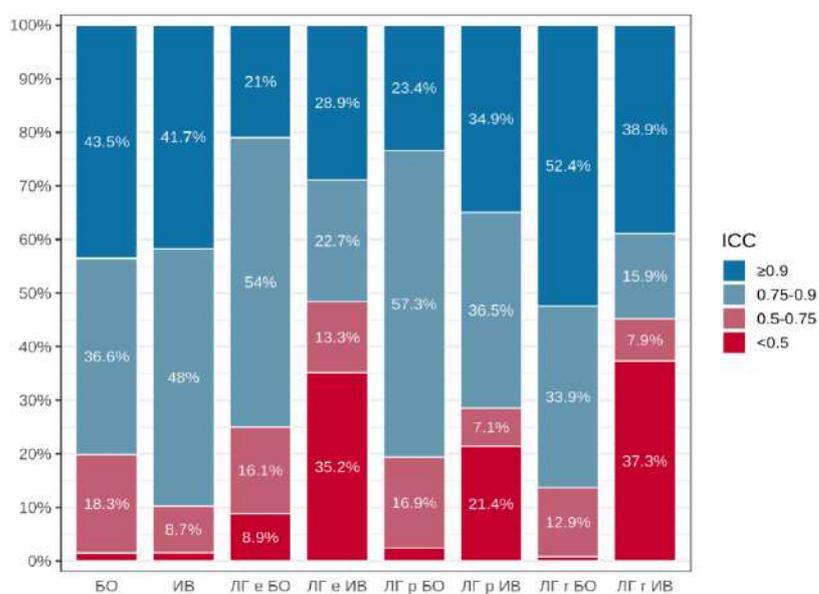


Рисунок 3.3 — Результаты анализа межоператорской согласованности в отношении оценки текстурных показателей при текстурном анализе карт измеряемого коэффициента диффузии

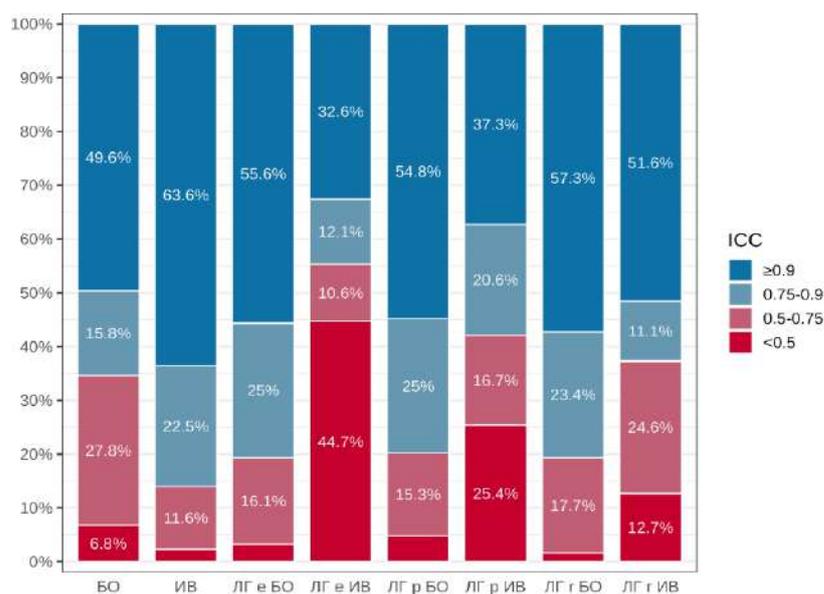


Рисунок 3.4 — Результаты анализа межоператорской согласованности в отношении оценки текстурных показателей при текстурном анализе диффузионно-взвешенных изображений

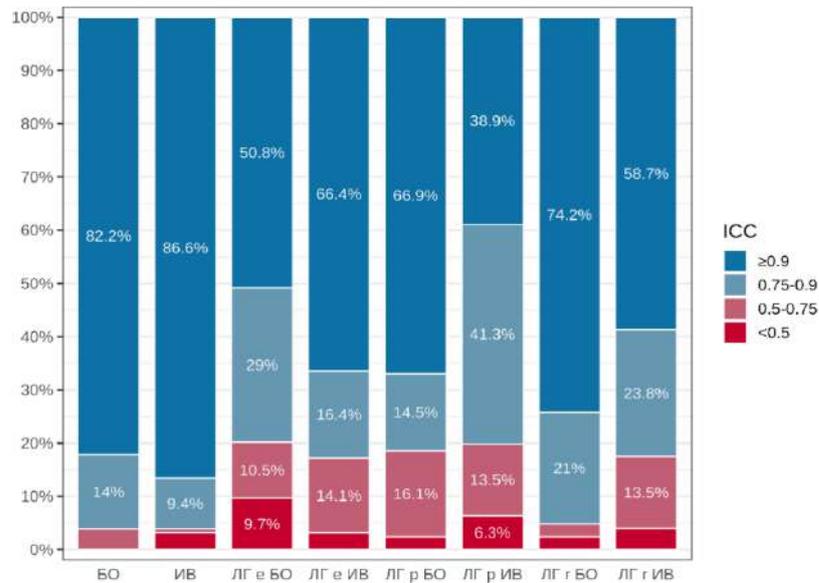


Рисунок 3.5 — Результаты анализа межоператорской согласованности в отношении оценки текстурных показателей при текстурном анализе постконтрастных изображений (20 минута после введение гепатоспецифического контрастного вещества)

В Таблице 3.2 и на Рисунках 3.6-3.10 представлены результаты анализа главных компонент текстурных показателей, полученных разными методами обработки в разных сериях. Как видно из представленного на Рисунках пространства двух первых главных компонент, визуально не отмечается разделения наблюдений, ассоциированного со степенью дифференцировки, однако, как видно из таблицы 3.2, отмечается высокая дискриминативная способность большинства методов обработки разных серий при использовании моделей с включением в качестве предикторов первых главных компонент, характеризующих более 80% дисперсии как в отношении разделения низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей, так и низко- или умереннодифференцированных и высокодифференцированных опухолей. Наибольшей дискриминативной способностью характеризовались показатели, полученные при текстурном анализе карт измеряемого коэффициента диффузии с использованием разных методов обработки и при текстурном анализе постконтрастных изображений (при

дискриминации низко- или умеренно дифференцированных и высокодифференцированных опухолей).

Таблица 3.2 — Дискриминативные характеристики линейных комбинаций первых главных компонент, характеризующих >80% дисперсии текстурных показателей

Фильтр	Количество главных компонент	Доля дисперсии (%)	Дискриминация (AUC [95% ДИ])	
			Низкодифференцированный к умеренно-/высокодифференцированному ГЦР	Низко-/умереннодифференцированный к высокодифференцированному ГЦР
T1-ВИ				
БО	5	81,9	0,79 [0,64; 0,95]	0,73 [0,53; 0,92]
ИВ	6	84,2	0,79 [0,65; 0,93]	0,76 [0,57; 0,96]
ЛГ r БО	5	82	0,77 [0,6; 0,93]	0,71 [0,5; 0,91]
ЛГ p БО	5	82,7	0,75 [0,59; 0,91]	0,7 [0,5; 0,91]
ЛГ e БО	5	82,4	0,76 [0,6; 0,92]	0,71 [0,51; 0,91]
ЛГ r ИВ	5	82,9	0,72 [0,54; 0,89]	0,7 [0,5; 0,9]
ЛГ p ИВ	5	83,6	0,73 [0,55; 0,91]	0,7 [0,5; 0,9]
ЛГ e ИВ	5	83,9	0,7 [0,53; 0,88]	0,72 [0,54; 0,9]
T2-ВИ				
БО	5	84	0,72 [0,54; 0,89]	0,75 [0,58; 0,92]
ИВ	5	83,1	0,78 [0,64; 0,92]	0,74 [0,56; 0,91]
ЛГ r БО	4	83,1	0,75 [0,59; 0,91]	0,77 [0,6; 0,94]
ЛГ p БО	4	80,9	0,73 [0,55; 0,91]	0,77 [0,61; 0,93]
ЛГ e БО	4	80,4	0,74 [0,56; 0,92]	0,77 [0,61; 0,93]
ЛГ r ИВ	5	84,3	0,82 [0,68; 0,97]	0,72 [0,51; 0,93]
ЛГ p ИВ	5	83,8	0,84 [0,72; 0,96]	0,78 [0,58; 0,98]

Продолжение таблицы 3.2

ЛГ е ИВ	4	80,3	0,76 [0,59; 0,93]	0,62 [0,4; 0,85]
ДВИ				
БО	4	80,6	0,69 [0,48; 0,9]	0,78 [0,44; 1]
ИВ	4	82,3	0,92 [0,81; 1]	0,78 [0,5; 1]
ЛГ r БО	4	82,5	0,76 [0,56; 0,95]	0,73 [0,34; 1]
ЛГ p БО	4	80,1	0,8 [0,62; 0,98]	0,72 [0,31; 1]
ЛГ е БО	4	80,1	0,8 [0,62; 0,98]	0,72 [0,31; 1]
ЛГ r ИВ	4	81,7	0,86 [0,72; 1]	0,91 [0,77; 1]
ЛГ p ИВ	4	81,9	0,88 [0,73; 1]	0,86 [0,64; 1]
ЛГ е ИВ	4	81,8	0,85 [0,7; 1]	0,9 [0,76; 1]
ИКД				
БО	5	83,5	0,92 [0,8; 1]	0,9 [0,75; 1]
ИВ	5	83,7	0,92 [0,76; 1]	1 [1; 1]
ЛГ r БО	5	85,2	0,92 [0,8; 1]	0,9 [0,73; 1]
ЛГ p БО	5	84,5	0,94 [0,84; 1]	0,9 [0,73; 1]
ЛГ е БО	5	84,3	0,91 [0,8; 1]	0,9 [0,75; 1]
ЛГ r ИВ	4	83,8	0,84 [0,65; 1]	0,85 [0,58; 1]
ЛГ p ИВ	4	80,5	0,74 [0,52; 0,96]	0,86 [0,64; 1]
ЛГ е ИВ	4	83,1	0,86 [0,69; 1]	0,86 [0,68; 1]
Постконтрастные серии				
БО	5	84,1	–	1 [1; 1]
ИВ	5	86	–	0,87 [0,68; 1]
ЛГ r БО	4	83,6	–	0,96 [0,88; 1]

Продолжение Таблицы 3.2

ЛГ БО	p	4	83,7	—	0,96 [0,88; 1]
ЛГ БО	e	4	83,2	—	0,95 [0,84; 1]
ЛГ ИВ	r	4	85,9	—	0,87 [0,7; 1]
ЛГ ИВ	p	4	84,7	—	0,84 [0,62; 1]
ЛГ ИВ	e	4	84,5	—	0,86 [0,68; 1]

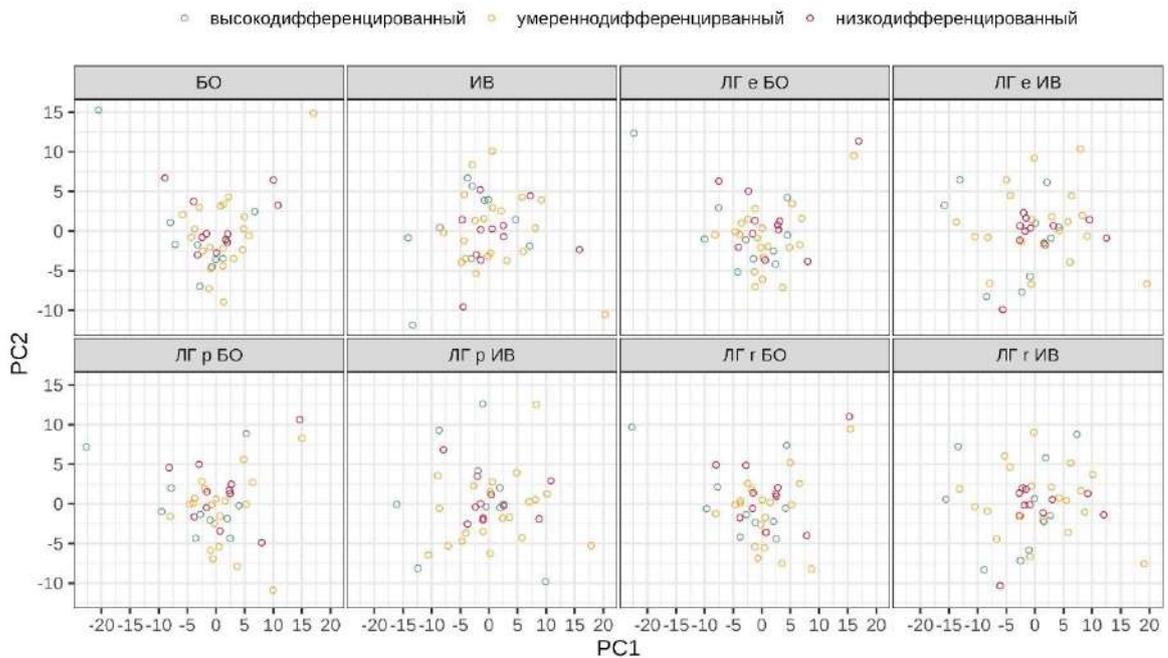


Рисунок 3.6 — Распределение наблюдений в пространстве первых двух главных компонент (PC1 и PC2) при текстурном анализе T1-взвешенных изображений

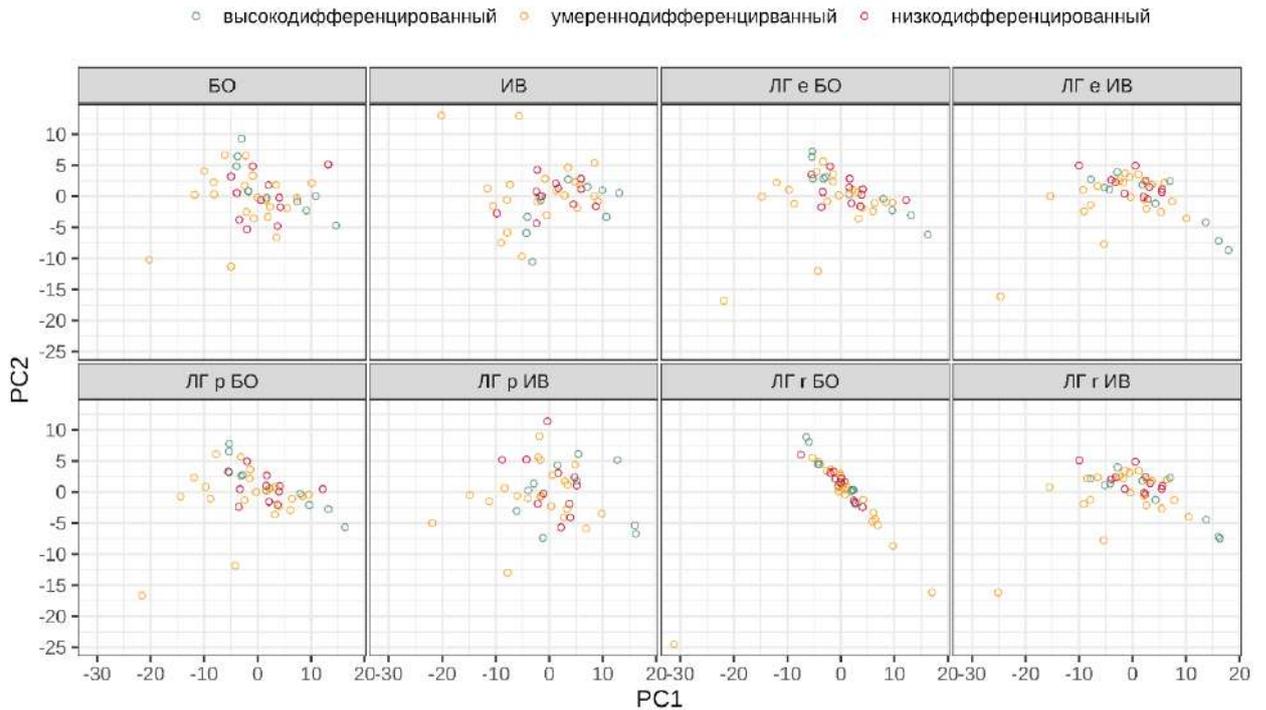


Рисунок 3.7 — Распределение наблюдений в пространстве первых двух главных компонент (PC1 и PC2) при текстурном анализе T2-взвешенных изображений

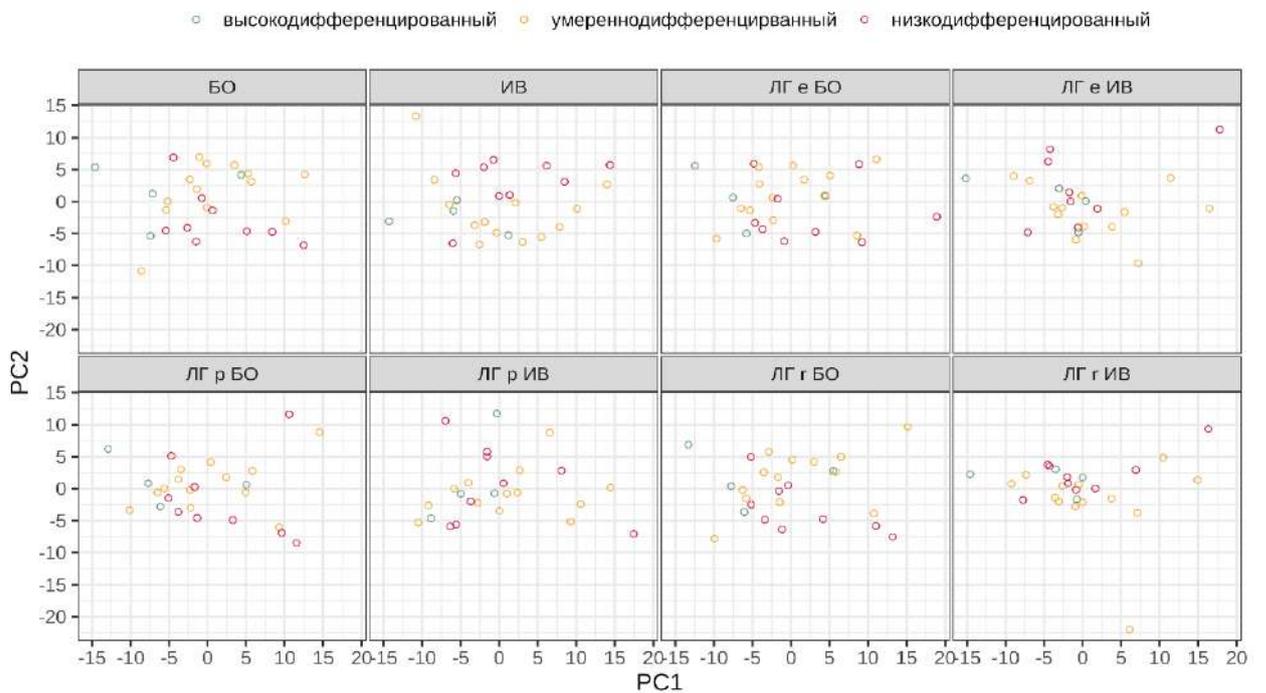


Рисунок 3.8 — Распределение наблюдений в пространстве первых двух главных компонент (PC1 и PC2) при текстурном анализе карт измеряемого коэффициента диффузии

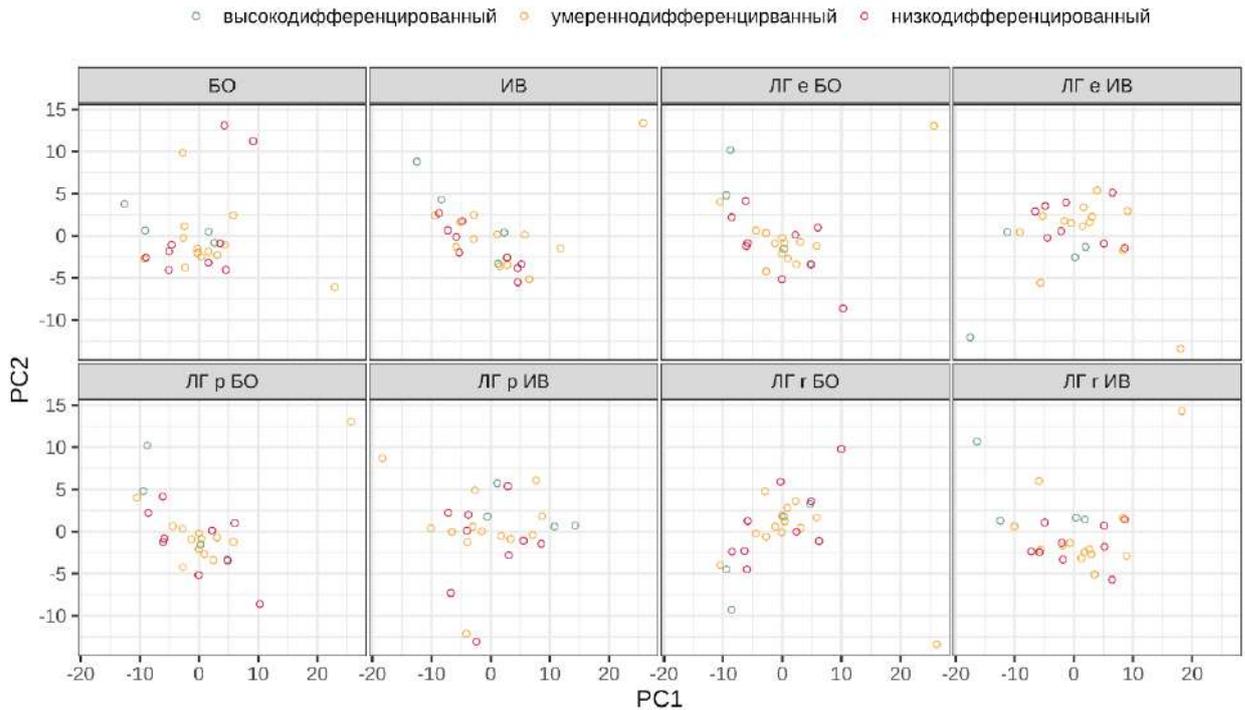


Рисунок 3.9 — Распределение наблюдений в пространстве первых двух главных компонент (PC1 и PC2) при текстурном анализе диффузионно-взвешенных изображений

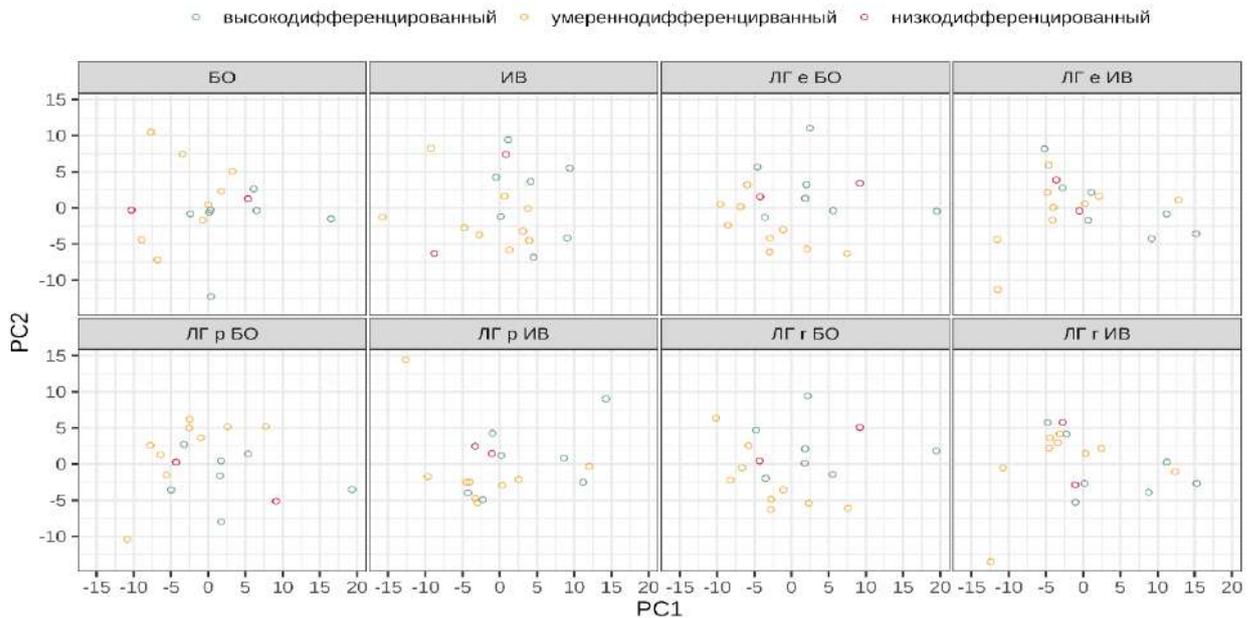


Рисунок 3.10 — Распределение наблюдений в пространстве первых двух главных компонент (PC1 и PC2) при текстурном анализе постконтрастных серий (20 минута после введения гепатоспецифического контрастного вещества)

В приложении А (Таблицы А.1-А.5) и на Рисунках 3.11-3.15 представлены результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей,

полученных при разных методах обработки серий МРТ-изображений и степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

При однофакторном анализе T1-взвешенных изображений (Рисунок 3.11) было выявлено 83 статистически значимых предиктора степени дифференцировки опухоли, в том числе при использовании методов предварительной обработки: без предварительной обработки (БО) – 7, с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ) – 18, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ е БО) – 14, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ е ИВ) – 6, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ р БО) – 9, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ р ИВ) – 9, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r БО) – 14 и с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r ИВ) – 6 предикторов.

При анализе T2-взвешенных изображений (Рисунок 3.12) был выявлен 71 статистически значимый предиктор степени дифференцировки, в том числе при использовании методов предварительной обработки: без предварительной обработки (БО) – 7, с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ) – 11, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ е БО) – 7, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ е ИВ) – 13, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ р БО) – 7, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ р ИВ) – 7, с применением фильтра Лапласа-

Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r БО)– 6 и с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r ИВ)– 13 предикторов.

При анализе карт измеряемого коэффициента диффузии (Рисунок 3.13) было выявлено 105 статистически значимых предикторов степени дифференцировки, в том числе при использовании методов предварительной обработки: без предварительной обработки (БО) – 16, с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ) – 24, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ e БО)– 19, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ e ИВ) – 1, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ p БО) – 19, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ p ИВ) – 3, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r БО) – 16, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r ИВ) – 7 предикторов.

При анализе диффузионно-взвешенных изображений (Рисунок 3.14) было выявлено 76 статистически значимых предикторов степени дифференцировки, в том числе при использовании методов предварительной обработки: без предварительной обработки (БО) – 12, с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ) – 9, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ e БО) – 7, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ e ИВ) – 11, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ p БО) –

7, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ р ИВ) – 9, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r БО) – 7 и с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r ИВ) – 6 предикторов.

При анализе постконтрастных серий (Рисунок 3.15) было выявлено 69 статистически значимых предикторов степени дифференцировки, в том числе при использовании методов предварительной обработки: без предварительной обработки (БО) – 20, с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ) – 17, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром edge (ЛГ e БО) – 13, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром periodic (ЛГ p БО) – 8, с применением фильтра Лапласа-Гаусса на предварительно не приведенное к изотропному вокселю изображение и фильтром reflect (ЛГ r БО) – 11 предикторов.

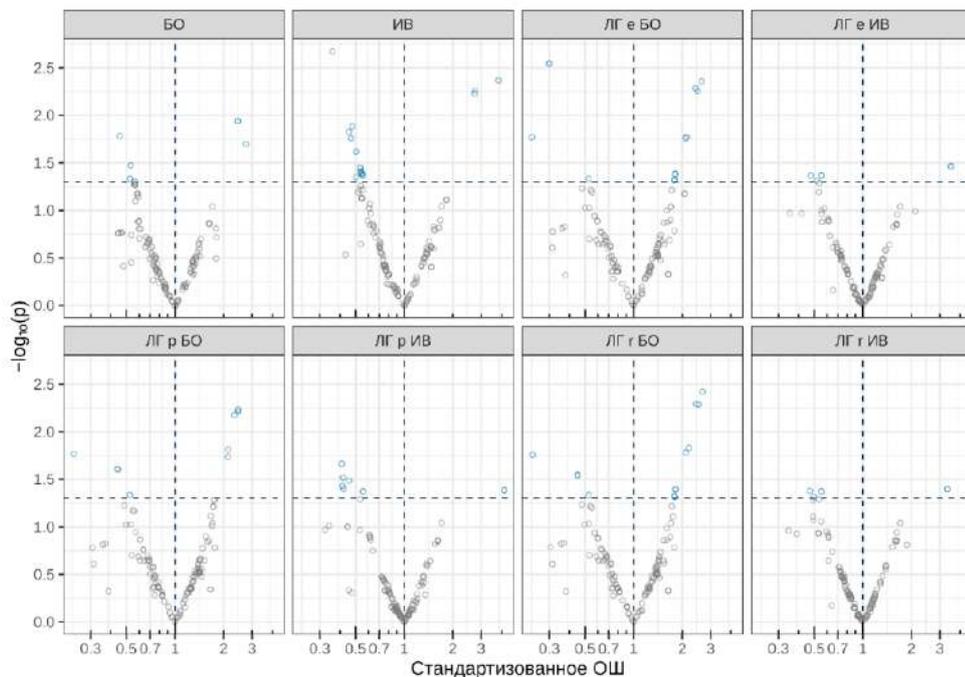


Рисунок 3.11 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей и степени дифференцировки ГЦР при текстурном анализе T1-взвешенных изображений

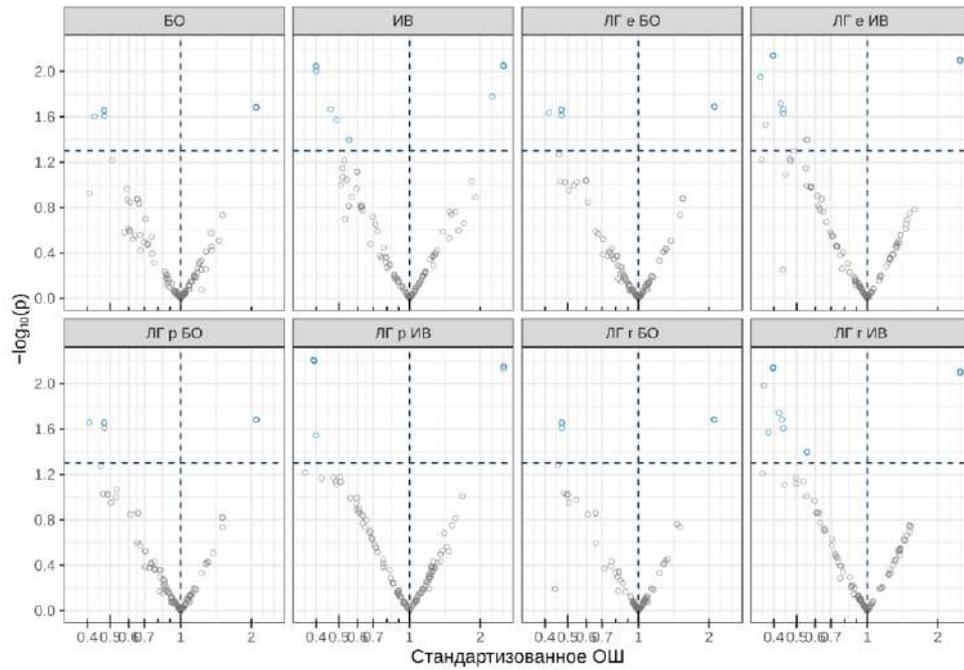


Рисунок 3.12 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей и степени дифференцировки ГЦР при текстурном анализе Т2-взвешенных изображений

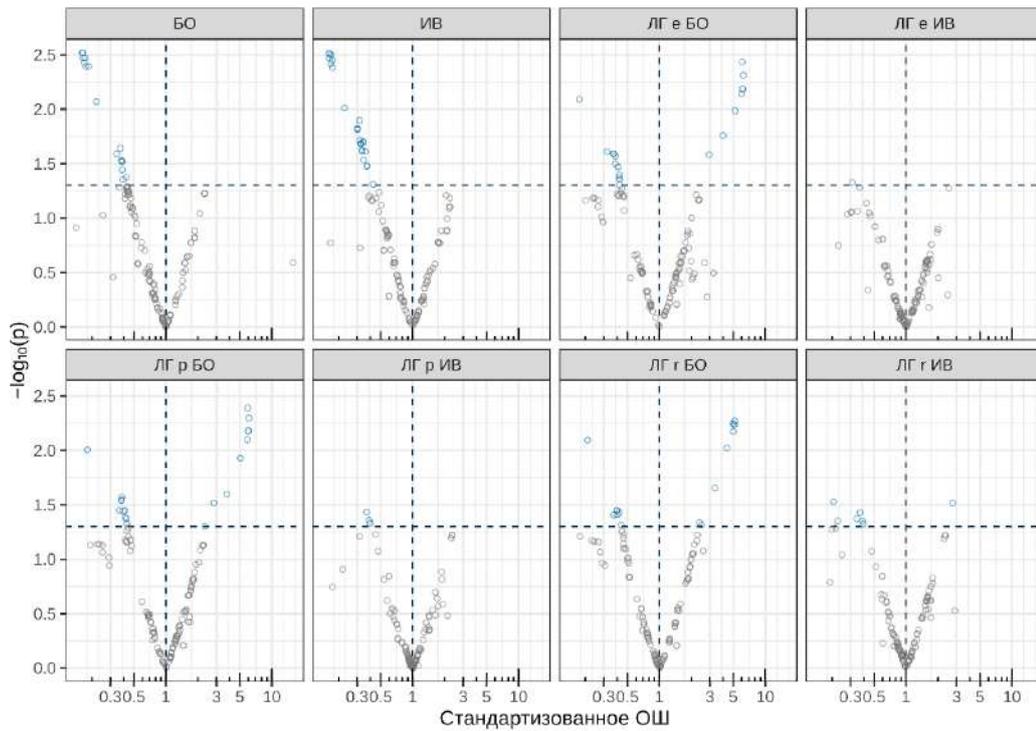


Рисунок 3.13 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей и степени дифференцировки ГЦР при текстурном анализе карт измеряемого коэффициента диффузии

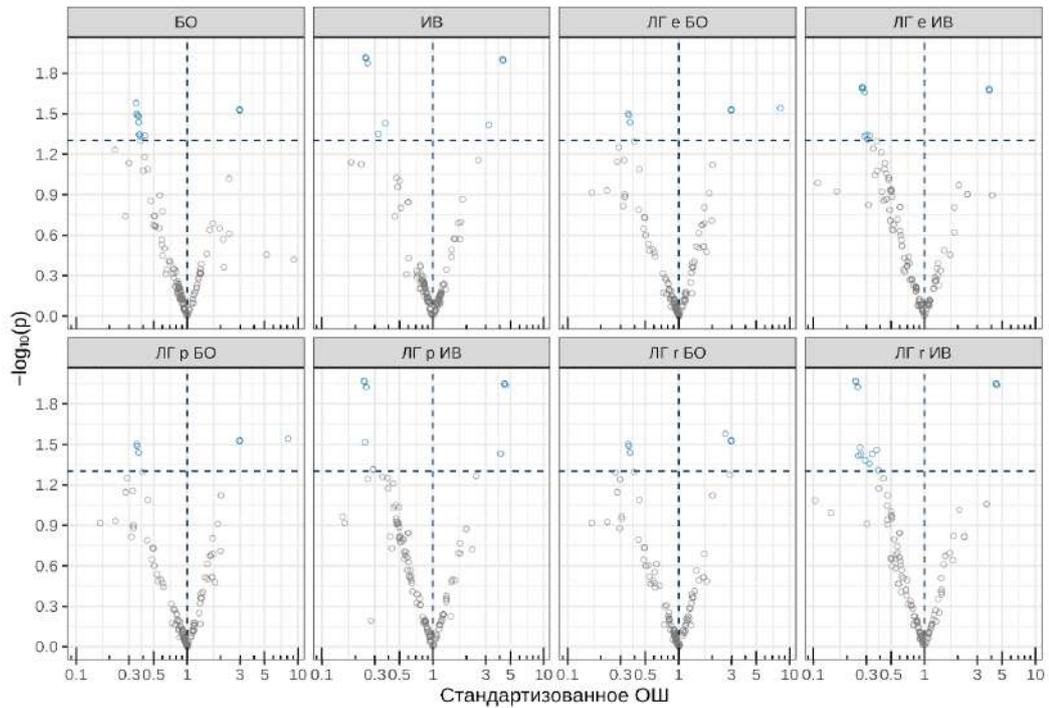


Рисунок 3.14 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей и степени дифференцировки ГЦР при текстурном анализе диффузионно-взвешенных изображений

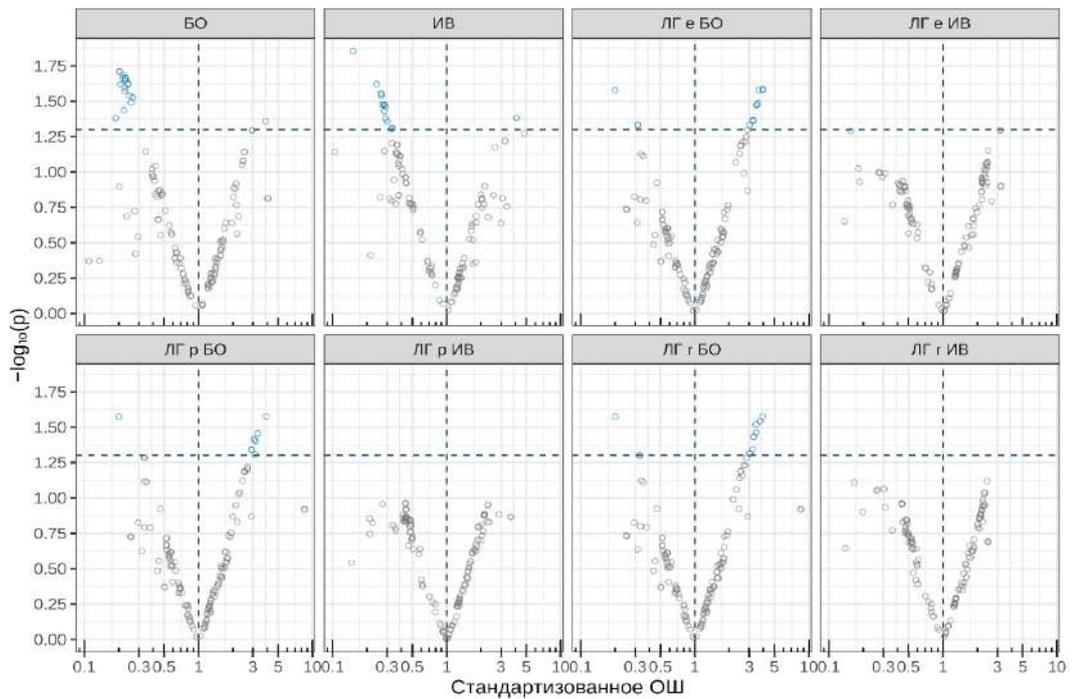


Рисунок 3.15 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей и степени дифференцировки ГЦР при текстурном анализе постконтрастных серий (20 минута после введения гепатоспецифического контрастного вещества)

В таблице 3.3 представлены коэффициенты в множественной модели пропорциональных шансов, отбор предикторов осуществлялся с использованием L1-регуляризации и 10-блочной стратифицированной кросс-валидации на основе информационного критерия Акаике (AIC) из набора текстурных показателей, статистически значимо ассоциированных со степенью дифференцировки опухоли и имеющих высокий коэффициент внутрикласовой корреляции ($ICC \geq 0,9$). Все отобранные в качестве предикторов текстурные показатели получены с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (ИВ) на T2-взвешенных изображениях. Представленные коэффициенты получены с использованием метода максимального правдоподобия со штрафом 0,8. Модель характеризовалась псевдо- R^2 Найджелкерке равным 0,25 (скорректированный псевдо- R^2 Найджелкерке – 0,22), коэффициентом D_{XY} Соммерса равным 0,42 (скорректированный D_{XY} Соммерса – 0,37) и C-индексом равным 0,71 (скорректированный C-индекс – 0,68).

Таблица 3.3 — Оценки, полученные в модели пропорциональных шансов после отбора предикторов с помощью LASSO

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	p	VIF
MORPHOLOGICAL_Compacity	0,36 (0,18)	1,44 [1,01; 2,04]	0,045	1,04
GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity	-4,24 (8,79)	0,01 [0; 437621]	0,63	2,84
GLSZM_ZoneSizeEntropy	0,78 (1,3)	2,19 [0,17; 28,07]	0,548	2,88
Общее			0,036	

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для предсказания степени дифференцировки опухоли (Рисунки 3.16-3.17).

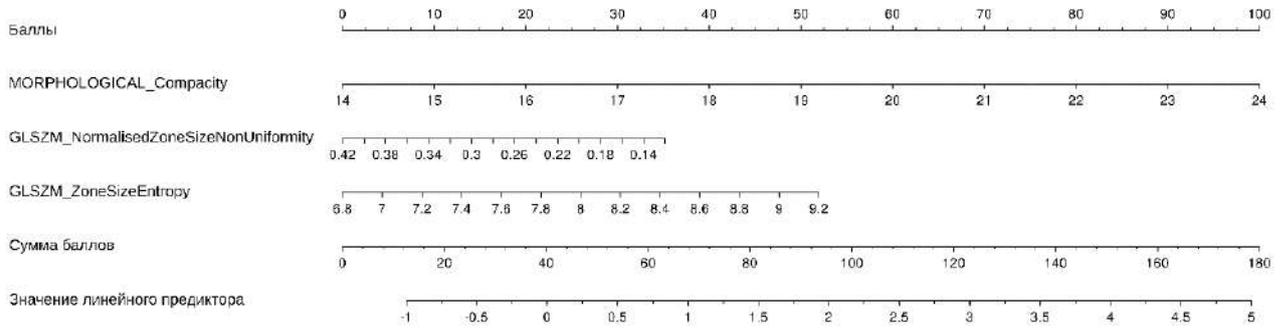
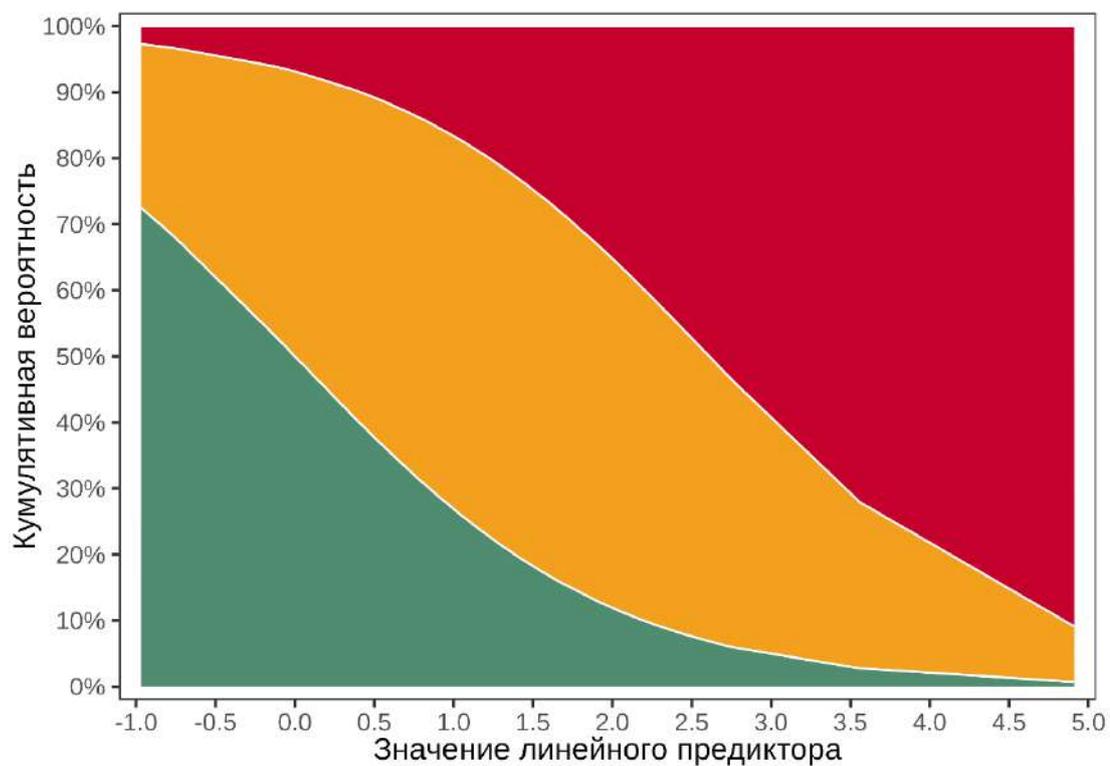
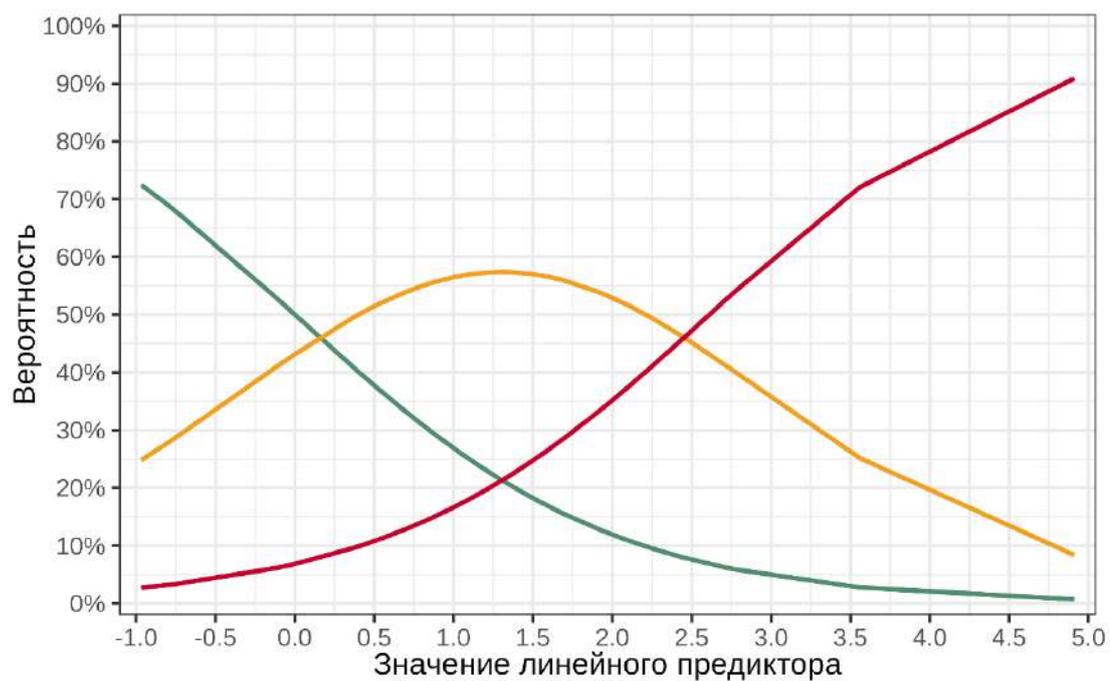


Рисунок 3.16 — Номограмма для предсказания степени дифференцировки опухоли

Для оценки вероятности степени дифференцировки необходимо опустить нормаль на шкалу «баллы», соответствующую значению параметра, полученные баллы необходимо суммировать и, исходя из суммы баллов, найти соответствующее значение линейного предиктора. На Рисунке 3.17 представлены оценки вероятности для значений линейного предиктора.



- высокодифференцированный
- умереннодифференцированный
- низкодифференцированный

Рисунок 3.17 — Вероятности степени дифференцировки опухоли, соответствующие предсказаниям, полученным с использованием номограммы (Рисунок 3.16)

Предсказания модели обладали следующими характеристиками при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей (Рисунок 3.18): AUC – 0,7 [95% ДИ: 0,52; 0,89], чувствительность – 72,7% [95% ДИ: 39; 94], специфичность – 61,3% [95% ДИ: 42,2; 78,2] при использовании предсказанной вероятности 22% в качестве порогового. Характеристики модели при дискриминации низко- или умеренно дифференцированных и высокодифференцированных опухолей: AUC – 0,76 [95% ДИ: 0,6; 0,92], чувствительность – 62,5% [95% ДИ: 43,7; 78,9], специфичность – 90% [95% ДИ: 55,5; 99,7] при использовании предсказанной вероятности 79% в качестве порогового.

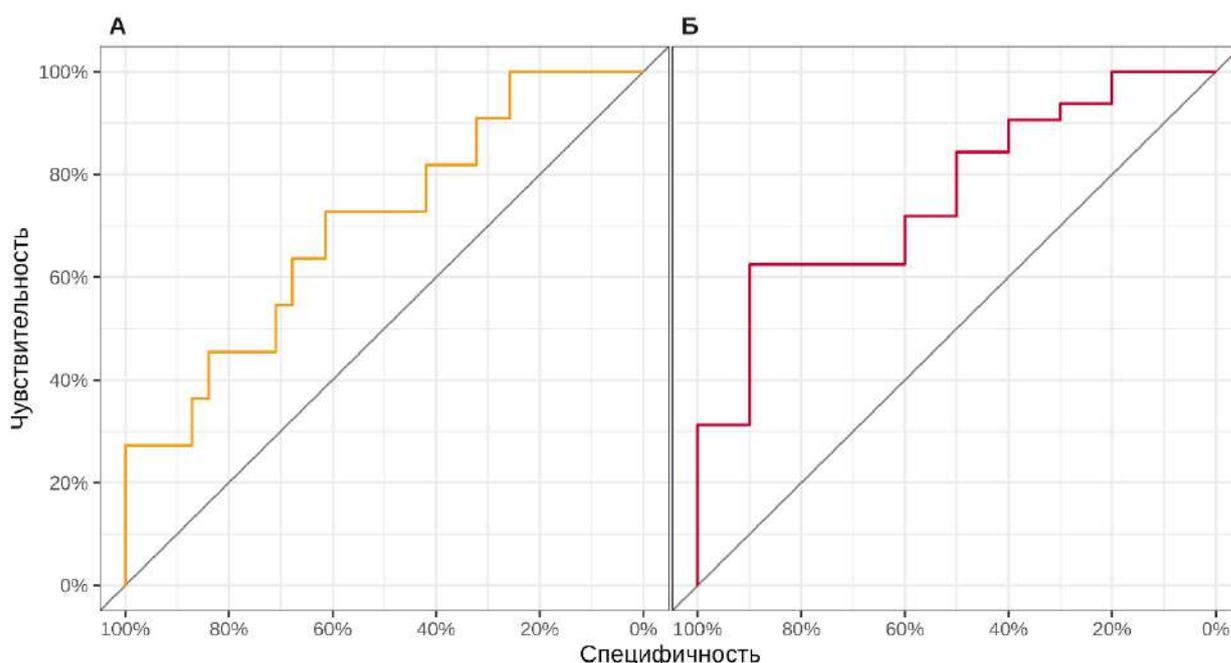


Рисунок 3.18 — ROC-кривые предсказаний модели для дискриминации высоко-/умеренно дифференцированных и низкодифференцированных опухолей (А) и низко-/умеренно дифференцированных опухолей и высокодифференцированных опухолей (Б)

3.2 Оценка степени корреляции показателей диффузионно-взвешенных изображений гепатоцеллюлярного рака при магнитно-резонансной томографии и степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации между оценкой сигнальных характеристик опухоли «на глаз» и степенью ее дифференцировки ($\tau = -0,06$ [95% ДИ: -0,39; 0,27], $p = 0,702$, Рисунок 3.19, Таблица 3.4).

Таблица 3.4 — Оценка сигнальных характеристик опухоли «на глаз» и степени дифференцировки опухоли

Интенсивность сигнала	Степень дифференцировки			Всего
	Высокодифференцированный	Умеренно дифференцированный	Низкодифференцированный	
Слегка гиперинтенсивный	1 (2,6%)	3 (7,7%)	1 (2,6%)	5 (12,8%)
Умеренно гиперинтенсивный	1 (2,6%)	13 (33,3%)	2 (5,1%)	16 (41%)
Явно гиперинтенсивный	7 (17,9%)	5 (12,8%)	6 (15,4%)	18 (46,2%)
Всего	9 (23,1%)	21 (53,8%)	9 (23,1%)	39

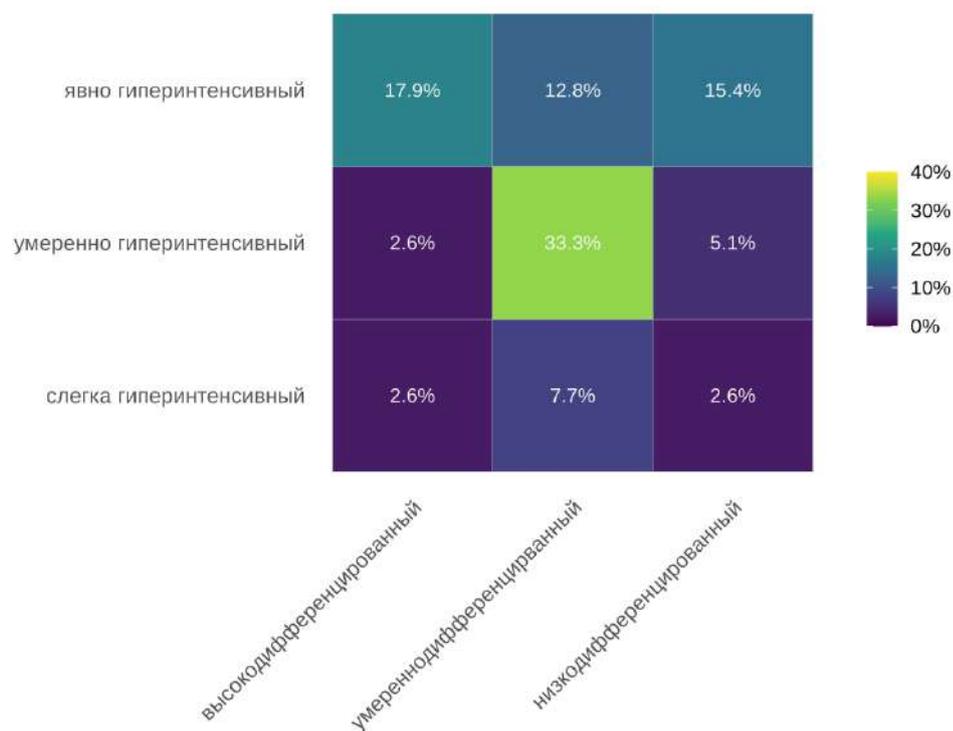


Рисунок 3.19 — Оценка сигнальных характеристик опухоли «на глаз» и степени дифференцировки опухоли

Не было установлено статистически значимых отличий между сигналом карт ИКД опухоли и паренхимы печени как вне зависимости от степени дифференцировки ($p=0,435$), так и среди пациентов с высоко- ($p>0,999$), умеренно- ($p=0,179$) и низкодифференцированным ($p=0,734$) гепатоцеллюлярным раком. Значения сигнала карт ИКД паренхимы печени были статистически значимо ниже у пациентов с низкодифференцированным раком по сравнению с пациентами с высокодифференцированным раком ($p=0,032$), статистически значимых различий между пациентами с умеренно дифференцированной ГЦР и пациентами с низко- и высокодифференцированной опухолью выявлено не было ($p=0,364$ и $0,102$, соответственно). Статистически значимой ассоциации отношения сигнала карт ИКД опухоли к сигналу карт ИКД паренхимы печени и разницы между сигналом карт ИКД опухоли и паренхимы печени со степенью дифференцировки выявлено не было ($p=0,463$ и $0,49$).

При дискриминации высокодифференцированных и умеренно-/низкодифференцированных опухолей сигнал карт ИКД опухоли характеризовался

AUC 0,8 [95% ДИ: 0,63; 0,96], чувствительностью 80% [95% ДИ: 61,4; 92,3] и специфичностью 88,9% [95% ДИ: 51,8; 99,7] при использовании в качестве порогового значения 1005, сигнал карт ИКД паренхимы печени – AUC 0,66 [95% ДИ: 0,46; 0,87], чувствительностью 50% [95% ДИ: 31,3; 68,7] и специфичностью 88,9% [95% ДИ: 51,8; 99,7] при использовании в качестве порогового значения 1183. При дискриминации высоко-/умереннодифференцированных и низкодифференцированных опухолей сигнал карт ИКД опухоли характеризовался AUC 0,6 [95% ДИ: 0,38; 0,82], чувствительностью 33,3% [95% ДИ: 7,5; 70,1] и специфичностью 93,3% [95% ДИ: 77,9; 99,2] при использовании в качестве порогового значения 1683, сигнал карт ИКД паренхимы печени – AUC 0,72 [95% ДИ: 0,55; 0,9], чувствительностью 88,9% [95% ДИ: 51,8; 99,7] и специфичностью 60% [95% ДИ: 40,6; 77,3] при использовании в качестве порогового значения 1140.

3.3 Оценка зависимости накопления контрастного препарата в гепатоспецифическую фазу сканирования и степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Статистическая значимой ассоциации сигнальных характеристик опухоли со степенью ее дифференцировки выявлено не было ни в одной из фаз динамического контрастирования (таблицы 3.5-3.6). Также нами не было получено статистически достоверных результатов в оценке коэффициентов относительного усиления опухоли и неизменной паренхимы печени (определяемые как контрастное/предконтрастное соотношение) с корреляцией со степенью дифференцировки опухоли (Рисунки 3.20-3.21).

Таблица 3.5 — Сигнальные характеристики в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Характеристика	Высокодифференцированный n= 7	Низко-/умеренно дифференцированный n = 11	p
Опухоль			
Интенсивность накопления			
Нативная фаза	432 (303,7) 433 (178,2– 639,2)	452,6 (228,3) 470,6 (258,5–567,1)	0,751
Артериальная фаза	773,4 (628,4) 555,3 (397,3– 108,6)	572,9 (282,7) 626,8 (353–737,8)	0,618
Венозная фаза	793 (717,8) 630,8 (369– 940,2)	705,1 (337,7) 702,4 (432,9–940)	0,821
Гепатоспецифическая фаза	542,1 (329) 604,7 (311,2– 722,2)	412,7 (140,8) 402,9 (325,4–507,3)	0,342
Коэффициент относительного усиления			

Продолжение Таблицы 3.5

Артериальная фаза	182,4 (83,3) 154,9 (122,7– 231,4)	128,9 (25,8) 124,2 (109–142,6)	0,135
Венозная фаза	183 (81,3) 145,7 (137,5– 207,9)	159,7 (34,8) 165,7 (130,4–178,3)	0,684
Гепатоспецифическая фаза	139,5 (37,8) 143,1 (126,5– 165,2)	105,3 (43,2) 102 (69,9–134,5)	0,113
Паренхима печени			
Интенсивность накопления			
Нативная фаза	461,8 (266,5) 499,5 (265,1– 649,4)	542,3 (278,4) 519,8 (286,9–729,6)	0,684
Артериальная фаза	598,2 (435,4) 428 (279,2–937)	553,2 (281,2) 598,6 (297,6–711,3)	0,821
Венозная фаза	771,2 (630,5) 539,7 (482,5– 883,4)	823,4 (451) 894,9 (459,2–1,158,7)	0,618
Гепатоспецифическая фаза	700,6 (352,5) 719,8 (536– 902,2)	639,6 (190,1) 664,7 (492,4–758)	0,618
Коэффициент относительного усиления			
Артериальная фаза	122,3 (29,9) 118,2 (105,2– 134,2)	101,3 (11) 104,4 (94,6–108,4)	0,094
Венозная фаза	160,8 (51,3) 168,9 (128,8– 183,3)	149,8 (34) 145,7 (132,7–167,9)	0,556
Гепатоспецифическая фаза	160,5 (38,4) 144,1 (132,8– 196,1)	136,9 (48,5) 131,2 (94,3–171,2)	0,221

Таблица 3.6 — Результаты ROC-анализа (AUC) сигнальных характеристик высокодифференцированных и низко-/умеренно дифференцированных опухолей

Фаза	опухоль	паренхима печени
Артериальная фаза	0,71 [0,45; 0,97]	0,74 [0,46; 1]
Венозная фаза	0,56 [0,22; 0,88]	0,58 [0,27; 0,9]
Гепатоспецифическая фаза	0,73 [0,47; 0,98]	0,68 [0,41; 0,94]

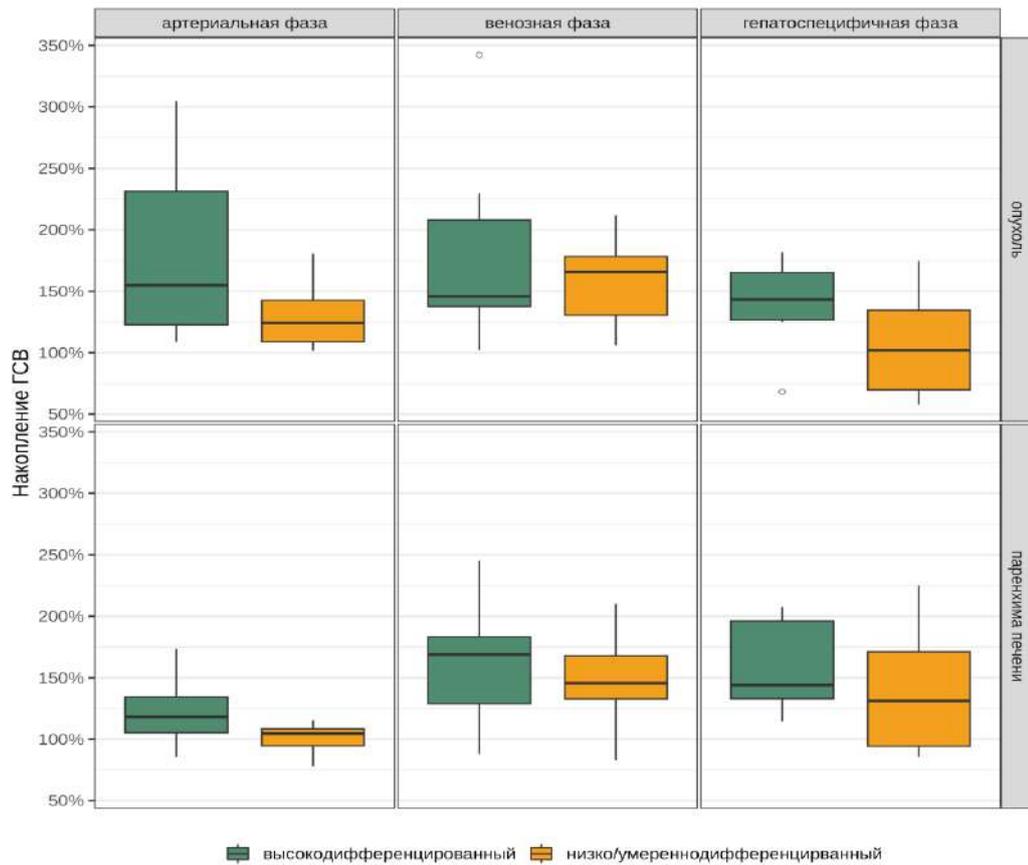


Рисунок 3.20 — Сигнальные характеристики опухоли и паренхимы печени в зависимости от степени дифференцировки опухоли

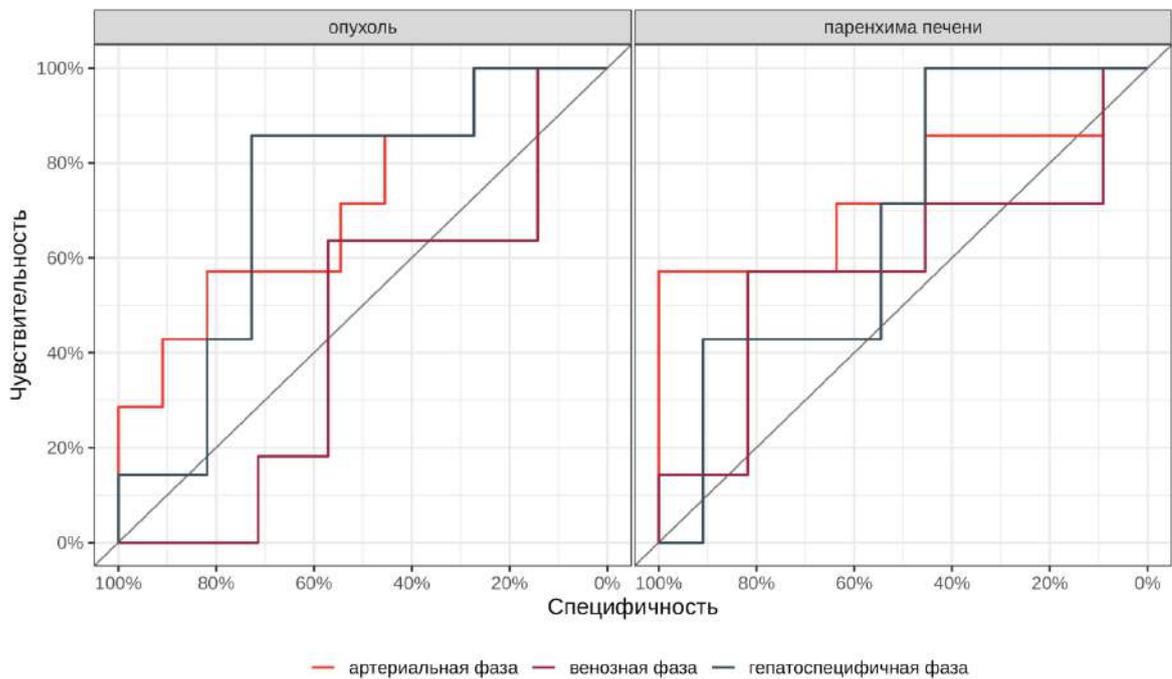


Рисунок 3.21 — ROC-кривые сигнальных характеристик опухоли и паренхимы печени для дискриминации высокодифференцированных и низко/умереннодифференцированных опухолей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) - первичная злокачественная опухоль печени, обычно развивающаяся в исходе хронического заболевания печени, наиболее часто связанного с инфицированием вирусом гепатита В (HBV) или С (HCV), употреблением алкоголя или метаболическим синдромом [97]. В Российской Федерации ГЦР занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди всех причин смерти. Предварительная неинвазивная предикция степени дифференцировки ГЦР может значительно помочь пациентам, особенно тем, у кого опухоль хорошо дифференцирована, избегать необоснованной химиотерапии и предпочитать хирургическое вмешательство для достижения благоприятных результатов [20, 107]. В настоящее время биопсия печени является золотым стандартом для предоперационного определения степени дифференцировки ГЦР, однако она сопряжена с рядом осложнений в связи с инвазивностью процедуры. Именно поэтому существует острая потребность в точных и неинвазивных методах прогнозирования степени дифференцировки ГЦР.

Гистологическое исследование дает ценную информацию о прогнозе пациента, помогает выявить пациентов с высоким риском рецидива или прогрессирования заболевания после лечения [150]. Эти знания позволяют разработать персонализированные стратегии последующего наблюдения, более тщательный мониторинг и своевременное вмешательство для улучшения результатов лечения пациентов. Гистологическая классификация также способствует отбору подгрупп пациентов для клинических испытаний и научных исследований [149]. Это позволяет идентифицировать определенные молекулярные подтипы, связанные с различными степенями дифференцировки, что приводит к лучшему пониманию биологии опухоли и разработке таргетных методов лечения [77]. Точная классификация гарантирует, что пациенты со сходными характеристиками опухоли будут включены в соответствующие

исследования, что повышает вероятность успешного терапевтического вмешательства.

Текстурный анализ показал большие перспективы для достижения этой цели, предлагая понимание гетерогенности опухоли и способствуя развитию персонализированной медицины. Анализируя рентгенологические признаки, извлеченные из компьютерных или магнитно-резонансных томограмм, можно с повышенной точностью дифференцировать ГЦР от доброкачественных поражений печени. Кроме того, модели, основанные на текстурном анализе, могут предсказывать гистопатологические характеристики, такие как степень дифференцировки опухоли и микроваскулярную инвазию, которые имеют важное прогностическое значение.

Текстурный анализ показывает многообещающие результаты, количество исследований с каждым годом увеличивается, появляются работы, посвященные радиогеномике, однако для ее широкого внедрения на данный момент имеются некоторые препятствия. Воспроизводимость и повторяемость являются основными проблемами в текстурном анализе. Такие факторы, как выбор пациентов, качество данных изображений, стратегия сегментации и обработка, могут повлиять на согласованность результатов. Такие стратегии, как нормализация данных и предварительные манипуляции с изображениями, могут улучшить воспроизводимость. Также необходимо проведение многоцентровых исследований для проверки и обобщения результатов.

Переобучение, когда модели хорошо работают на обучающих данных, но плохо на новых данных, является еще одной проблемой. Чтобы устранить эту проблему, можно использовать увеличение числа пациентов, использование процедур регуляризации и включение когорт внешней валидации.

Междисциплинарное признание радиомики требует разработку четких стандартизированных методов и тесного сотрудничества между рентгенологами, хирургами, онкологами, статистиками и учеными, занимающимися большими данными. Это сотрудничество может улучшить интерпретируемость результатов и облегчить внедрение в клиническую практику. Разработка интегрированных и

удобных инструментов необходима для упрощения сложного рабочего процесса текстурного анализа и обеспечения его доступности для рутинного клинического использования. Кроме того, важна интеграция как визуализации, так и клинических переменных, поскольку пациенты с ГЦР часто имеют системные последствия, связанные с циррозом печени.

Для решения поставленных задач было отобрано 42 пациента с морфологически верифицированным ГЦР.

Критериями включения были:

- Наличие ГЦР любых размеров с данными патоморфологического исследования (биопсия и/или материалы хирургической резекции образования), выполненных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» МЗ РФ, с указанием степени дифференцировки ГЦР согласно классификации ВОЗ.²

- Наличие выполненного предоперационного МРТ-исследования органов брюшной полости без внутривенного контрастного усиления, а также с внутривенным контрастированием, в том числе с контрастированием гепатоспецифическим контрастным веществом (гадоксетовая кислота).

- Наличие в протоколе сканирования T1-взвешенных изображений, T2-взвешенных изображений, диффузионно-взвешенных изображений, постконтрастных T1-взвешенных изображений с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте после введения гепатоспецифического контрастного вещества (при контрастировании гепатоспецифическим контрастным веществом).

Критериями исключения были:

- Невозможность оценки изображений из-за неудовлетворительного качества, артефактов в зоне интереса;

- Отсутствие выполненного гистологического исследования;

- Отсутствие данных о степени дифференцировки опухоли;

² WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds). Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine). 5th ed. World Health Organization, 2019. 635 p.

После анализа базы данных и отбора в исследование было включено 42 пациента, из них 18 пациентов, которым выполнялось МРТ-исследование с гепатоспецифическим контрастным веществом. У 4 пациентов из выборки отсутствовали ДВИ и ИКД, у одного пациента отсутствовали T1-ВИ. У 27 пациентов имелись ДВИ с $b=800\text{с}/\text{мм}^2$. Таким образом с помощью текстурного анализа было проанализировано 155 последовательностей (41 T1-ВИ, 42 T2-ВИ, 27 ДВИ, 27 карт ИКД, 18 постконтрастных T1-взвешенных изображений с подавлением сигнала от жировой ткани на 20 минуте после введения гепатоспецифического контрастного вещества).

Для решения первой задачи два врача-рентгенолога выполнили 3D сегментацию и текстурный анализ очагов ГЦР в пяти МРТ последовательностях (T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ, ИКД, постконтрастные T1-ВИ). Была выполнена 3D сегментация и текстурный анализ очагов ГЦР без применения предварительной обработки изображений, с применением заданного размера вокселя 1 мм^3 , а также с фильтром Лапласа Гаусса и тремя уровнями фильтрации изображений *reflect*, *periodic*, *edge* для получения текстурных показателей более высокого порядка. Оценка межоператорской согласованности измерений в отношении текстурных показателей проводилась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа (ICC). Наибольшая согласованность ($\text{ICC} \geq 0,9$) отмечалась при варианте обработки с приведением изображений к изотропному вокселю 1 мм^3 в трех из пяти последовательностях (T2-ВИ, ДВИ и постконтрастные T1-ВИ).

В итоговую предиктивную модель на основе текстурных показателей отобрали 3 текстурных признака, полученных при текстурном анализе T2-ВИ, с приведением изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 : *MORPHOLOGICAL_Compacity*, *GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity*, *GLSZM_ZoneSizeEntropy*. Отбор предикторов осуществлялся с использованием L1-регуляризации и 10-блочной стратифицированной кросс-валидации на основе информационного критерия Акаике (AIC) из набора текстурных показателей, статистически значимо ассоциированных со степенью дифференцировки опухоли и имеющих высокий коэффициент внутриклассовой корреляции ($\text{ICC} \geq 0,9$).

На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для предсказания степени дифференцировки опухоли. Предсказания модели обладали следующими характеристиками при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей: AUC – 0,7 [95% ДИ: 0,52; 0,89], чувствительность – 72,7% [95% ДИ: 39; 94], специфичность – 61,3% [95% ДИ: 42,2; 78,2] при использовании предсказанной вероятности 22% в качестве порогового. Характеристики модели при дискриминации низко- или умереннодифференцированных и высокодифференцированных опухолей: AUC – 0,76 [95% ДИ: 0,6; 0,92], чувствительность – 62,5% [95% ДИ: 43,7; 78,9], специфичность – 90% [95% ДИ: 55,5; 99,7] при использовании предсказанной вероятности 79% в качестве порогового.

Для удобства расчетов нами был разработан онлайн калькулятор <https://ixv-hcc-mri-radiomics.shinyapps.io/model/>, находящийся в свободном доступе.

В нашем исследовании были отобраны два текстурных показателя второго порядка: GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity и GLSZM_ZoneSizeEntropy.

Зона размера уровня серого (GLSZM) является показателем количественного определения зон уровня серого на изображении. Зона уровня серого определяется как количество вокселей с одинаковой интенсивностью уровня серого, которые связаны между собой.

$$\text{GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity} = \frac{\sum_{s_j=1}^N (\sum_{i=1}^N p(i,j))^2}{N^2}$$

Данный текстурный признак позволяет измерить изменчивость объемов зон уровня серого на изображении. Более низкое значение этого показателя указывает на большую однородность размеров зон на изображении.

$\text{GLSZM_ZoneSizeEntropy} = -\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N p(i,j) \log_2(p(i,j) + \epsilon)$, где ϵ сколь угодно малое положительное число ($\approx 2,2 \times 10^{-16}$).

Данный показатель позволяет оценить изменчивость размеров зон уровня серого на изображении. Чем ниже значение этого показателя, тем более однородными являются размеры зон на изображении

Также в итоговую модель вошел один показатель формы:

MORPHOLOGICAL_Compacity. Отношение площади поверхности к объему — это показатель, который выражает, какая площадь поверхности приходится на единицу объема.

Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований. В работе М. Wu и соавт. (2019) текстурный анализ проводился на основе бесконтрастной МРТ, включая T1-взвешенные (T1-ВИ) и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ). Наибольшее количество значимых текстурных параметров было получено из T2-ВИ, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,712 для T1-ВИ и 0,722 для T2-ВИ [111]. В недавнем мультицентровом исследовании Х. Ни и соавт. (2023), как и в нашей работе, применялась предварительная обработка изображений, включая стандартизацию с приведением к изотропному вокселю размером 1 мм³. Авторы извлекали текстурные характеристики из МРТ-изображений, полученных в гепатоспецифическую фазу через 20 минут после введения контрастного вещества. Прогностическая модель продемонстрировала AUC 0,70 в независимой тестовой когорте, что оказалось ниже, чем в исследованиях, где использовались T2-ВИ [43].

В отличие от предыдущих работ, наше исследование охватывало больше импульсных последовательностей. В частности, мы впервые проанализировали текстурные характеристики диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для оценки возможности прогнозирования степени дифференцировки ГЦР. Кроме того, мы впервые сравнили текстурные параметры, связанные с дифференцировкой опухоли, как с применением предварительной обработки изображений, так и без нее. Наши результаты показали, что наиболее значимые текстурные показатели, имеющие высокий коэффициент внутриклассовой корреляции ($ICC \geq 0,9$), были получены при использовании T2-ВИ с приведением к изотропному вокселю размером 1 мм³. Применение фильтра Лапласа Гаусса, который сглаживает шум и подчеркивает контуры, не привело к выделению текстурных характеристик, статистически значимо связанных со степенью дифференцировки ГЦР.

Таким образом, наши данные подтверждают, что T2-ВИ с предварительной обработкой изображений являются наиболее информативными для текстурного анализа и прогнозирования степени дифференцировки ГЦР. При этом использование дополнительных методов, таких как ДВИ и ИКД, открывает новые возможности для неинвазивной оценки гистологических характеристик опухоли.

Для решения второй задачи проводилось качественная и количественная оценка диффузионно-взвешенных изображений. Количественная оценка интенсивности сигнала опухоли и сигнала неизменной паренхимы печени проводилась на картах измеряемого коэффициента диффузии ($b=800\text{с/мм}^2$). Интенсивность сигнала образования определяли путём установки ROI, включающего максимальную солидную часть очага без зон некроза, артефактов и крупных сосудистых структур, ROI паренхимы печени устанавливали в наиболее однородном неизменном участке паренхимы, также избегая артефактов и крупных сосудов.

Качественная оценка ДВИ производилась двумя рентгенологами с опытом абдоминальной визуализации 3 года и 15 лет невооруженным глазом независимо друг от друга, в то время как информация, касающаяся истории болезни пациентов, лабораторных, радиологических и гистопатологических результатов, была скрыта. Если у обоих рентгенологов были разные результаты, окончательное решение было принято консенсусом. Полученные данные делились на три группы по характеристикам сигнала:

1 группа – изо- или слегка гиперинтенсивный: сигнал ГЦР равен или немного выше, чем у неизменной паренхимы печени, трудно обнаружить опухоль без изображений других последовательностей;

2 группа - умеренно гиперинтенсивный: сигнал поражения был частично или полностью выше, чем у неизменной паренхимы печени, а опухоль можно было обнаружить даже без изображений других последовательностей;

3 группа - явно гиперинтенсивный: сигнал большей части или всего поражения был выше, чем у неизменной паренхимы печени, и повреждения

могут быть легко обнаружены даже без помощи изображений других последовательностей.

Получение диффузионно-взвешенных изображений в значительной степени зависит от движения молекул воды в тканях. В тканях с высокой клеточностью, таких как злокачественные опухоли, диффузия молекул воды ограничена из-за плотного расположения клеток. В то же время в тканях с низкой клеточностью или при повреждении клеточных мембран (например, в зонах некроза) диффузия происходит более свободно. В высокоvascularизированных опухолях, помимо клеточности, на ДВИ может влиять внутрисосудистый компонент, который увеличивает подвижность молекул воды благодаря кровотоку в сосудистом пространстве [19, 51].

Важным параметром при получении ДВИ является b -фактор, который определяет степень диффузионной взвешенности. Этот параметр зависит от амплитуды диффузионного градиента, его длительности и интервала между парными градиентами, измеряясь в $\text{с}/\text{мм}^2$. Чем выше значение b -фактора, тем точнее карты измеряемого коэффициента диффузии отражают диффузию молекул воды, однако при этом снижается соотношение сигнал/шум. Напротив, при использовании более низких значений b -фактора анатомические структуры визуализируются четче, но значения ИКД могут быть завышены из-за влияния перфузии крови [19]. В большинстве исследований, включая наше, оптимальными для оценки патологий печени считаются значения b -фактора в диапазоне 400–800 $\text{с}/\text{мм}^2$ [19, 51].

Количественный анализ ДВИ проводится путем измерения ИКД, выраженного в $\text{мм}^2/\text{с}$. Значения ИКД для каждого вокселя автоматически отображаются на ИКД-карте. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой связи между визуальной оценкой сигнальных характеристик опухоли и степенью ее дифференцировки ($\tau = -0,06$ [95% ДИ: -0,39; 0,27], $p = 0,702$). Это подчеркивает ограниченность субъективной оценки и необходимость использования количественных методов, таких как текстурный анализ, для более точной характеристики опухолевой ткани.

При дискриминации высоко-/умеренно дифференцированных и низкодифференцированных опухолей сигнал карт ИКД опухоли характеризовался AUC 0,6 [95% ДИ: 0,38; 0,82], чувствительностью 33,3% [95% ДИ: 7,5; 70,1] и специфичностью 93,3% [95% ДИ: 77,9; 99,2] при использовании в качестве порогового значения 1683, сигнал карт ИКД паренхимы печени – AUC 0,72 [95% ДИ: 0,55; 0,9], чувствительностью 88,9% [95% ДИ: 51,8; 99,7] и специфичностью 60% [95% ДИ: 40,6; 77,3] при использовании в качестве порогового значения 1140.

При анализе ранее опубликованных исследований, в которых авторы так же определяли корреляцию между значениями ИКД и степенью дифференцировки ГЦР, получены неоднозначные результаты. Так, с одной стороны, в работе А. Nishe и соавт. (2011) - низкодифференцированные ГЦР имели значения ИКД достоверно ниже, чем высоко- и умеренно дифференцированные ГЦР [45]. Полученные результаты можно связать с особенностями структуры опухоли, такими как увеличение клеточной плотности и ядерно-цитоплазматического отношения в низкодифференцированных опухолях по сравнению с высоко- и умеренно дифференцированными гистологическими раками. С другой стороны, в работе К. Х. Ломовцевой (2018) не было выявлено зависимости между ИКД и степенью дифференцировки ГЦР, однако данный результат можно связать с маленькой выборкой (n=13, из которых всего 1-высокодифференцированный ГЦР) [3].

Для решения третьей задачи проводилось измерение интенсивности сигнала ГЦР в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, также проводилось измерение сигнала неизменной паренхимы печени в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Впоследствии коэффициенты относительного усиления опухоли и неизменной паренхимы печени (определяемые как контрастное/предконтрастное соотношение) рассчитывали для каждого пациента. Интенсивность сигнала образования определяли путём установки ROI, включающего максимальную солидную часть очага без зон

некроза, артефактов и крупных сосудистых структур, ROI паренхимы печени устанавливали в наиболее однородном неизмененном участке паренхимы, также избегая артефактов и крупных сосудов. На всех последовательностях ROI имели одинаковую форму, площадь и локализацию на соответствующих срезах, что было достигнуто путём их копирования и вставкой.

Гадоксетовая кислота, используемая в качестве внутривенного контрастного вещества при МРТ, поглощается неизмененными гепатоцитами и выводится через желчные пути и почки. Однако клетки ГЦР не могут поглощать это контрастное вещество, поэтому на постконтрастных МРТ-изображениях они выглядят как гипоинтенсивные очаги. Однако связь между степенью дифференцировки ГЦР и интенсивностью сигнала опухоли не полностью ясна. Поэтому мы попытались оценить взаимосвязь между интенсивностью сигнала ГЦР на МРТ-изображениях с контрастным усилением гадоксетовой кислотой и гистологической степенью ГЦР. Предыдущие исследования использовали эту концепцию для количественной оценки интенсивности сигнала ГЦР при контрастировании гадоксетовой кислотой. Однако эти исследования имели ограничения. Во-первых, некоторые гистологические образцы были получены с помощью предоперационной игольной биопсии, и, таким образом, гистологическая степень ГЦР, вероятно, была недооценена из-за возможного несоответствия между окончательной гистологической степенью и результатами пункционной биопсии. Также предыдущие исследования включали в себя пациентов с диспластическими узлами [60, 62]. По результатам нашего исследования, статистически значимой ассоциации сигнальных характеристик опухоли или паренхимы печени со степенью дифференцировки опухоли выявлено не было ($p > 0,05$). Также нами не было получено статистически достоверных результатов в оценке коэффициентов относительного усиления опухоли и неизменной паренхимы печени (определяемые как контрастное/предконтрастное соотношение) со степенью дифференцировки опухоли ($p > 0,05$).

В 2012 году S. На и соавт. было изучено, как экспрессия транспортных белков влияет на накопление гадоксетовой кислоты опухолевыми клетками в

гепатобилиарную фазу [108]. В гипоинтенсивном на постконтрастных сериях ГЦР поглощение гадооксетовой кислоты может быть затруднено из-за низкой экспрессии OATP8. В изоинтенсивном или гиперинтенсивном ГЦР, напротив, гадооксетовая кислота лучше проникает в опухолевые клетки через OATP1/8 и MRP2, а в случае низкой экспрессии MRP2 выведение кислоты происходит через MRP3. Поскольку, по данным литературы, в злокачественных опухолях печени экспрессия транспортного белка OATP8 может быть подавлена, гепатоцеллюлярный рак зачастую определяется как гипоинтенсивное образование на гепатобилиарной фазе [36, 135]. Однако, около 5% ГЦР в гепатобилиарную фазу гиперинтенсивны [60, 148], что в исследованиях К. Kozaka и соавт. (2010) связывают с экспрессией транспортных белков OATP8 и MRP3 [42]. Многие авторы находят зависимость между гистологической степенью дифференцировки опухоли и интенсивностью ее контрастирования. В исследовании J. Martin и соавт. (2010) было выявлено, что уровень контрастирования гепатоцеллюлярного рака во время гепатобилиарной фазы на 15-20 минутах зависит от степени клеточной дифференцировки опухоли [65]. Из 26 случаев ГЦР, 19 были гипоинтенсивными, преимущественно умеренно- и низкокодифференцированными, и только 5 - высококодифференцированными. В то же время, из 7 случаев изоинтенсивного или гиперинтенсивного ГЦР, 6 были высококодифференцированными, и только 1 - умереннокодифференцированным ($p = 0,021$). Из этого можно заключить, что поглощение гадооксетовой кислоты в гепатоспецифической фазе клетками гепатоцеллюлярного рака уменьшается пропорционально увеличению клеточной дифференцировки опухоли.

Наоборот, исследование S. Kogita и соавт. (2010) показало, что из 39 случаев высококодифференцированной гепатоцеллюлярной карциномы, 22 (56%) были изоинтенсивны на T1-ВИ до контрастирования, в то время, как только 7 (18%) случаев умеренно- и низкокодифференцированной гепатоцеллюлярной карциномы оказались гипоинтенсивными [60]. После введения гадооксетовой кислоты наблюдалось снижение сигнала как от высоко-, так и от умеренно и низкокодифференцированного ГЦР в гепатобилиарной фазе по сравнению с паренхимой печени. У высококодифференцированных ГЦР, которые не были

обнаружены на нативных T1-изображениях, в гепатобилиарной фазе наблюдалось снижение сигнала в 35 случаях (90%), отсутствовало изменение сигнала в 2 случаях и опухоль, наоборот, становилась гиперинтенсивной в 2 случаях.

Этот вопрос требует проведения обширного исследования на большом количестве материала. Возможно, что схожесть в накоплении контрастного препарата объясняется тем, что нарушение транспортных ферментативных систем не зависит от степени дифференцировки клеток опухоли в целом, а зависит от сохранности или повреждения каждой из них в отдельности. Такие изменения могут наблюдаться у клеток с любым уровнем дифференцировки, что требует дополнительного исследования для подтверждения данной гипотезы.

По итогам работы достигнута поставленная цель исследования – изучены возможности текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм с применением гепатоспецифического контрастного вещества в определении степени дифференцировки ГЦР; с понижением степени дифференцировки ГЦР отмечается снижение интенсивности сигнала опухоли и паренхимы печени на картах ИКД, однако чувствительность полученной модели существенно ниже, чем с использованием текстурных показателей.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным алгоритмом предварительной обработки МРТ-изображений, выполненных с различными параметрами сканирования, для проведения текстурного анализа является приведение изображения к заданному размеру вокселя 1 мм^3 , поскольку отражает наибольший процент ($\text{ICC} \geq 0,9$) межоператорской согласованности, полученный при сегментации двумя рентгенологами, и позволяет выявить текстурные показатели-предикторы степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

2. Диагностическая модель для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака включает в себя 3 текстурных показателя, измеренных в последовательности T2-ВИ и приведенных к заданному размеру вокселя 1 мм^3 : GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity, GLSZM_ZoneSizeEntropy и MORPHOLOGICAL_Compacity, обладающая следующими характеристиками при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей: AUC – 0,7 [95% ДИ: 0,52; 0,89], чувствительность – 72,7% [95% ДИ: 39; 94], специфичность – 61,3% [95% ДИ: 42,2; 78,2].

3. Предикция степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным измерения сигнала карт измеряемого коэффициента диффузии характеризуется низкой чувствительностью и высокой специфичностью при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей (AUC 0,6 [95% ДИ: 0,38; 0,82], чувствительность 33,3% [95% ДИ: 7,5; 70,1] и специфичность 93,3% [95% ДИ: 77,9; 99,2]).

4. Статистически значимой ассоциации сигнальных характеристик опухоли в нативную, артериальную, венозную и гепатоспецифическую фазы контрастного усиления со степенью дифференцировки опухоли не выявлено. В ходе исследования не обнаружено статистически значимой зависимости между

относительным коэффициентом накопления гепатоспецифического контрастного препарата опухолью в артериальную, венозную и гепатоспецифическую фазах сканирования и степенью гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При текстурном анализе гепатоцеллюлярного рака на МРТ-изображениях, выполненных с различными параметрами сканирования, перед расчетом текстурных признаков следует задавать фиксированный размер вокселя 1 мм³.

2. Для неинвазивного предоперационного прогнозирования степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака следует вычислить текстурные показатели на изображениях последовательности T2-ВИ с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю (1мм³): GLSZM_NormalisedZoneSizeNonUniformity, GLSZM_ZoneSizeEntropy и MORPHOLOGICAL_Compacity. Для упрощения расчетов при прогнозировании степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака целесообразно использовать онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе по ссылке: <https://ixv-hcc-mri-radiomics.shinyapps.io/model/>

3. Для неинвазивного предоперационного прогнозирования степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака не следует опираться на результаты качественной оценки диффузионно-взвешенных изображений, а также использовать измерение сигнала опухоли на картах измеряемого коэффициента диффузии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AIC (Akaike's information criterion) – информационный критерий Акаике
- AUC (area Under Curve) – площадь под кривой
- BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) – Барселонская клиническая классификация гепатоцеллюлярного рака
- E (edge) – уровень фильтрации изображения для получения текстурных показателей высокого порядка
- Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) – гадобенат димеглюмина
- Gd-EOB-DTPA (gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid) – гадолиний-этоксibenзил-диэтиленetriамин пентауксусная кислота
- HBV (hepatitis B virus) – вирус гепатита В
- HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С
- ICC (intraclass correlation) – коэффициента внутриклассовой корреляции
- LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) – оператор наименьшего сжатия и выбора
- LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) – система данных, изображений и отчета по исследованию печени
- MRP3 (multidrug resistance-associated protein 3) – белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью
- OATP (organic anion transporting polypeptides) – полипептид, транспортирующий органические анионы
- P (periodic) – уровень фильтрации изображения для получения текстурных показателей высокого порядка
- R (reflect) – уровень фильтрации изображения для получения текстурных показателей высокого порядка
- ROC (receiver operation characteristic) – рабочая характеристика приёмника
- ROI (region of interest) – область интереса

T2 SPAIR (T2-weighted spectral attenuated inversion recovery) – T2-взвешенное предварительное спектральное насыщение с инверсией-восстановлением

T2 TSE (T2-weighted turbo spin echo) – T2-взвешенное турбо-спиновое эхо

TE (echo time) – время эхо

TR (repetition time) – время повторения

T1 TFE (T1-weighted turbo field echo) – T1-взвешенное турбо-поле эхо

T1-THRIVE (T1-weighted high resolution isotropic volume examination) – T1-взвешенное изотропное объемное исследование высокого разрешения

T – Тесла

АФП – альфа-фетопроtein

БО – вычисление текстурных показателей без обработки изображения

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВИ – взвешенные изображения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГСКВ – гепатоспецифическое контрастное вещество

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДИ – доверительный интервал

ИВ – изотропный воксель

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КТ – компьютерная томография

ЛГ – Лапласа-Гаусса

ЛГ e БО – вычисление текстурных показателей без предварительной обработки изображения с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации edge

ЛГ e ИВ – вычисление текстурных показателей для предварительно приведенного изображения к изотропному вокселю с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации edge

ЛГ p БО – вычисление текстурных показателей без предварительной обработки изображения с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации periodic

ЛГ r ИВ – вычисление текстурных показателей для предварительно приведенного изображения к изотропному вокселю с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации periodic

ЛГ r БО – вычисление текстурных показателей без предварительной обработки изображения с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации reflect

ЛГ r ИВ – вычисление текстурных показателей для предварительно приведенного изображения к изотропному вокселю с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации reflect

ЛРТ – локорегионарная терапия

МВИ – микроваскулярная инвазия

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

РГЦР – рецидивирующий ГЦР

РЧА – радиочастотная абляция

СНН – сверточные нейронные сети

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

ЭВМ – электронная вычислительная машина

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аксель, Е. М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика [Текст] / Е. М. Аксель // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 154-157.
2. Егоренков, В. В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной деструкции (химическая абляция, радиочастотная абляция, криодеструкция) [Текст] / В. В. Егоренков // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 202-208.
3. Ломовцева, К. Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифических контрастных средств [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Ломовцева Карина Хусаиновна. – Москва, 2018. – 140 с.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. [Текст] / под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель. – Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
5. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver [Text] / P. Nie, G. Yang, J. Guo [et al.] // Cancer Imaging. – 2020. – Vol. 20, N. 1. – P. 20.
6. A radiomics nomogram for predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness of hepatocellular carcinoma without extrahepatic metastasis or macrovascular invasion [Text] / H. Sheen, J. S. Kim, J. K. Lee [et al.] // Abdominal Radiology. – 2021. – Vol. 46, N. 6. – P. 2839-2849.
7. A radiomics nomogram for the prediction of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [Text] / Q. Liu, J. Li, F. Liu [et al.] // Cancer Imaging. – 2020. – Vol. 20, N. 1. – P. 82.
8. A Radiomics Signature-Based Nomogram to Predict the Progression-Free Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma After Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiofrequency Ablation [Text] / S. Fang, L. Lai, J. Zhu [et al.] // Frontiers Molecular Biosciences. – 2021. – Vol. 8. – P. 662366.

9. A Systematic Review of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic and Prognostic Variability [Text] / M. Rodríguez-Perálvarez, T. V. Luong, L. Andreana [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20, N. 1. – P. 325-339.
10. Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review [Text] / A. Colli, M. Fraquelli, G. Casazza [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101, N. 3. – P. 513-523.
11. Actual 10-year survivors after resection of hepatocellular carcinoma [Text] / J. Zheng, D. Kuk, M. Gönen [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 24. – P. 1358-1366.
12. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Pretreatment Contrast-enhanced CT Texture Parameters as Predictive Biomarkers of Survival in Patients Treated with Sorafenib [Text] / S. Mulé, G. Thieffn, C. Costentin [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 288, N. 2. – P. 445-455.
13. Association between relative liver enhancement on gadoxetic acid enhanced magnetic resonance images and histologic grade of hepatocellular carcinoma [Text] / Y.-J. Jin, S. G. Cho, K. Y. Lee [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, N. 30. – P. e7580.
14. Barriers to surveillance for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort [Text] / N. D. Parikh, N. Tayob, T. Al-Jarrah [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5, N. 7. – P. e2223504.
15. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update [Text] / M. Reig, A. Forner, J. Rimola [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, N. 3. – P. 681-693.
16. Can LI-RADS imaging features at gadoxetic acid-enhanced MRI predict aggressive features on pathology of single hepatocellular carcinoma? [Text] / H. Wei, H. Jiang, X. Liu [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 132. – P. 109312.
17. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and

cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? [Text] / X. Liu, F. Khalvati, K. Namdar [et al.]. // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, N. 1. – P. 244-255.

18. Cancer statistics in China, 2015 [Text] / W. Chen, R. Zheng, P. D. Baade [et al.] // *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. – 2016. – Vol. 66, N. 2. – P. 115-132.

19. Chandarana, H. Diffusion and perfusion imaging of the liver [Text] / H. Chandarana, B. Taouli // *European Journal Radiology*. - 2010. - Vol. 76, N. 3. - P. 348–358.

20. Characteristics and prognosis of patients with large well-differentiated hepatocellular carcinoma who have undergone resection [Text] / S. H. Lin, H. L. Eng, Y. W. Liu [et al.] // *American Journal of Surgery*. - 2022. - Vol. 223, N. 2. - P. 339–345.

21. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique [Text] / M. Bruegel, K. Holzapfel, J. Gaa [et al.] // *European Radiology*. – 2008. – Vol. 18, N. 3. – P. 477-485.

22. Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: 1-Month Response Determined with Apparent Diffusion Coefficient Is an Independent Predictor of Outcome [Text] / V. Vandecaveye, K. Michielsen, F. De Keyzer [et al.] // *Radiology*. – 2014. – Vol. 270, N. 3. – P. 747-757.

23. Choi, J. Y. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects [Text] / J. Y. Choi, J. M. Lee, C. B. Sirlin // *Radiology*. – 2014. – Vol. 272, N. 3. – P. 635-654.

24. Classifying brain metastases by their primary site of origin using a radiomics approach based on texture analysis: a feasibility study [Text] / R. Ortiz-Ramón, A. Larroza, S. Ruiz-España [et al.] // *European Radiology*. – 2018. – Vol. 28, N. 11. – P. 4514-4523.

25. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Machine Learning-Based Quantitative Computed Tomography Texture Analysis for Prediction of Fuhrman Nuclear Grade [Text] / C. T. Bektas, B. Kocak, A. H. Yardimci [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, N. 3. – P. 1153-1163.

26. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions [Text] / A. Ba-Ssalamah, M. Uffmann, S. Saini [et al.] // *European Radiology*. – 2009. – Vol. 19, N. 2. – P. 342-357.
27. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma [Text] / R. F. Hanna, V. Z. Miloushev, A. Tang [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2016. – Vol. 41, N. 1. – P. 71-90.
28. Comparison of Feature Selection Methods and Machine Learning Classifiers for Radiomics Analysis in Glioma Grading [Text] / S. Pun, D. Wang, V. C. Mok, L. Shi // *IEEE Access*. – 2019. – Vol. 7, N. 99. – P. 102010-102020.
29. Comparison of Visualization Rates of LI-RADS Version 2014 Major Features with IV Gadobenate Dimeglumine or Gadoxetate Disodium in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma [Text] / B. C. Allen, L. M. Ho, T. A. Jaffe [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2018. – Vol. 210, N. 6. – P. 1266-1272.
30. Computational hepatocellular carcinoma tumor grading based on cell nuclei classification [Text] / C. Atupelage, H. Nagahashi, F. Kimura [et al.] // *Journal of Medical Imaging (Bellingham)*. - 2014. - Vol. 1, N. 3. - P. 034501.
31. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease [Text] / T. Nadarevic, V. Giljaca, A. Colli [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Vol. 10, N. 10. - CD013362.
32. Computer-Aided Detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI: A review [Text] / G. Lemaître, R. Martí, J. Freixenet [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 60. – P. 8-31.
33. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging [Text] / C. J. Zech, A. Ba-Ssalamah, T. Berg [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, N. 1. – P. 370-382.
34. Contrast enhancement of liver lesions in cirrhotic patients: a single institution crossover comparative study of two MR contrast agents. Preliminary results [Text] / L. Burke, B. Vachiranubhap, P. Tannaphai, R. C. Semelka // *Radiologia Brasileira*. – 2011. – Vol. 44. – P. 147-150.

35. Contrast-enhanced CT radiomics for preoperative evaluation of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A two-center study [Text] / X. Zhang, S. Ruan, W. Xiao [et al.] // *Clinical and Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 10, N. 2. – P. e111.
36. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis [Text] / R. Golfieri, M. Renzulli, V. Lucidi [et al.] // *European Radiology*. - 2011. - Vol. 21, N. 6. - P. 1233–1242.
37. Correlations between ADC values and molecular markers of Ki-67 and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma [Text] / Z. Huang, X. Xu, X. Meng [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 84, N. 12. – P. 2464-2469.
38. Couri, T. Goals and targets for personalized therapy for HCC [Text] / T. Couri, A. Pillai // *Hepatology International*. – 2019. – Vol. 13, N. 2. – P. 125-137.
39. Critical analysis of major and ancillary features of LI-RADS v2018 in the differentiation of small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules with gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging [Text] / A. M. De Gaetano, M. Catalano, M. Pompili [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 23, N. 18. – P. 7786-7801.
40. CT and MRI Improve Detection of Hepatocellular Carcinoma, Compared with Ultrasound Alone, in Patients with Cirrhosis [Text] / N. C. Yu, V. Chaudhari, S. S. Raman [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 9, N. 2. – P. 161-167.
41. CT-Based Radiomics Nomogram: A Potential Tool for Differentiating Hepatocellular Adenoma from Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver [Text] / P. Nie, N. Wang, J. Pang [et al.] // *Academic Radiology*. – 2021. – Vol. 28, N. 6. – P. 799-807.
42. Detectability of small hypervascular hepatocellular carcinoma using hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: Comparison with CT during hepatic arteriography findings [Electronic resource] / K. Kozaka, S. Kobayashi, A. Kitao [et al.] // *ECR 2010 European Congress of Radiology – 2010 (Vienna, Austria, March 4-*

8 2010). – Vienna, 2010. - C-0049. - URL: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2010/C-0049>

43. Development and External Validation of a Radiomics Model Derived from Preoperative Gadoteric Acid-Enhanced MRI for Predicting Histopathologic Grade of Hepatocellular Carcinoma [Text] / X. Hu, C. Li, Q. Wang [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. - 2023. - Vol. 13, N. 3. - P. 413.

44. Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions [Text] / R. Hammerstingl, A. Huppertz, J. Breuer [et al.] // *European Radiology*. - 2008. - Vol. 18, N. 3. - P. 457–467.

45. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma [Text] / A. Nishie, T. Tajima, Y. Asayama [et al.] // *European Journal Radiology*. - 2011. - Vol. 80, N. 2. - P. e29-33.

46. Diagnostic Performance of Gadoteric Acid–enhanced Liver MR Imaging versus Multidetector CT in the Detection of Dysplastic Nodules and Early Hepatocellular Carcinoma [Text] / B. R. Kim, J. M. Lee, D. H. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2017. – Vol. 285, N. 1. – P. 134-146.

47. Diagnostic performance of MRI for HCC according to contrast agent type: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. W. Kim, S. H. Choi, S. Y. Kim [et al.] // *Hepatology International*. – 2020. – Vol. 14, N. 6. – P. 1009-1022.

48. Diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of correlation between apparent diffusion coefficients and histological grade [Text] / Y. Tang, H. Wang, L. Ma [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2016. – Vol. 41, N. 8. – P. 1539-1545.

49. Diffusion-Weighted Imaging of Surgically Resected Hepatocellular Carcinoma: Imaging Characteristics and Relationship Among Signal Intensity, Apparent Diffusion Coefficient, and Histopathologic Grade [Text] / K. Nasu, Y. Kuroki, T. Tsukamoto [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2009. – Vol. 193, N. 2. – P. 438-444.

50. Diffusion-Weighted Imaging Reflects Tumor Grading and Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma [Text] / A. Surov, M. Pech, J. Omari [et al.] // *Liver Cancer*. – 2021. – Vol. 10, N. 1. – P. 10-24.

51. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients [Text] / T. Ichikawa, H. Haradome, J. Hachiya [et al.] // *Abdominal Imaging*. - 1999. - Vol. 24, N. 5. - P. 456–461.

52. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice [Text] / C. Aubé, F. Oberti, J. Lonjon [et al.] // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37, N. 10. – P. 1515-1525.

53. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [Text] / European Association for The Study of The Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, N. 4. – P. 908-943.

54. Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation [Text] / K. Kamnitsas, C. Ledig, V. F. J. Newcombe [et al.] // *Medical Image Analysis*. – 2017. – Vol. 36. – P. 61-78.

55. El-Serag H. B. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States [Text] / H. B. El-Serag, A. C. Mason // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 340. – N. 10. – P. 745-750.

56. Focal Lesions in the Cirrhotic Liver: Their Pivotal Role in Gadoteric Acid-Enhanced MRI and Recognition by the Western Guidelines [Text] / R. Golfieri, G. Garzillo, S. Ascanio, M. Renzulli // *Digestive Diseases*. – 2014. – Vol. 32, N. 6. – P. 696-704.

57. Focal Liver Lesion Detection and Characterization with Diffusion-weighted MR Imaging: Comparison with Standard Breath-hold T2-weighted [Text] / T. Parikh, S. J. Drew, V. S. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246, N. 3. – P. 812-822.

58. Forner, A. Hepatocellular carcinoma [Text] / A. Forner, M. Reig, J. Bruix // *Lancet*. - 2018. - Vol. 391, N. 10127. - P. 1301–1314.

59. Functional Magnetic Resonance Imaging Response of Targeted Tumor Burden and Its Impact on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma [Text] / C. P. Corona-Villalobos, V. G. Halappa, S. Bonekamp [et al.] // *Investigative Radiology*. – 2015. – Vol. 50, N. 4. – P. 283-289.
60. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow [Text] / S. Kogita, Y. Imai, M. Okada [et al.] // *European Radiology*. - 2010. - Vol. 20, N. 10. - P. 2405–2413.
61. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma [Text] / T. Yamashita, A. Kitao, O. Matsui [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, N. 5. – P. 1674-1685.
62. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: evaluation of hepatic enhancement effects in normal and cirrhotic livers [Text] / T. Tamada, K. Ito, A. Higaki [et al.] // *European Journal Radiology*. - 2011. - Vol. 80, N. 3. - P. e311-316.
63. Gillies, R. J. Radiomics: Images are More than Pictures, they are Data [Text] / R. J. Gillies, P. E. Kinahan, H. Hricak // *Radiology*. - 2016. - Vol. 278, N. 2. - P. 563–577.
64. Hepatobiliary MRI as novel selection criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma [Text] / A. Y. Kim, D. H. Sinn, W. K. Jeong [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, N. 6. – P. 1144-1152.
65. Hepatobiliary-phase signal intensity of hepatic nodules in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI does not correlate with histological findings in cirrhotic patients [Electronic resource] / J. Martin, J. Puig, D. Gil [et al.] // *ECR 2010 European Congress of Radiology – 2010 (Vienna, Austria, March 4-8 2010)*. – Vienna, 2010. – B-387. - URL: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2010/B-387>
66. Hepatobiliary-specific MR Contrast Agents: Role in Imaging the Liver and Biliary Tree [Text] / M. K. Seale, O. A. Catalano, S. Saini [et al.] // *RadioGraphics*. – 2009. – Vol. 29, N. 6. – P. 1725-1748.

67. Hepatocellular carcinoma surveillance: an evidence-based approach [Text] / P. S. Harris, R. M. Hansen, M. E. Gray [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 25. – N. 13. – P. 1550.
68. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Y. J. Lee, J. M. Lee, J. S. Lee [et al.] // Radiology. – 2015. – Vol. 275, N. 1. – P. 97-109.
69. Hepatocellular Carcinoma: Hepatocyte-selective Enhancement at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging—Correlation with Expression of Sinusoidal and Canalicular Transporters and Bile Accumulation [Text] / T. Tsuboyama, H. Onishi, T. Kim [et al.] // Radiology. – 2010. – Vol. 255, N. 3. – P. 824-833.
70. Hepatocellular Carcinoma: Imaging Patterns on Gadoteric Acid-enhanced MR Images and Their Value as an Imaging Biomarker [Text] / J. W. Choi, J. M. Lee, S. J. Kim [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 267, N. 3. – P. 776-786.
71. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment [Text] / T. Clark, S. Maximin, J. Meier [et al.] // Current Problems in Diagnostic Radiology. - 2015. - Vol. 44, N. 6. - P. 479–486.
72. Hepatocellular Carcinoma: Signal Intensity at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging-Correlation with Molecular Transporters and Histopathologic Features [Text] / A. Kitao, Y. Zen, O. Matsui [et al.] // Radiology. – 2010. – Vol. 256, N. 3. – P. 817-826.
73. Hepatocellular Carcinoma: Texture Analysis of Preoperative Computed Tomography Images Can Provide Markers of Tumor Grade and Disease-Free Survival [Text] / J. Oh, J. M. Lee, J. Park [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 20, N. 4. – P. 569.
74. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes in organotropic metastasis, recurrence and early diagnosis application [Text] / Y. Ge, W. Mu, Q. Ba [et al.] // Cancer Letters. – 2020. – Vol. 477. – P. 41-48.
75. Histological differentiation grade and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma predicted by dynamic contrast-enhanced MRI [Text] / C. D. M.

Witjes, F. E. J. A. Willemsen, J. Verheij [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 36, N. 3. – P. 641-647.

76. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature [Text] / S. N. Martins-Filho, C. Paiva, R. S. Azevedo, V. A. F. Alves // *Frontiers in Medicine*. – 2017. – Vol. 4. – P. 193.

77. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification [Text] / J. Calderaro, G. Couchy, S. Imbeaud [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67, N. 4. – P. 727-738.

78. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent GD-EOB-DTPA [Text] / G. Jung, J. Breuer, L. W. Poll [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2006. – Vol. 47, N. 1. – P. 15-23.

79. Imaging Features of Gadoteric Acid-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging for Identifying Cytokeratin 19-positive Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Observational Study [Text] / S.-Y. Choi, S. H. Kim, C. K. Park [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 286, N. 3. – P. 897-908.

80. Imaging of hepatocellular carcinoma and image guided therapies-how we do [Text] it / J. Willatt, J. A. Ruma, S. F. Azar [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 1-10.

81. In hepatocellular carcinomas, any proportion of poorly differentiated components is associated with poor prognosis after hepatectomy [Text] / K. Sasaki, M. Matsuda, Y. Ohkura [et al.] // *World Journal Surgery*. - 2014. - Vol. 38, N. 5. - P. 1147–1153.

82. Integrated multiomic analysis reveals comprehensive tumour heterogeneity and novel immunophenotypic classification in hepatocellular carcinomas [Text] / Q. Zhang, Y. Lou, J. Yang [et al.] // *Gut*. - 2019. - Vol. 68, N. 11. - P. 2019–2031.

83. Introduction to Radiomics [Text] / M. E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2020. - Vol. 61, N. 4. - P. 488–495.

84. Kim, K. M. Nonsurgical multidisciplinary approach for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection [Text] / K. M. Kim // *Hepatic Oncology*. – 2015. – Vol. 2, N. 1. – P. 29-38.

85. Kondo, F. Morphometric analysis of hepatocellular carcinoma [Text] / F. Kondo, K. Wada, Y. Kondo // *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*. – 1988. – Vol. 413, N. 5. – P. 425-430.
86. Kudo, M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology [Text] / M. Kudo // *Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 44, Suppl. – P. 112-118.
87. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity [Text] / C. Nioche, F. Orhac, S. Boughdad [et al.] // *Cancer Research*. – 2018. – Vol. 78, N. 16. – P. 4786–4789.
88. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions [Text] / D. G. Mitchell, J. Bruix, M. Sherman, C. B. Sirlin // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61. – N. 3. – P. 1056-1065.
89. LI-RADS category 5 hepatocellular carcinoma: preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for early recurrence risk stratification after curative resection [Text] / H. Wei, H. Jiang, T. Zheng [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, N. 4. – P. 2289-2302.
90. Liver Imaging Reporting and Data System Category on Magnetic Resonance Imaging Predicts Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation Within the Milan Criteri: A Multicenter Study [Text] / S. Lee, K. W. Kim, W. K. Jeong [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 28, N. 11. – P. 6782-6789.
91. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers [Text] / C. Parmar, P. Grossmann, J. Bussink [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – N. 1. – P. 13087.
92. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease [Text] / T. Nadarevic, A. Colli, V. Giljaca [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – Vol. 5. – N. 5. – CD014798.
93. Magnetic resonance imaging with gadoxetic acid for local tumour progression after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma

[Text] / T. W. Kang, H. Rhim, J. Lee [et al.] // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 26, N. 10. – P. 3437-3446.

94. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images [Text] / W. Zhou, L. Zhang, K. Wang [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 45, N. 5. – P. 1476-1484.

95. McGlynn, K. A. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [Text] / K. A. McGlynn, J. L. Petrick, H. B. El-Serag // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73, Suppl. 1. – P. 4-13.

96. Microvascular Invasion Is a Better Predictor of Tumor Recurrence and Overall Survival Following Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma Compared to the Milan Criteria [Text] / K.-C. Lim, P. K.-H. Chow, J. C. Allen [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 254, N. 1. – P. 108-113.

97. Molecular and histological correlations in liver cancer [Text] / J. Calderaro, M. Ziol, V. Paradis [et al.] // *Journal of Hepatology*. - 2019. - Vol. 71, N. 3. - P. 616–630.

98. MR imaging in hepatocellular carcinoma: correlations between MRI features and molecular marker VEGF [Text] / Z. Huang, X. Meng, J. Xiu [et al.] // *Medical Oncology*. – 2014. – Vol. 31, N. 12. – P. 313.

99. MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Challenges and Controversies [Text] / J. M. Willatt, H. K. Hussain, S. Adusumilli, J. A. Marrero // *Radiology*. – 2008. – Vol. 247, N. 2. – P. 311-330.

100. MRI features of hepatocellular carcinoma expressing progenitor cell markers [Text] / H. T. Jeong, M. J. Kim, Y. E. Kim [et al.] // *Liver International*. – 2012. – Vol. 32, N. 3. – P. 430-440.

101. MRI-Based Radiomics: Associations with the Recurrence-Free Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Conventional Transcatheter Arterial Chemoembolization [Text] / W. Song, X. Yu, D. Guo [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*. – 2020. – Vol. 52, N. 2. – P. 461-473.

102. MRI-Based Radiomics: Nomograms predicting the short-term response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma patients

with diameter less than 5 cm [Text] / Y. Kuang, R. Li, P. Jia [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2021. – Vol. 46, N. 8. – P. 3772-3789.

103. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm [Text] / H. H. Chong, L. Yang, R. F. Sheng [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, N. 7. – P. 4824-4838.

104. Niu, X. K. Development of a computed tomography-based radiomics nomogram for prediction of transarterial chemoembolization refractoriness in hepatocellular carcinoma [Text] / X. K. Niu, X. F. He // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, N. 2. – P. 189-207.

105. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? [Text] / I. Joo, J. M. Lee, D. H. Lee [et al.] // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25, N. 10. – P. 2859-2868.

106. Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a pilot study [Text] / S. Bakr, S. Echegaray, R. Shah [et al.] // *Journal of Medical Imaging*. – 2017. – Vol. 4, N. 4. – P. 041303.

107. Outcomes of Patients with Poorly Differentiated Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation [Text] / M. Krasnodębski, M. Grąt, Ł. Masiór [et al.] // *Transplantation Proceedings*. - 2016. - Vol. 48, N. 5. - P. 1713–1716.

108. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA on the hepatobiliary phase in the evaluation of hepatic metastasis from breast cancer: is the “target sign” a common finding? [Text] / S. Ha, C.H. Lee, B.H. Kim [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. - 2012. - Vol. 30, N. 8. - P. 1083–1090.

109. Pathologic, Molecular, and Prognostic Radiologic Features of Hepatocellular Carcinoma [Text] / K. J. Fowler, A. Burgoyne, T. J. Fraum [et al.] // *RadioGraphics*. – 2021. – Vol. 41, N. 6. – P. 1611-1631.

110. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients [Text] / D. M. Koh, E. Scurr, D. Collins [et al.] // *AJR American Journal Roentgenology*. - 2007. - Vol. 188, N. 4. - P. 1001–1008.

111. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature [Text] / M. Wu, H. Tan, F. Gao [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, N. 6. – P. 2802-2811.

112. Prediction of response after chemoradiation for esophageal cancer using a combination of dosimetry and CT radiomics [Text] / X. Jin, X. Zheng, D. Chen [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, N. 11. – P. 6080-6088.

113. Prediction of the histopathological grade of hepatocellular carcinoma using qualitative diffusion-weighted, dynamic, and hepatobiliary phase MRI [Text] / C. An, M. S. Park, H. M. Jeon [et al.] // *European Radiology*. – 2012. – Vol. 22, N. 8. – P. 1701-1708.

114. Prediction of tumor response via a pretreatment MRI radiomics-based nomogram in HCC treated with TACE [Text] / C. Kong, Z. Zhao, W. Chen [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, N. 10. – P. 7500-7511.

115. Preoperative Assessment of Hepatocellular Carcinoma Tumor Grade Using Needle Biopsy: Implications for Transplant Eligibility [Text] / T. M. Pawlik, A. L. Gleisner, R. A. Anders [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 245, N. 3. – P. 435-442.

116. Preoperative CECT-based Radiomic Signature for Predicting the Response of Transarterial Chemoembolization (TACE) Therapy in Hepatocellular Carcinoma [Text] / H. Bai, S. Meng, C. Xiong [et al.] // *CardioVascular and Interventional Radiology*. – 2022. – Vol. 45, N. 10. – P. 1524-1533.

117. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning–based radiomics [Text] / B. Mao, L. Zhang, P. Ning [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, N. 12. – P. 6924-6932.

118. Preoperative prediction of the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging [Text] / Y. J. Suh, M. J. Kim, J. Y. Choi [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2012. – Vol. 18, N. 10. – P. 1171-1178.

119. Preoperative radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced CT [Text] / X. Ma, J. Wei, D. Gu [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, N. 7. – P. 3595-3605.

120. Prevalence of simple liver cysts and hemangiomas in cirrhotic and non-cirrhotic patients submitted to magnetic resonance imaging [Text] / B. V. T. Galvão, L. R. Torres, P. P. Cardia [et al.] // *Radiologia Brasileira*. – 2013. – Vol. 46, N. 4. – P. 203-208.

121. Prognostic implications of CT/MRI LI-RADS in hepatocellular carcinoma: State of the art and future directions [Text] / H. Wei, T. Yang, J. Chen [et al.] // *Liver International*. – 2022. – Vol. 42, N. 10. – P. 2131-2144.

122. Prognostic role of multiparameter MRI and radiomics in progression of advanced unresectable hepatocellular carcinoma following combined transcatheter arterial chemoembolization and lenvatinib therapy [Text] / J. Luo, Z. Huang, M. Wang [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 22, N. 1. – P. 108.

123. Prognostic significance of the worst grade in hepatocellular carcinoma with heterogeneous histologic grades of differentiation [Text] / D. H. Han, G. H. Choi, K. S. Kim [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 28, N. 8. – P. 1384-1390.

124. Qualitative and Quantitative Evaluation of Hepatocellular Carcinoma and Cirrhotic Liver Enhancement Using Gd-EOB-DTPA [Text] / B. B. Frericks, C. Loddenkemper, A. Huppertz [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2009. – Vol. 193, N. 4. – P. 1053-1060.

125. Quantitative image variables reflect the intratumoral pathologic heterogeneity of lung adenocarcinoma [Text] / E. R. Choi, H. Y. Lee, J. Y. Jeong [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, N. 41. – P. 67302-67313.

126. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma [Text] / X. Xu, H. L. Zhang, Q. P. Liu [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, N. 6. – P. 1133-1144.

127. Radiomics Analysis Based on Contrast-Enhanced MRI for Prediction of Therapeutic Response to Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma

[Text] / Y. Zhao, N. Wang, J. Wu [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 582788.

128. Radiomics Signature: A Potential Biomarker for the Prediction of Disease-Free Survival in Early-Stage (I or II) Non—Small Cell Lung Cancer [Text] / Y. Huang, Z. Liu, L. He [et al.] // *Radiology*. – 2016. – Vol. 281, N. 3. – P. 947-957.

129. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis [Text] / P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 48, N. 4. – P. 441-446.

130. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images [Text] / J. Wu, A. Liu, J. Cui [et al.] // *BMC Medical Imaging*. – 2019. – Vol. 19, N. 1. – P. 23.

131. Relationship Between Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Histological Tumor Grading of Hepatocellular Carcinoma [Text] / M. Nakanishi, M. Chuma, S. Hige [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19, N. 4. – P. 1302-1309.

132. Sapisochin, G. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches [Text] / G. Sapisochin, J. Bruix // *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. – 2017. – Vol. 14. – N. 4. – P. 203-217.

133. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience [Text] / L. Mannelli, S. Kim, C. H. Hajdu [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 82, N. 4. – P. 577-582.

134. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Refractoriness to chemoembolization [Text] / H. Y. Kim, J. W. Park, J. Joo [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 27, N. 6. – P. 1051-1056.

135. Shibuya, K. Regression analysis of trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Japan, 1972-2001 [Text] / K. Shibuya, E. Yano // *International Journal of Epidemiology*. - 2005. - Vol. 34, N. 2. - P. 397–402.

136. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2019 [Text] / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. – 2019. – Vol. 69, N. 1. – P. 7-34.
137. Small (≤ 1 -cm) Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance and Imaging Features at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging [Text] / M. H. Yu, J. H. Kim, J.-H. Yoon [et al.] // *Radiology*. – 2014. – Vol. 271, N. 3. – P. 748-760.
138. Small Hepatocellular Carcinomas: Improved Sensitivity by Combining Gadoteric Acid-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging Patterns [Text] / M. J. Park, Y. K. Kim, M. W. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2012. – Vol. 264, N. 3. – P. 761-770.
139. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [Text] / E. Harding-Theobald, J. Louissaint, B. Maraj [et al.] // *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. – 2021. – Vol. 54, N. 7. – P. 890-901.
140. Texture analysis of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: prognosis and patients' selection of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib [Text] / S. Fu, S. Chen, C. Liang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N. 23. – P. 37855-37865.
141. Texture analysis on gadoteric acid enhanced-MRI for predicting Ki-67 status in hepatocellular carcinoma: A prospective study [Text] / Z. Ye, H. Jiang, J. Chen [et al.] // *Chinese Journal of Cancer Research*. – 2019. – Vol. 31, N. 5. – P. 806-817.
142. The diagnostic performance of gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies [Text] / J. Li, J. Wang, L. Lei [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, N. 12. – P. 6519-6528.
143. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients [Text] / A. Sangiovanni, G. M. Prati, P. Fasani [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, N. 6. – P. 1303-1310.
144. The role of gadoteric acid-enhanced MRI features for predicting microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma [Text] / H. Yang, P. Han, M. Huang [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2022. – Vol. 47, N. 3. – P. 948-956.

145. The role of lesion hypointensity on gadobenate dimeglumine–enhanced hepatobiliary phase MRI as an additional major imaging feature for HCC classification using LI-RADS v2018 criteria [Text] / Y. Zhang, W. Tang, S. Xie [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, N. 10. – P. 7715-7724.

146. The Role of Preoperative Dynamic Contrast-enhanced 3.0-T MR Imaging in Predicting Early Recurrence in Patients with Early-Stage Hepatocellular Carcinomas After Curative Resection [Text] / L. Zhang, S. Kuang, J. Chen [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1336.

147. The Significance of Classifying Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma [Text] / S. Sumie, O. Nakashima, K. Okuda [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21, N. 3. – P. 1002-1009.

148. The value of gadobenate dimeglumine-enhanced delayed phase MR imaging for characterization of hepatocellular nodules in the cirrhotic liver [Text] / J. I. Kim, J. M. Lee, J. Y. Choi [et al.] // *Investigative Radiology*. - 2008. - Vol. 43, N. 3. - P. 202–210.

149. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study [Text] / A. Santoro, L. Rimassa, I. Borbath [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2013. – Vol. 14, N. 1. – P. 55-63.

150. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium [Text] / D. López-Terrada, R. Alaggio, M. T. De Dávila [et al.] // *Modern Pathology*. – 2014. – Vol. 27, N. 3. – P. 472-491.

151. Transient Severe Respiratory Motion Artifacts After Application of Gadoxetate Disodium: What We Currently Know [Text] / L. Well, J. Weinrich, G. Adam, P. Bannas // *RöFo*. – 2018. – Vol. 190, N. 1. – P. 20-30.

152. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging [Text] / E. Sala, E. Mema, Y. Himoto [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2017. – Vol. 72, N. 1. – P. 3-10.

153. Volumetric quantitative histogram analysis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate HCC from other primary liver cancers [Text]

/ S. Lewis, S. Peti, S. J. Hectors [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2019. – Vol. 44, N. 3. – P. 912-922.

154. Yip, S. S. Applications and limitations of radiomics [Text] / S. S. Yip, H. J. Aerts // *Physics in Medicine and Biology*. - 2016. - Vol. 61, N. 13. - P. R150-166.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей T1 серий и степени дифференцировки опухоли

Текстурный показатель	Стандартизованное ОШ [95% ДИ]	p	Дискриминация (AUC [95% ДИ])	
			Низкодифференцированный к умеренно-/высокодифференцированному	Низко-/умереннодифференцированный к высокодифференцированному
БО				
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio(IBSI:2PR5)	0,53 [0,27; 0,97]	0,046	0,47 [0,27; 0,66]	0,72 [0,52; 0,91]
INTENSITY-BASED_SkewnessIBSI:KE2A	2,45 [1,28; 5,23]	0,011	0,81 [0,66; 0,96]	0,73 [0,57; 0,89]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88K1	2,45 [1,28; 5,23]	0,012	0,81 [0,66; 0,96]	0,73 [0,57; 0,89]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentileIBSI:No	0,45 [0,23; 0,84]	0,017	0,67 [0,5; 0,84]	0,68 [0,47; 0,9]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	2,75 [1,32; 7,53]	0,020	0,75 [0,58; 0,91]	0,79 [0,64; 0,93]
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:GD3A)	0,56 [0,3; 0,98]	0,050	0,65 [0,48; 0,83]	0,65 [0,45; 0,85]
GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis(IBSI:HW1V)	0,53 [0,29; 0,94]	0,034	0,65 [0,48; 0,82]	0,67 [0,46; 0,88]
ИБ				
INTENSITY-BASED_SkewnessIBSI:KE2A	2,73 [1,4; 5,97]	0,006	0,81 [0,66; 0,95]	0,78 [0,64; 0,93]
LOCAL_INTENSITY_BASED_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]

Продолжение Таблицы А.1

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMeanIBSI:X6K6	0,54 [0,29; 0,96]	0,041	0,63 [0,45; 0,81]	0,71 [0,52; 0,89]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88K1	2,75 [1,42; 6,03]	0,006	0,81 [0,66; 0,95]	0,78 [0,64; 0,93]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	0,5 [0,27; 0,9]	0,024	0,67 [0,49; 0,84]	0,73 [0,55; 0,91]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	0,5 [0,27; 0,9]	0,024	0,67 [0,49; 0,84]	0,73 [0,55; 0,91]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentileIBSI:No	0,47 [0,24; 0,86]	0,017	0,64 [0,46; 0,82]	0,72 [0,52; 0,92]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	0,36 [0,18; 0,67]	0,002	0,71 [0,56; 0,87]	0,8 [0,62; 0,98]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquareIBSI:No	0,5 [0,24; 0,96]	0,045	0,54 [0,35; 0,73]	0,72 [0,53; 0,91]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E6O	0,48 [0,25; 0,84]	0,013	0,68 [0,51; 0,86]	0,76 [0,59; 0,92]
INTENSITY-HISTOGRAM_MinimumHistogramGradientGreyLevelIBSI:RHQZ	0,46 [0,23; 0,84]	0,015	0,65 [0,45; 0,84]	0,73 [0,55; 0,92]
LOCAL_INTENSITY_HISTOGRAM_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLCM_JointAverage(IBSI:60VM)	0,54 [0,29; 0,95]	0,039	0,64 [0,46; 0,82]	0,71 [0,53; 0,9]
GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	0,54 [0,29; 0,95]	0,039	0,64 [0,46; 0,82]	0,71 [0,53; 0,9]
GLCM_Autocorrelation(IBSI:QWB0)	0,54 [0,29; 0,94]	0,036	0,63 [0,45; 0,81]	0,72 [0,52; 0,91]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	3,82 [1,7; 10,96]	0,004	0,77 [0,61; 0,92]	0,83 [0,7; 0,96]
GLRLM_HighGreyLevelRunEmphasis(IBSI:G3QZ)	0,55 [0,3; 0,96]	0,041	0,62 [0,44; 0,8]	0,71 [0,51; 0,9]

Продолжение Таблицы А.1

GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:GD3A)	0,53 [0,29; 0,95]	0,036	0,61 [0,43; 0,79]	0,71 [0,51; 0,91]
ЛГ r БО				
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio(IBSI:2PR5)	0,53 [0,27; 0,97]	0,046	0,47 [0,27; 0,66]	0,72 [0,52; 0,91]
INTENSITY-BASED_SkewnessIBSI:KE2A	0,45 [0,2; 0,86]	0,029	0,82 [0,68; 0,96]	0,72 [0,56; 0,88]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88K1	0,45 [0,2; 0,86]	0,028	0,82 [0,68; 0,96]	0,72 [0,56; 0,88]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	1,81 [1,04; 3,3]	0,041	0,72 [0,55; 0,89]	0,59 [0,39; 0,79]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI:No	2,2 [1,2; 4,35]	0,015	0,7 [0,54; 0,87]	0,63 [0,41; 0,85]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	1,81 [1,04; 3,3]	0,041	0,72 [0,55; 0,89]	0,59 [0,39; 0,79]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	2,43 [1,34; 4,76]	0,005	0,77 [0,63; 0,92]	0,65 [0,43; 0,86]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E6O	2,53 [1,36; 5,11]	0,005	0,75 [0,57; 0,93]	0,68 [0,48; 0,89]
INTENSITY-HISTOGRAM_MinimumHistogramGradientGreyLevelIBSI:RHQZ	2,67 [1,43; 5,5]	0,004	0,79 [0,63; 0,94]	0,69 [0,52; 0,86]
GLCM_JointAverage(IBSI:60VM)	1,79 [1,02; 3,26]	0,048	0,69 [0,52; 0,87]	0,56 [0,35; 0,78]
GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	1,79 [1,02; 3,26]	0,048	0,69 [0,52; 0,87]	0,56 [0,35; 0,78]
GLCM_InverseVariance(IBSI:E8JP)	2,1 [1,17; 3,99]	0,017	0,66 [0,48; 0,84]	0,8 [0,64; 0,95]

Продолжение Таблицы А.1

GLCM_Autocorrelation(IBM:QWB0)	1,79 [1,02; 3,31]	0,049	0,69 [0,52; 0,87]	0,57 [0,36; 0,78]
GLCM_ClusterShade(IBM:7NFM)	0,24 [0,06; 0,62]	0,018	0,77 [0,61; 0,93]	0,78 [0,63; 0,94]
ЛГ р БО				
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio(IBM:2PR5)	0,53 [0,27; 0,97]	0,046	0,47 [0,27; 0,66]	0,72 [0,52; 0,91]
INTENSITY-BASED_SkewnessIBM:KE2A	0,44 [0,2; 0,85]	0,025	0,82 [0,67; 0,96]	0,73 [0,58; 0,89]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBM:88K1	0,44 [0,2; 0,84]	0,025	0,82 [0,67; 0,96]	0,73 [0,58; 0,89]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBM:No	2,12 [1,16; 4,16]	0,018	0,69 [0,53; 0,86]	0,61 [0,38; 0,84]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBM:AMMC	2,33 [1,3; 4,5]	0,007	0,76 [0,61; 0,91]	0,64 [0,42; 0,86]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBM:8E6O	2,45 [1,33; 4,91]	0,006	0,74 [0,56; 0,92]	0,67 [0,46; 0,87]
INTENSITY-HISTOGRAM_MinimumHistogramGradientGreyLevelIBM:RHQZ	2,46 [1,34; 4,93]	0,006	0,78 [0,63; 0,94]	0,67 [0,5; 0,85]
GLCM_InverseVariance(IBM:E8JP)	2,13 [1,18; 4,06]	0,015	0,65 [0,47; 0,84]	0,81 [0,66; 0,96]
GLCM_ClusterShade(IBM:7NFM)	0,24 [0,06; 0,62]	0,017	0,76 [0,6; 0,92]	0,79 [0,64; 0,94]
ЛГ е БО				
MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio(IBM:2PR5)	0,53 [0,27; 0,97]	0,046	0,47 [0,27; 0,66]	0,72 [0,52; 0,91]
INTENSITY-BASED_SkewnessIBM:KE2A	0,3 [0,13; 0,62]	0,003	0,81 [0,66; 0,96]	0,75 [0,6; 0,91]

Продолжение Таблицы А.1

INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88 K1	0,3 [0,13; 0,62]	0,003	0,81 [0,66; 0,96]	0,75 [0,6; 0,91]
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIF Q	1,81 [1,04; 3,28]	0,041	0,69 [0,51; 0,87]	0,61 [0,42; 0,81]
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI :No	2,13 [1,17; 4,15]	0,017	0,68 [0,51; 0,85]	0,65 [0,43; 0,86]
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI :No	1,81 [1,04; 3,28]	0,041	0,69 [0,51; 0,87]	0,61 [0,42; 0,81]
INTENSITY- HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	2,42 [1,34; 4,71]	0,005	0,75 [0,59; 0,91]	0,66 [0,45; 0,88]
INTENSITY- HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E6O	2,48 [1,35; 4,97]	0,006	0,73 [0,55; 0,91]	0,7 [0,5; 0,89]
INTENSITY- HISTOGRAM_MinimumHistogramGradientGreyLevelIBSI:RHQZ	2,64 [1,41; 5,46]	0,004	0,78 [0,62; 0,94]	0,7 [0,53; 0,87]
GLCM_JointAverage(IBSI :60VM)	1,78 [1,02; 3,25]	0,048	0,67 [0,49; 0,85]	0,59 [0,38; 0,8]
GLCM_SumAverage(IBSI :ZGXS)	1,78 [1,02; 3,25]	0,048	0,67 [0,49; 0,85]	0,59 [0,38; 0,8]
GLCM_InverseVariance(IBSI:E8JP)	2,09 [1,16; 3,96]	0,017	0,65 [0,47; 0,84]	0,79 [0,64; 0,95]
GLCM_Autocorrelation(IBSI:QWB0)	1,8 [1,02; 3,31]	0,047	0,67 [0,49; 0,85]	0,6 [0,39; 0,8]
GLCM_ClusterShade(IBSI :7NFM)	0,23 [0,06; 0,62]	0,017	0,76 [0,6; 0,92]	0,8 [0,65; 0,94]
ЛГ r ИВ				
INTENSITY- BASED_MedianIBSI:Y12 H	3,33 [1,14; 12,06]	0,040	0,66 [0,47; 0,85]	0,68 [0,5; 0,86]

Продолжение Таблицы А.1

INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	3,33 [1,14; 12,06]	0,040	0,66 [0,47; 0,85]	0,68 [0,5; 0,86]
LOCAL_INTENSITY_BASED_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquareIBSI:No	0,47 [0,21; 0,91]	0,042	0,45 [0,25; 0,65]	0,74 [0,56; 0,93]
LOCAL_INTENSITY_HISTOGRAM_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis(IBSI:5RAI)	0,5 [0,23; 0,95]	0,049	0,52 [0,34; 0,71]	0,64 [0,39; 0,89]
ЛГ р ИВ				
INTENSITY-BASED_MedianIBSI:Y12H	4,14 [1,16; 19,12]	0,041	0,69 [0,52; 0,86]	0,58 [0,35; 0,82]
INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	4,14 [1,16; 19,12]	0,041	0,69 [0,52; 0,86]	0,58 [0,35; 0,82]
LOCAL_INTENSITY_BASED_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquareIBSI:No	0,46 [0,2; 0,88]	0,033	0,44 [0,24; 0,64]	0,74 [0,55; 0,92]
LOCAL_INTENSITY_HISTOGRAM_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,42 [0,16; 0,9]	0,040	0,51 [0,32; 0,69]	0,61 [0,35; 0,87]
GLRLM_ShortRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:HTZT)	0,41 [0,16; 0,89]	0,037	0,48 [0,3; 0,67]	0,62 [0,36; 0,87]
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,42 [0,16; 0,84]	0,030	0,52 [0,33; 0,7]	0,65 [0,42; 0,88]

Продолжение Таблицы А.1

GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis(IBSI:5RAI)	0,41 [0,16; 0,8]	0,022	0,52 [0,33; 0,7]	0,65 [0,4; 0,89]
ЛГ е ИВ				
INTENSITY-BASED_MedianIBSI:Y12H	3,51 [1,19; 12,93]	0,034	0,67 [0,48; 0,86]	0,72 [0,55; 0,89]
INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	3,51 [1,19; 12,93]	0,034	0,67 [0,48; 0,86]	0,72 [0,55; 0,89]
LOCAL_INTENSITY_BASED_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquareIBSI:No	0,48 [0,21; 0,92]	0,043	0,45 [0,25; 0,65]	0,74 [0,55; 0,92]
LOCAL_INTENSITY_HISTOGRAM_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,96]	0,043	0,58 [0,52; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis(IBSI:5RAI)	0,52 [0,25; 0,97]	0,048	0,52 [0,34; 0,71]	0,66 [0,44; 0,88]

Таблица А.2 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей T2 серий и степени дифференцировки опухоли

Текстурный показатель	Стандартизованное ОШ [95% ДИ]	p	Дискриминация (AUC [95% ДИ])	
			Низкодифференцированный к умеренно-/высокодифференцированному	Низко-/умереннодифференцированный к высокодифференцированному
БО				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	2,1 [1,14; 4,07]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,47 [0,24; 0,89]	0,025	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,1 [1,14; 4,09]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,1 [1,14; 4,09]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,43 [0,19; 0,86]	0,025	0,6 [0,41; 0,78]	0,68 [0,44; 0,93]
ИБ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	2,52 [1,31; 5,38]	0,009	0,71 [0,53; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,4 [0,19; 0,77]	0,009	0,71 [0,53; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,4 [0,19; 0,78]	0,010	0,71 [0,53; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,52 [1,31; 5,34]	0,009	0,71 [0,53; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,4 [0,19; 0,77]	0,009	0,71 [0,53; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]

Продолжение Таблицы А.2

MORPHOLOGICAL_Asp hericity(IBSI:25C7)	2,52 [1,31; 5,34]	0,009	0,71 [0,53; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
LOCAL_INTENSITY_BA SED_IntensityPeakDiscret izedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,95]	0,040	0,58 [0,51; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
LOCAL_INTENSITY_HI STOGRAM_IntensityPeak DiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,95]	0,040	0,58 [0,51; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLSZM_SmallZoneEmph asis(IBSI:5QRC)	0,49 [0,25; 0,91]	0,027	0,63 [0,45; 0,8]	0,69 [0,49; 0,89]
GLSZM_NormalisedZone SizeNonUniformity(IBSI: VB3A)	0,46 [0,23; 0,88]	0,022	0,62 [0,45; 0,8]	0,69 [0,49; 0,89]
GLSZM_ZoneSizeEntropy (IBSI:GU8N)	2,26 [1,19; 4,58]	0,017	0,64 [0,46; 0,83]	0,72 [0,54; 0,89]
ЛГ r БО				
MORPHOLOGICAL_Co mpacity(IBSI:No)	2,1 [1,14; 4,07]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Co mpactness1(IBSI:SKGS)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Co mpactness2(IBSI:BQWJ)	0,47 [0,24; 0,89]	0,025	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Sph ericalDisproportion(IBSI: KRCK)	2,1 [1,14; 4,09]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Sph ericity(IBSI:QCFX)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Asp hericity(IBSI:25C7)	2,1 [1,14; 4,09]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
ЛГ p БО				
MORPHOLOGICAL_Co mpacity(IBSI:No)	2,1 [1,14; 4,07]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]

Продолжение Таблицы А.2

MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,47 [0,24; 0,89]	0,025	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,1 [1,14; 4,09]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,1 [1,14; 4,09]	0,021	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,41 [0,17; 0,83]	0,022	0,6 [0,41; 0,78]	0,7 [0,46; 0,93]
ЛГ е БО				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	2,1 [1,15; 4,08]	0,020	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,47 [0,23; 0,88]	0,024	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,11 [1,15; 4,11]	0,020	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,47 [0,24; 0,88]	0,022	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,11 [1,15; 4,11]	0,020	0,7 [0,51; 0,88]	0,71 [0,53; 0,9]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,42 [0,18; 0,84]	0,023	0,59 [0,41; 0,77]	0,7 [0,48; 0,93]
ЛГ r ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	2,49 [1,32; 5,19]	0,008	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,4 [0,19; 0,76]	0,007	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]

Продолжение Таблицы А.2

MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,39 [0,19; 0,76]	0,007	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,49 [1,32; 5,17]	0,008	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,4 [0,19; 0,76]	0,007	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,49 [1,32; 5,17]	0,008	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
LOCAL_INTENSITY_BASED_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,95]	0,040	0,58 [0,51; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
LOCAL_INTENSITY_HISTOGRAM_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,95]	0,040	0,58 [0,51; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	0,38 [0,14; 0,83]	0,027	0,62 [0,41; 0,83]	0,61 [0,39; 0,84]
GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,42 [0,19; 0,83]	0,018	0,51 [0,33; 0,7]	0,63 [0,38; 0,88]
GLRLM_ShortRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:HTZT)	0,43 [0,2; 0,85]	0,021	0,5 [0,32; 0,69]	0,64 [0,4; 0,88]
GLRLM_LongRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:IVPO)	0,36 [0,15; 0,73]	0,010	0,65 [0,45; 0,85]	0,64 [0,39; 0,89]
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,44 [0,2; 0,87]	0,025	0,51 [0,32; 0,7]	0,68 [0,44; 0,91]
ЛГ р ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	2,52 [1,33; 5,25]	0,007	0,72 [0,55; 0,9]	0,72 [0,53; 0,91]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,39 [0,19; 0,74]	0,006	0,72 [0,55; 0,9]	0,72 [0,53; 0,91]

Продолжение Таблицы А.2

MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,39 [0,19; 0,74]	0,006	0,72 [0,55; 0,9]	0,72 [0,53; 0,91]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,52 [1,34; 5,23]	0,007	0,72 [0,55; 0,9]	0,72 [0,53; 0,91]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,39 [0,19; 0,74]	0,006	0,72 [0,55; 0,9]	0,72 [0,53; 0,91]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,52 [1,34; 5,23]	0,007	0,72 [0,55; 0,9]	0,72 [0,53; 0,91]
GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis(IBSI:5RAI)	0,4 [0,16; 0,88]	0,029	0,57 [0,38; 0,76]	0,72 [0,51; 0,93]
ЛГ е ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	2,49 [1,32; 5,19]	0,008	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,4 [0,19; 0,76]	0,007	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,39 [0,19; 0,76]	0,007	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,49 [1,32; 5,17]	0,008	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,4 [0,19; 0,76]	0,007	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,49 [1,32; 5,17]	0,008	0,72 [0,54; 0,9]	0,71 [0,52; 0,89]
LOCAL_INTENSITY_BASED_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,95]	0,040	0,58 [0,51; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
LOCAL_INTENSITY_HISTOGRAM_IntensityPeakDiscretizedVolumeSought(1mL)(mL)IBSI:No	0,55 [0,29; 0,95]	0,040	0,58 [0,51; 0,65]	0,62 [0,46; 0,77]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	0,37 [0,13; 0,83]	0,030	0,62 [0,41; 0,83]	0,61 [0,39; 0,84]

Продолжение Таблицы А.2

GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,43 [0,19; 0,83]	0,019	0,5 [0,32; 0,69]	0,62 [0,37; 0,88]
GLRLM_ShortRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:HTZT)	0,44 [0,2; 0,85]	0,022	0,5 [0,32; 0,68]	0,63 [0,38; 0,88]
GLRLM_LongRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:IVPO)	0,35 [0,14; 0,72]	0,011	0,63 [0,43; 0,83]	0,64 [0,39; 0,89]
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,44 [0,2; 0,86]	0,023	0,52 [0,33; 0,7]	0,68 [0,44; 0,92]

Таблица А.3 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей диффузионно-взвешенных изображений и степени дифференцировки опухоли

Текстурный показатель	Стандартизованное ОШ [95% ДИ]	p	Дискриминация (AUC [95% ДИ])	
			Низкодифференцированный к умеренно-/высокодифференцированному	Низкодифференцированный к высококодифференцированному
БО				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	3 [1,24; 9,42]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,36 [0,12; 0,86]	0,033	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,37 [0,13; 0,89]	0,037	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,35 [0,12; 0,85]	0,032	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_AspHERicity(IBSI:25C7)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevelIBSI:1GSF	0,37 [0,13; 0,88]	0,033	0,71 [0,45; 0,97]	0,8 [0,6; 0,99]
GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,37 [0,1; 0,9]	0,045	0,55 [0,32; 0,78]	0,76 [0,37; 1]
GLRLM_ShortRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:HTZT)	0,37 [0,1; 0,9]	0,045	0,56 [0,32; 0,79]	0,75 [0,36; 1]
GLRLM_LongRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:IVPO)	0,38 [0,11; 0,91]	0,047	0,54 [0,31; 0,78]	0,76 [0,37; 1]
NGTDM_Coarseness(IBSI:QCDE)	0,41 [0,16; 0,96]	0,046	0,46 [0,22; 0,71]	0,76 [0,35; 1]

Продолжение Таблицы А.3

NGTDM_Strength(IBSI:1X9X)	0,35 [0,12; 0,82]	0,026	0,56 [0,32; 0,8]	0,78 [0,39; 1]
ИБ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	4,31 [1,58; 16,51]	0,013	0,92 [0,81; 1]	0,57 [0,33; 0,8]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,25 [0,07; 0,67]	0,012	0,92 [0,81; 1]	0,57 [0,33; 0,8]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,26 [0,08; 0,69]	0,013	0,92 [0,81; 1]	0,57 [0,33; 0,8]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	4,25 [1,57; 15,88]	0,013	0,92 [0,81; 1]	0,57 [0,33; 0,8]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,25 [0,07; 0,66]	0,012	0,92 [0,81; 1]	0,57 [0,33; 0,8]
MORPHOLOGICAL_Asphericity(IBSI:25C7)	4,25 [1,57; 15,88]	0,013	0,92 [0,81; 1]	0,57 [0,33; 0,8]
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevel(IBSI:1GSF)	0,37 [0,14; 0,9]	0,037	0,73 [0,47; 0,98]	0,78 [0,58; 0,99]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquare(IBSI:No)	0,32 [0,09; 0,88]	0,044	0,46 [0,22; 0,7]	0,83 [0,57; 1]
GLSZM_ZoneSizeNonUniformity(IBSI:4JP3)	3,2 [1,23; 10,96]	0,038	0,75 [0,55; 0,95]	0,77 [0,41; 1]
ЛГ r БО				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	3 [1,24; 9,42]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,36 [0,12; 0,86]	0,033	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,37 [0,13; 0,89]	0,037	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]

Продолжение Таблицы А.3

MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,35 [0,12; 0,85]	0,032	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
INTENSITY-BASED_MaximumGreyLevelIBSI:84IY	2,63 [1,18; 6,8]	0,026	0,73 [0,49; 0,96]	0,84 [0,67; 1]
ЛГ р БО				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	3 [1,24; 9,42]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,36 [0,12; 0,86]	0,033	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,37 [0,13; 0,89]	0,037	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,35 [0,12; 0,85]	0,032	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
INTENSITY-BASED_MaximumGreyLevelIBSI:84IY	8,21 [1,54; 67,86]	0,029	0,77 [0,54; 1]	0,84 [0,67; 1]
ЛГ е БО				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	3 [1,24; 9,42]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,36 [0,12; 0,86]	0,033	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,37 [0,13; 0,89]	0,037	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]

Продолжение Таблицы А.3

MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,35 [0,12; 0,85]	0,032	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	2,97 [1,23; 9,14]	0,030	0,86 [0,69; 1]	0,47 [0,22; 0,71]
INTENSITY-BASED_MaximumGreyLevelIBSI:84IY	8,21 [1,54; 67,86]	0,029	0,77 [0,54; 1]	0,84 [0,67; 1]
ЛГ r ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	4,51 [1,63; 17,72]	0,012	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,24 [0,07; 0,65]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,25 [0,07; 0,67]	0,012	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	4,43 [1,62; 16,98]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,24 [0,07; 0,64]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Aspphericity(IBSI:25C7)	4,43 [1,62; 16,98]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquareIBSI:No	0,32 [0,09; 0,9]	0,044	0,46 [0,23; 0,7]	0,81 [0,52; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E6O	0,34 [0,11; 0,91]	0,037	0,62 [0,37; 0,86]	0,7 [0,31; 1]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,39 [0,12; 0,9]	0,049	0,46 [0,22; 0,71]	0,82 [0,55; 1]
GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,25 [0,04; 0,79]	0,039	0,56 [0,29; 0,82]	0,6 [0,14; 1]
GLRLM_ShortRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:HTZT)	0,27 [0,05; 0,8]	0,038	0,56 [0,3; 0,82]	0,66 [0,26; 1]

Продолжение Таблицы А.3

GLRLM_LongRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:IVPO)	0,26 [0,06; 0,81]	0,034	0,46 [0,22; 0,69]	0,57 [0,07; 1]
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,29 [0,06; 0,77]	0,042	0,57 [0,32; 0,82]	0,73 [0,38; 1]
GLSZM_GreyLevelVariance(IBSI:BYLV)	0,37 [0,13; 0,9]	0,035	0,6 [0,35; 0,85]	0,83 [0,58; 1]
ЛГ р ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	4,51 [1,63; 17,72]	0,012	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,24 [0,07; 0,65]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,25 [0,07; 0,67]	0,012	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	4,43 [1,62; 16,98]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,24 [0,07; 0,64]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
MORPHOLOGICAL_AspHERicity(IBSI:25C7)	4,43 [1,62; 16,98]	0,011	0,92 [0,82; 1]	0,61 [0,36; 0,87]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	4,07 [1,16; 17,99]	0,037	0,6 [0,36; 0,84]	0,83 [0,63; 1]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,29 [0,07; 0,95]	0,049	0,57 [0,33; 0,81]	0,85 [0,63; 1]
GLSZM_GreyLevelVariance(IBSI:BYLV)	0,25 [0,06; 0,83]	0,030	0,63 [0,39; 0,86]	0,88 [0,62; 1]
ЛГ е ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compacity(IBSI:No)	3,87 [1,42; 14,84]	0,021	0,91 [0,8; 1]	0,6 [0,33; 0,86]

Продолжение Таблицы А.3

MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,28 [0,08; 0,74]	0,020	0,91 [0,8; 1]	0,6 [0,33; 0,86]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,29 [0,09; 0,77]	0,022	0,91 [0,8; 1]	0,6 [0,33; 0,86]
MORPHOLOGICAL_SphericalDisproportion(IBSI:KRCK)	3,81 [1,41; 14,27]	0,021	0,91 [0,8; 1]	0,6 [0,33; 0,86]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,28 [0,08; 0,73]	0,020	0,91 [0,8; 1]	0,6 [0,33; 0,86]
MORPHOLOGICAL_AspHERicity(IBSI:25C7)	3,81 [1,41; 14,27]	0,021	0,91 [0,8; 1]	0,6 [0,33; 0,86]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E6O	0,28 [0,08; 0,76]	0,021	0,66 [0,4; 0,92]	0,7 [0,28; 1]
GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,29 [0,06; 0,85]	0,047	0,49 [0,21; 0,77]	0,61 [0,15; 1]
GLRLM_ShortRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:HTZT)	0,3 [0,06; 0,87]	0,045	0,46 [0,18; 0,74]	0,67 [0,27; 1]
GLRLM_LongRunLowGreyLevelEmphasis(IBSI:IVPO)	0,31 [0,08; 0,9]	0,049	0,46 [0,21; 0,7]	0,57 [0,08; 1]
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,32 [0,07; 0,81]	0,046	0,46 [0,19; 0,73]	0,74 [0,39; 1]

Таблица А.4 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей АДС серий и степени дифференцировки опухоли

Текстурный показатель	Стандартизованное ОШ [95% ДИ]	р	Дискриминация (AUC [95% ДИ])	
			Низкодифференцированный к умеренно-/высокодифференцированному	Низкодифференцированный к высокодифференцированному
БО				
INTENSITY-BASED_MeanIBSI:Q4LE	0,17 [0,04; 0,49]	0,003	0,86 [0,69; 1]	0,81 [0,56; 1]
INTENSITY-BASED_MedianIBSI:Y12H	0,16 [0,04; 0,48]	0,003	0,85 [0,67; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevelIBSI:1GSF	0,34 [0,12; 0,84]	0,026	0,56 [0,32; 0,79]	0,97 [0,89; 1]
INTENSITY-BASED_10thPercentileIBSI:QG58	0,19 [0,05; 0,53]	0,004	0,78 [0,57; 1]	0,85 [0,66; 1]
INTENSITY-BASED_25thPercentileIBSI:No	0,17 [0,05; 0,5]	0,003	0,82 [0,62; 1]	0,85 [0,66; 1]
INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	0,16 [0,04; 0,48]	0,003	0,85 [0,67; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_75thPercentileIBSI:No	0,18 [0,05; 0,52]	0,004	0,87 [0,7; 1]	0,78 [0,52; 1]
INTENSITY-BASED_90thPercentileIBSI:8DWT	0,22 [0,06; 0,62]	0,008	0,88 [0,72; 1]	0,72 [0,39; 1]
INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIBSI:5ZWQ	0,17 [0,04; 0,5]	0,004	0,87 [0,7; 1]	0,8 [0,54; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentileIBSI:No	0,39 [0,15; 0,89]	0,036	0,75 [0,52; 0,97]	0,62 [0,21; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentileIBSI:OZ0C	0,38 [0,14; 0,86]	0,029	0,72 [0,49; 0,94]	0,59 [0,14; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramInterquartileRangeIBSI:WR00	0,42 [0,17; 0,94]	0,042	0,64 [0,42; 0,86]	0,73 [0,3; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E60	0,37 [0,14; 0,84]	0,023	0,65 [0,41; 0,89]	0,75 [0,34; 1]
GLCM_SumVariance(IBSI:OEEB)	0,39 [0,15; 0,88]	0,030	0,38 [0,16; 0,6]	0,74 [0,28; 1]
GLCM_ClusterTendency(IBSI:DG8W)	0,39 [0,15; 0,88]	0,030	0,38 [0,16; 0,6]	0,74 [0,28; 1]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,39 [0,15; 0,94]	0,044	0,59 [0,36; 0,83]	0,73 [0,28; 1]
ИБ				
INTENSITY-BASED_MeanIBSI:Q4LE	0,16 [0,04; 0,49]	0,003	0,86 [0,69; 1]	0,81 [0,56; 1]
INTENSITY-BASED_MedianIBSI:Y12H	0,16 [0,04; 0,48]	0,003	0,85 [0,67; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_MinimumGreyLevelIBSI:1GSF	0,37 [0,13; 0,89]	0,033	0,58 [0,35; 0,81]	0,93 [0,83; 1]
INTENSITY-BASED_10thPercentileIBSI:QG58	0,17 [0,05; 0,5]	0,004	0,79 [0,59; 0,99]	0,85 [0,66; 1]
INTENSITY-BASED_25thPercentileIBSI:No	0,17 [0,04; 0,49]	0,003	0,84 [0,65; 1]	0,84 [0,63; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	0,16 [0,04; 0,48]	0,003	0,85 [0,67; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_75thPercentileIBSI:No	0,18 [0,05; 0,52]	0,004	0,87 [0,7; 1]	0,81 [0,56; 1]
INTENSITY-BASED_90thPercentileIBSI:8DWT	0,23 [0,06; 0,64]	0,010	0,87 [0,71; 1]	0,72 [0,39; 1]
INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIBSI:5ZWQ	0,17 [0,04; 0,5]	0,004	0,87 [0,7; 1]	0,8 [0,54; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMeanIBSI:X6K6	0,32 [0,11; 0,77]	0,019	0,79 [0,57; 1]	0,76 [0,57; 0,95]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	0,3 [0,1; 0,73]	0,015	0,79 [0,57; 1]	0,8 [0,62; 0,98]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI:No	0,37 [0,13; 0,87]	0,033	0,76 [0,53; 0,99]	0,74 [0,53; 0,94]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	0,3 [0,1; 0,73]	0,015	0,79 [0,57; 1]	0,8 [0,62; 0,98]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentileIBSI:No	0,3 [0,1; 0,73]	0,015	0,79 [0,56; 1]	0,77 [0,54; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentileIBSI:OZ0C	0,34 [0,13; 0,79]	0,020	0,78 [0,56; 1]	0,76 [0,51; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	0,34 [0,12; 0,79]	0,020	0,76 [0,54; 0,99]	0,8 [0,59; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY- HISTOGRAM_Maximum HistogramGradientGreyLe velIBSI:8E6O	0,42 [0,17; 0,96]	0,049	0,7 [0,46; 0,93]	0,7 [0,32; 1]
GLCM_JointAverage(IBSI :60VM)	0,32 [0,11; 0,78]	0,021	0,79 [0,56; 1]	0,76 [0,57; 0,95]
GLCM_SumAverage(IBSI :ZGXS)	0,32 [0,11; 0,78]	0,021	0,79 [0,56; 1]	0,76 [0,57; 0,95]
GLCM_Autocorrelation(I BSI:QWB0)	0,35 [0,12; 0,84]	0,029	0,78 [0,56; 1]	0,78 [0,6; 0,97]
GLRLM_HighGreyLevelR unEmphasis(IBSI:G3QZ)	0,33 [0,12; 0,8]	0,024	0,8 [0,57; 1]	0,77 [0,59; 0,96]
GLRLM_ShortRunHighGr eyLevelEmphasis(IBSI:G D3A)	0,33 [0,12; 0,81]	0,024	0,76 [0,54; 0,99]	0,77 [0,56; 0,99]
GLSZM_HighGrayLevelZ oneEmphasis(IBSI:5GN9)	0,36 [0,13; 0,82]	0,025	0,73 [0,5; 0,96]	0,81 [0,6; 1]
GLSZM_SmallZoneHigh GreyLevelEmphasis(IBSI: HW1V)	0,32 [0,12; 0,73]	0,013	0,75 [0,54; 0,96]	0,84 [0,61; 1]
ЛГ r БО				
INTENSITY- BASED_MeanIBSI:Q4LE	5,02 [1,75; 18,73]	0,007	0,88 [0,73; 1]	0,8 [0,54; 1]
INTENSITY- BASED_MedianIBSI:Y12 H	5,11 [1,79; 18,97]	0,006	0,86 [0,7; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY- BASED_10thPercentileIB SI:QG58	3,34 [1,29; 10,6]	0,022	0,82 [0,66; 0,99]	0,67 [0,42; 0,92]
INTENSITY- BASED_25thPercentileIB SI:No	4,36 [1,58; 15,35]	0,010	0,88 [0,73; 1]	0,75 [0,51; 0,99]
INTENSITY- BASED_50thPercentileIB SI:Y12H	5,11 [1,79; 18,97]	0,006	0,86 [0,7; 1]	0,82 [0,58; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY-BASED_75thPercentileIBSI:No	5,15 [1,81; 18,88]	0,005	0,83 [0,66; 1]	0,83 [0,61; 1]
INTENSITY-BASED_90thPercentileIBSI:8DWT	4,95 [1,77; 17,82]	0,006	0,79 [0,58; 1]	0,84 [0,64; 1]
INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIBSI:5ZWQ	0,21 [0,06; 0,6]	0,008	0,88 [0,73; 1]	0,77 [0,53; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentileIBSI:GPMT	2,39 [1,06; 6,21]	0,046	0,72 [0,48; 0,95]	0,57 [0,12; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	2,5 [1,06; 6,78]	0,048	0,75 [0,52; 0,98]	0,7 [0,4; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariationIBSI:CWYJ	0,44 [0,18; 0,97]	0,048	0,67 [0,44; 0,89]	0,68 [0,27; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersionIBSI:SLWD	0,41 [0,17; 0,93]	0,037	0,62 [0,38; 0,86]	0,69 [0,3; 1]
GLCM_SumVariance(IBSI:OEEB)	0,4 [0,16; 0,91]	0,036	0,41 [0,18; 0,63]	0,75 [0,31; 1]
GLCM_ClusterTendency(IBSI:DG8W)	0,4 [0,16; 0,91]	0,036	0,41 [0,18; 0,63]	0,75 [0,31; 1]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,37 [0,13; 0,92]	0,039	0,59 [0,37; 0,82]	0,73 [0,3; 1]
GLSZM_GreyLevelVariance(IBSI:BYLV)	0,4 [0,16; 0,92]	0,039	0,64 [0,42; 0,86]	0,74 [0,31; 1]
ЛГ р БО				
INTENSITY-BASED_MeanIBSI:Q4LE	5,87 [1,87; 26,21]	0,008	0,88 [0,74; 1]	0,8 [0,54; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY-BASED_MedianIBSI:Y12H	6 [1,93; 26,43]	0,007	0,87 [0,71; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_10thPercentileIBSI:QG58	3,76 [1,37; 14,18]	0,025	0,83 [0,67; 0,99]	0,67 [0,42; 0,92]
INTENSITY-BASED_25thPercentileIBSI:No	5,04 [1,68; 21,34]	0,012	0,88 [0,75; 1]	0,75 [0,51; 0,99]
INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	6 [1,93; 26,43]	0,007	0,87 [0,71; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_75thPercentileIBSI:No	6,09 [2; 25,75]	0,005	0,85 [0,68; 1]	0,83 [0,61; 1]
INTENSITY-BASED_90thPercentileIBSI:8DWT	5,94 [2,02; 23,97]	0,004	0,81 [0,6; 1]	0,84 [0,64; 1]
INTENSITY-BASED_MaximumGreyLevelIBSI:84IY	2,83 [1,17; 8,05]	0,030	0,64 [0,4; 0,89]	0,95 [0,88; 1]
INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIBSI:5ZWQ	0,18 [0,04; 0,56]	0,010	0,88 [0,74; 1]	0,77 [0,53; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramVarianceIBSI:CH89	0,43 [0,17; 0,96]	0,047	0,63 [0,41; 0,85]	0,75 [0,34; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram10thPercentileIBSI:GPMT	2,32 [1,04; 5,93]	0,050	0,69 [0,45; 0,93]	0,43 [0; 0,88]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramInterquartileRangeIBSI:WR00	0,41 [0,17; 0,92]	0,035	0,65 [0,43; 0,88]	0,74 [0,35; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariationIBSI:CWYJ	0,42 [0,17; 0,94]	0,042	0,67 [0,45; 0,9]	0,68 [0,27; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersionIBSI:SLWD	0,38 [0,15; 0,87]	0,027	0,66 [0,42; 0,89]	0,7 [0,32; 1]
GLCM_SumVariance(IBSI:OEEB)	0,38 [0,15; 0,87]	0,029	0,39 [0,16; 0,61]	0,75 [0,31; 1]
GLCM_ClusterTendency(IBSI:DG8W)	0,38 [0,15; 0,87]	0,029	0,39 [0,16; 0,61]	0,75 [0,31; 1]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,36 [0,13; 0,89]	0,035	0,59 [0,37; 0,82]	0,73 [0,3; 1]
NGTDM_Contrast(IBSI:65HE)	0,41 [0,16; 0,93]	0,041	0,6 [0,37; 0,83]	0,75 [0,34; 1]
GLSZM_GreyLevelVariance(IBSI:BYLV)	0,4 [0,15; 0,91]	0,036	0,65 [0,43; 0,87]	0,74 [0,31; 1]
ЛГ е БО				
INTENSITY-BASED_MeanIBSI:Q4LE	6,01 [1,95; 27,58]	0,007	0,89 [0,75; 1]	0,8 [0,54; 1]
INTENSITY-BASED_MedianIBSI:Y12H	6,12 [1,98; 27,95]	0,007	0,88 [0,72; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_10thPercentileIBSI:QG58	4,01 [1,48; 15,08]	0,017	0,84 [0,69; 0,99]	0,67 [0,42; 0,92]
INTENSITY-BASED_25thPercentileIBSI:No	5,18 [1,75; 22,49]	0,010	0,89 [0,76; 1]	0,75 [0,51; 0,99]
INTENSITY-BASED_50thPercentileIBSI:Y12H	6,12 [1,98; 27,95]	0,007	0,88 [0,72; 1]	0,82 [0,58; 1]
INTENSITY-BASED_75thPercentileIBSI:No	6,21 [2,05; 27,05]	0,005	0,85 [0,68; 1]	0,83 [0,61; 1]

Продолжение Таблицы А.4

INTENSITY-BASED_90thPercentileIBSI:8DWT	6,07 [2,08; 24,86]	0,004	0,81 [0,6; 1]	0,84 [0,64; 1]
INTENSITY-BASED_MaximumGreyLevelIBSI:84IY	2,94 [1,21; 8,43]	0,026	0,65 [0,4; 0,89]	0,95 [0,88; 1]
INTENSITY-BASED_RootMeanSquareIBSI:5ZWQ	0,18 [0,04; 0,53]	0,008	0,89 [0,75; 1]	0,77 [0,53; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramVarianceIBSI:CH89	0,42 [0,17; 0,95]	0,045	0,65 [0,43; 0,87]	0,76 [0,37; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramInterquartileRangeIBSI:WR00	0,41 [0,17; 0,91]	0,034	0,65 [0,43; 0,88]	0,74 [0,35; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariationIBSI:CWYJ	0,42 [0,17; 0,93]	0,040	0,67 [0,45; 0,9]	0,68 [0,27; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersionIBSI:SLWD	0,38 [0,15; 0,87]	0,027	0,66 [0,42; 0,89]	0,7 [0,32; 1]
GLCM_JointVariance(IBSI:UR99)	0,42 [0,17; 0,97]	0,050	0,35 [0,13; 0,58]	0,75 [0,37; 1]
GLCM_SumVariance(IBSI:OEEB)	0,37 [0,14; 0,85]	0,026	0,35 [0,13; 0,58]	0,76 [0,35; 1]
GLCM_ClusterTendency(IBSI:DG8W)	0,37 [0,14; 0,85]	0,026	0,35 [0,13; 0,58]	0,76 [0,35; 1]
GLCM_ClusterProminence(IBSI:AE86)	0,32 [0,11; 0,82]	0,025	0,62 [0,4; 0,85]	0,74 [0,34; 1]
NGTDM_Contrast(IBSI:65HE)	0,42 [0,16; 0,94]	0,042	0,61 [0,38; 0,85]	0,76 [0,37; 1]
GLSZM_GreyLevelVariance(IBSI:BYLV)	0,38 [0,15; 0,88]	0,032	0,68 [0,47; 0,89]	0,75 [0,34; 1]

Продолжение Таблицы А.4

ЛГ r ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,39 [0,14; 0,94]	0,045	0,75 [0,54; 0,95]	0,65 [0,28; 1]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,37 [0,13; 0,91]	0,037	0,75 [0,54; 0,95]	0,65 [0,28; 1]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,4 [0,15; 0,95]	0,047	0,75 [0,54; 0,95]	0,65 [0,28; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_RootMeanSquareIBSI:No	0,34 [0,1; 0,87]	0,042	0,49 [0,25; 0,73]	0,81 [0,52; 1]
GLCM_InverseVariance(IBSI:E8JP)	2,75 [1,17; 7,61]	0,030	0,64 [0,4; 0,88]	0,75 [0,34; 1]
GLRLM_LowGreyLevelRunEmphasis(IBSI:V3SW)	0,23 [0,04; 0,85]	0,044	0,75 [0,53; 0,97]	0,68 [0,34; 1]
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,21 [0,04; 0,79]	0,030	0,72 [0,51; 0,93]	0,68 [0,3; 1]
ЛГ p ИВ				
MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	0,39 [0,14; 0,94]	0,044	0,75 [0,54; 0,95]	0,65 [0,28; 1]
MORPHOLOGICAL_Compactness2(IBSI:BQWJ)	0,37 [0,13; 0,9]	0,037	0,75 [0,54; 0,95]	0,65 [0,28; 1]
MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	0,4 [0,15; 0,95]	0,047	0,75 [0,54; 0,95]	0,65 [0,28; 1]
ЛГ e ИВ				
GLSZM_LowGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:XMSY)	0,31 [0,09; 0,94]	0,047	0,68 [0,45; 0,92]	0,69 [0,31; 1]

Таблица А.5 — Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей АДС серий и степени дифференцировки опухоли

Текстурный показатель	Стандартизованное ОШ [95% ДИ]	р	Дискриминация (AUC [95% ДИ])	
			Низкодифференцированный к умеренно-/высокодифференцированному	Низкодифференцированный к высокодифференцированному
БО				
INTENSITY-BASED_SkewnessIBSI:KE2A	11,42 [2,46; 137,24]	0,012	0,87 [0,58; 1]	0,93 [0,8; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMeanIBSI:X6K6	0,24 [0,06; 0,72]	0,024	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88K1	11,43 [2,46; 137,47]	0,012	0,87 [0,58; 1]	0,93 [0,8; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	0,2 [0,04; 0,65]	0,020	0,73 [0,19; 1]	0,86 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI:No	0,26 [0,06; 0,77]	0,032	0,73 [0,19; 1]	0,81 [0,59; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	0,2 [0,04; 0,65]	0,020	0,73 [0,19; 1]	0,86 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentileIBSI:No	0,22 [0,05; 0,68]	0,021	0,67 [0; 1]	0,86 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentileIBSI:OZOC	0,27 [0,07; 0,78]	0,030	0,57 [0; 1]	0,81 [0,6; 1]

Продолжение Таблицы А.5

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	0,22 [0,04; 0,68]	0,022	0,77 [0,4; 1]	0,89 [0,71; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_MaximumHistogramGradientGreyLevelIBSI:8E6O	0,19 [0,03; 0,72]	0,041	0,62 [0,21; 1]	0,91 [0,76; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_MinimumHistogramGradientGreyLevelIBSI:RHQZ	0,24 [0,06; 0,72]	0,024	0,77 [0,4; 1]	0,84 [0,64; 1]
GLCM_JointAverage(IBSI:60VM)	0,23 [0,05; 0,7]	0,022	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	0,23 [0,05; 0,7]	0,022	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLCM_Autocorrelation(IBSI:QWB0)	0,21 [0,04; 0,68]	0,024	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	3,88 [1,26; 19,4]	0,044	0,83 [0,58; 1]	0,81 [0,57; 1]
GLRLM_HighGreyLevelRunEmphasis(IBSI:G3QZ)	0,23 [0,05; 0,71]	0,027	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:GD3A)	0,23 [0,05; 0,71]	0,025	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLRLM_LongRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:3KUM)	0,22 [0,04; 0,75]	0,037	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLSZM_HighGrayLevelZoneEmphasis(IBSI:5GN9)	0,25 [0,06; 0,75]	0,029	0,7 [0,1; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis(IBSI:HW1V)	0,23 [0,05; 0,7]	0,022	0,67 [0; 1]	0,86 [0,65; 1]
ИБ				
INTENSITY-BASED_SkewnessIBSI:KE2A	13,41 [2,73; 197,16]	0,012	0,81 [0,43; 1]	0,91 [0,76; 1]

Продолжение Таблицы А.5

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMeanIBSI:X6K6	0,29 [0,08; 0,82]	0,034	0,62 [0; 1]	0,81 [0,6; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88K1	13,43 [2,73; 198,05]	0,012	0,81 [0,43; 1]	0,91 [0,76; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	0,27 [0,07; 0,77]	0,029	0,66 [0; 1]	0,84 [0,64; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI:No	0,33 [0,09; 0,91]	0,050	0,66 [0; 1]	0,82 [0,63; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	0,27 [0,07; 0,77]	0,029	0,66 [0; 1]	0,84 [0,64; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram75thPercentileIBSI:No	0,24 [0,06; 0,73]	0,024	0,58 [0; 1]	0,83 [0,64; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram90thPercentileIBSI:OZ0C	0,26 [0,07; 0,78]	0,028	0,56 [0; 1]	0,81 [0,58; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	0,28 [0,07; 0,82]	0,037	0,66 [0; 1]	0,84 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_MinimumHistogramGradientGreyLevelIBSI:RHQZ	0,15 [0,02; 0,54]	0,014	0,73 [0,2; 1]	0,88 [0,7; 1]
GLCM_JointAverage(IBSI:60VM)	0,28 [0,07; 0,82]	0,033	0,62 [0; 1]	0,81 [0,6; 1]
GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	0,28 [0,07; 0,82]	0,033	0,62 [0; 1]	0,81 [0,6; 1]

Продолжение Таблицы А.5

GLCM_Autocorrelation(IBSI:QWB0)	0,29 [0,07; 0,84]	0,042	0,41 [0; 1]	0,82 [0,61; 1]
GLCM_ClusterShade(IBSI :7NFM)	4,11 [1,32; 22,04]	0,041	0,81 [0,52; 1]	0,86 [0,65; 1]
GLRLM_HighGreyLevelRunEmphasis(IBSI:G3QZ)	0,3 [0,08; 0,86]	0,044	0,44 [0; 1]	0,79 [0,58; 1]
GLRLM_ShortRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:GD3A)	0,27 [0,07; 0,79]	0,033	0,56 [0; 1]	0,81 [0,59; 1]
GLSZM_SmallZoneHighGreyLevelEmphasis(IBSI:HW1V)	0,33 [0,1; 0,9]	0,049	0,66 [0,09; 1]	0,81 [0,59; 1]
ЛГ r БО				
INTENSITY-BASED_Range(IBSI:2OJQ)	3,21 [1,11; 11,99]	0,045	0,84 [0,52; 1]	0,75 [0,51; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewness(IBSI:88K1)	0,33 [0,09; 0,89]	0,050	0,47 [0; 1]	0,87 [0,7; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedian(IBSI:WIFQ)	3,28 [1,21; 11,95]	0,037	0,58 [0,3; 0,85]	0,88 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentile(IBSI :No)	3,46 [1,25; 13,3]	0,035	0,64 [0,4; 0,88]	0,9 [0,7; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentile(IBSI :No)	3,28 [1,21; 11,95]	0,037	0,58 [0,3; 0,85]	0,88 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode(IBSI:AMMC)	3,74 [1,31; 14,69]	0,029	0,53 [0,16; 0,9]	0,9 [0,73; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_AreaUnderCurveCsh(IBSI:No)	3,93 [1,31; 16,36]	0,026	0,81 [0,43; 1]	0,84 [0,64; 1]

Продолжение Таблицы А.5

GLCM_JointAverage(IBSI:60VM)	3,03 [1,13; 10,78]	0,048	0,56 [0,3; 0,83]	0,88 [0,65; 1]
GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	3,03 [1,13; 10,78]	0,048	0,56 [0,3; 0,83]	0,88 [0,65; 1]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	0,2 [0,04; 0,67]	0,027	0,59 [0; 1]	0,9 [0,73; 1]
GLRLM_LongRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:3KUM)	3,41 [1,25; 12,27]	0,030	0,56 [0,15; 0,98]	0,87 [0,61; 1]
ЛГ р БО				
INTENSITY-BASED_RangeIBSI:2OJQ	3,12 [1,08; 11,46]	0,049	0,84 [0,52; 1]	0,75 [0,51; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	2,92 [1,12; 9,7]	0,046	0,55 [0,29; 0,8]	0,85 [0,62; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI:No	3,16 [1,18; 11,26]	0,040	0,59 [0,35; 0,84]	0,89 [0,7; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	2,92 [1,12; 9,7]	0,046	0,55 [0,29; 0,8]	0,85 [0,62; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	3,33 [1,21; 11,95]	0,035	0,5 [0,17; 0,83]	0,88 [0,7; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_AreaUnderCurveCshIBSI:No	3,93 [1,31; 16,36]	0,026	0,81 [0,43; 1]	0,84 [0,64; 1]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	0,2 [0,04; 0,67]	0,027	0,59 [0; 1]	0,9 [0,73; 1]
GLRLM_LongRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:3KUM)	3,06 [1,16; 10,22]	0,038	0,59 [0,23; 0,96]	0,86 [0,6; 1]
ЛГ е БО				

Продолжение Таблицы А.5

INTENSITY-BASED_SkewnessIBSI:KE2A	0,32 [0,08; 0,87]	0,046	0,47 [0; 1]	0,88 [0,72; 1]
INTENSITY-BASED_RangeIBSI:2OJQ	3,25 [1,11; 12,19]	0,044	0,84 [0,52; 1]	0,74 [0,48; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMeanIBSI:X6K6	3,02 [1,14; 10,57]	0,046	0,62 [0,38; 0,87]	0,88 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramSkewnessIBSI:88K1	0,32 [0,08; 0,86]	0,046	0,47 [0; 1]	0,88 [0,72; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMedianIBSI:WIFQ	3,47 [1,26; 13,23]	0,034	0,59 [0,34; 0,85]	0,88 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram25thPercentileIBSI:No	3,58 [1,28; 14,16]	0,033	0,64 [0,4; 0,88]	0,9 [0,7; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogram50thPercentileIBSI:No	3,47 [1,26; 13,23]	0,034	0,59 [0,34; 0,85]	0,88 [0,65; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramModeIBSI:AMMC	3,97 [1,35; 16,31]	0,026	0,53 [0,16; 0,9]	0,9 [0,73; 1]
INTENSITY-HISTOGRAM_AreaUnderCurveCshIBSI:No	3,93 [1,31; 16,36]	0,026	0,81 [0,43; 1]	0,84 [0,64; 1]
GLCM_JointAverage(IBSI:60VM)	3,24 [1,18; 12,17]	0,043	0,59 [0,35; 0,84]	0,88 [0,65; 1]

Продолжение Таблицы А.5

GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	3,24 [1,18; 12,17]	0,043	0,59 [0,35; 0,84]	0,88 [0,65; 1]
GLCM_ClusterShade(IBSI:7NFM)	0,2 [0,03; 0,67]	0,026	0,59 [0; 1]	0,9 [0,73; 1]
GLRLM_LongRunHighGreyLevelEmphasis(IBSI:3KUM)	3,63 [1,3; 13,61]	0,026	0,44 [0,02; 0,85]	0,87 [0,61; 1]

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Алгоритм взаимодействия с программным обеспечением для расчета текстурных характеристик с целью оценки степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака на основе данных магнитно-резонансной томографии

Этап 1. Загрузка и обработка изображений

Алгоритм разработан для использования в программной среде LIFEx (версия 7.3.0), которая находится в свободном доступе в сети Интернет. На первом этапе требуется загрузить МРТ-исследование в формате DICOM, включая файл DICOMDIR. После завершения загрузки данных можно приступить к работе в LIFEx.

Для начала работы в программе необходимо выполнить следующие действия:

- Нажать кнопку "Patient" (см. Рисунок Б.1).
- В открывшемся списке выбрать нужное исследование, используя кнопку "DICOMDIR".
- После загрузки всех последовательностей МРТ-исследования выбрать требуемую последовательность и нажать "load MR" (см. Рисунок Б.2).

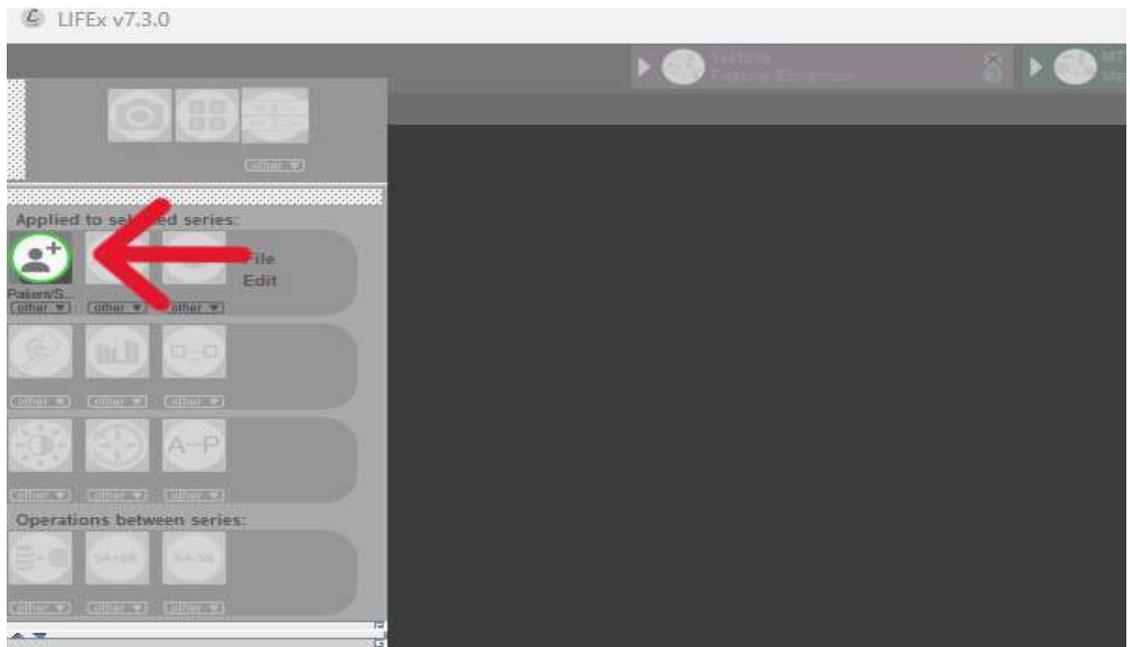


Рисунок Б.1 – Открытие изображений

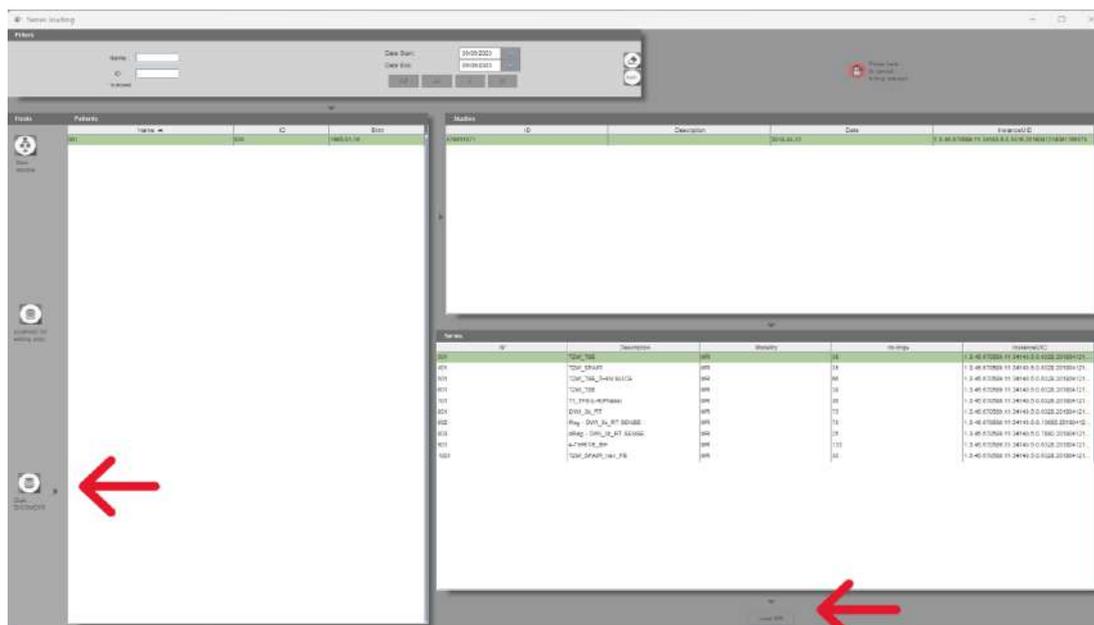


Рисунок Б.2 – Выбор последовательности

Этап 2. Работа с изображениями

После загрузки последовательности в режиме мультипланарной реконструкции доступны следующие функции для работы с изображениями:

- Масштабирование изображения: комбинация клавиш Ctrl + колесико мыши.
- Перемещение изображения: комбинация клавиш Ctrl + левая кнопка мыши.

Этап 3. Создание и редактирование области интереса (ROI)

Для создания ROI в режиме мультипланарной реконструкции необходимо:

- Нажать кнопку "Other" в разделе "Edit" в правом верхнем углу экрана.
- Выбрать инструмент "New". В результате на экране появится новая область интереса с обозначением "R1".

Для трехмерной сегментации объекта используется инструмент "Circle 3D" (см. Рисунок Б.3). Основные команды для работы с ROI:

- Добавление части ROI: удерживая клавишу SHIFT, щелкните левой кнопкой мыши.
- Удаление части ROI: удерживая клавишу SHIFT, щелкните правой кнопкой мыши.
- Изменение размера инструмента: удерживая клавишу SHIFT, вращайте колесико мыши.

Этап 4. Выделение объема образования

После создания области интереса (ROI) необходимо выделить весь объем образования (см. Рисунок Б.4). Для автоматического заполнения всех участков используется инструмент «Close3D», который находится в панели инструментов «Edit» (см. Рисунок Б.5).

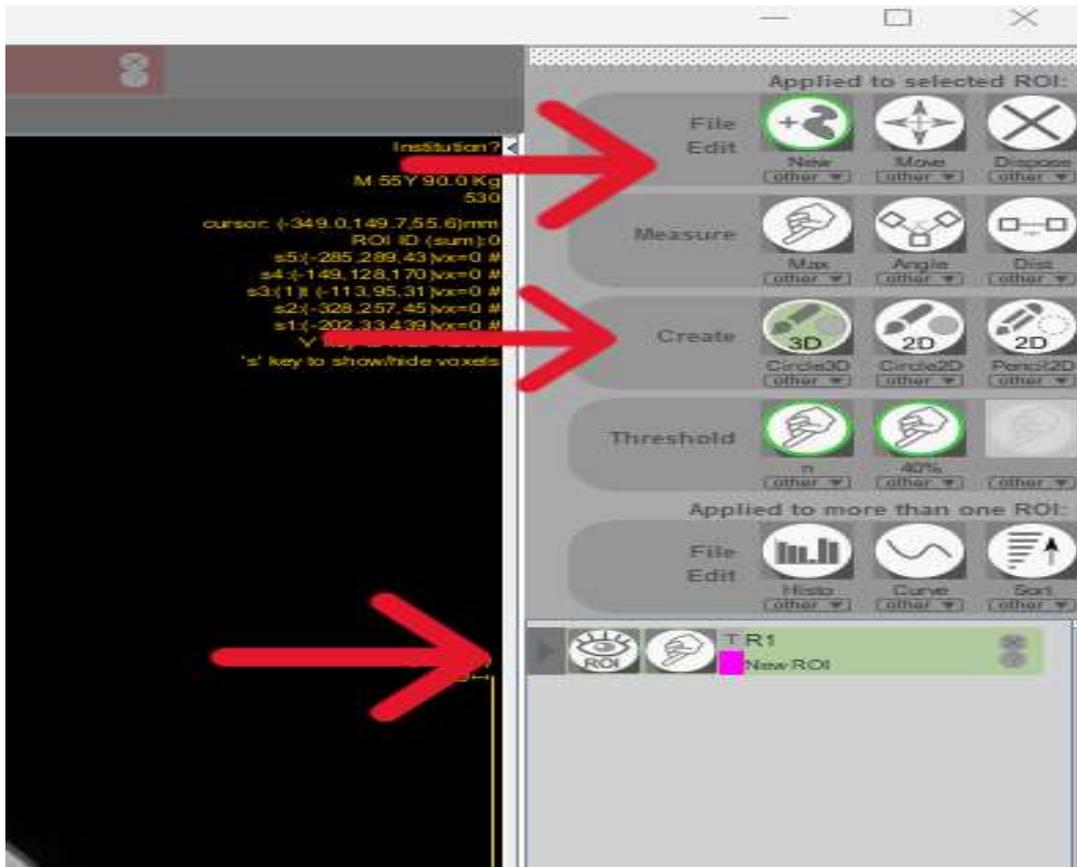


Рисунок Б.3 – Создание области интереса

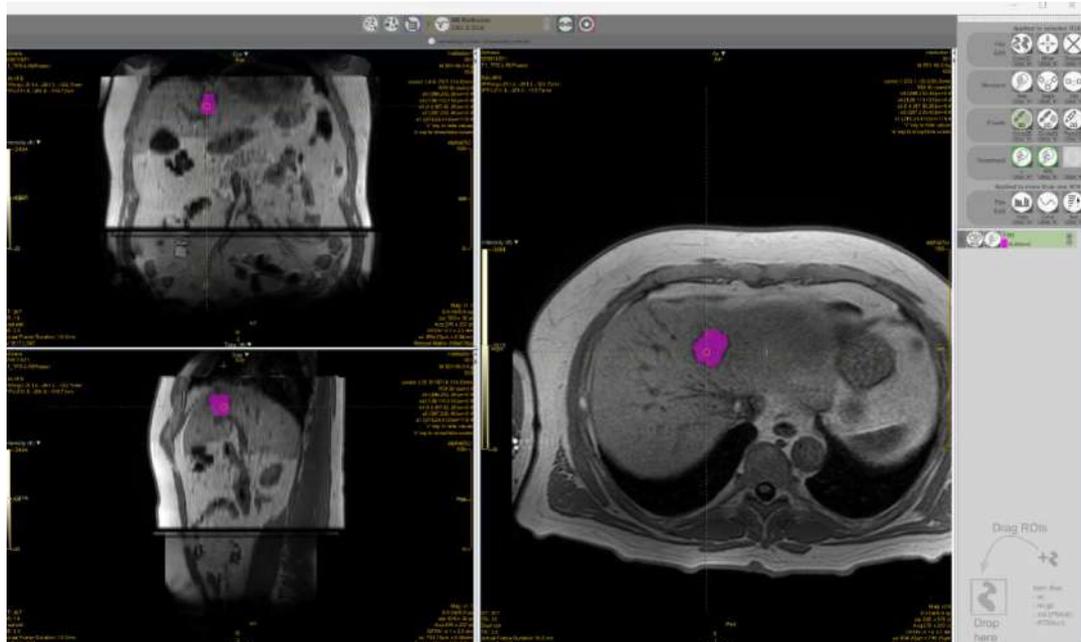


Рисунок Б.4 – Сегментация изображения



Рисунок Б.5 – Инструмент «Close3D» для заполнения невыделенных участков

Этап 5. Приведение изображения к изотропному вокселю

Для достижения изотропного вокселя выполните следующие шаги:

- Выберите инструмент "Resampling" в панели инструментов "File edit" слева, нажав кнопку "Other".
- Установите одинаковые значения размера вокселя в трех плоскостях.
- Примените изменения, нажав кнопку "Apply resampling" (см. Рисунки Б.6, Б.7).

После выполнения этих действий в списке открытых фаз исследования в левом нижнем углу появится новая «фаза» последовательности с заданными параметрами размера вокселя (см. Рисунок Б.8).

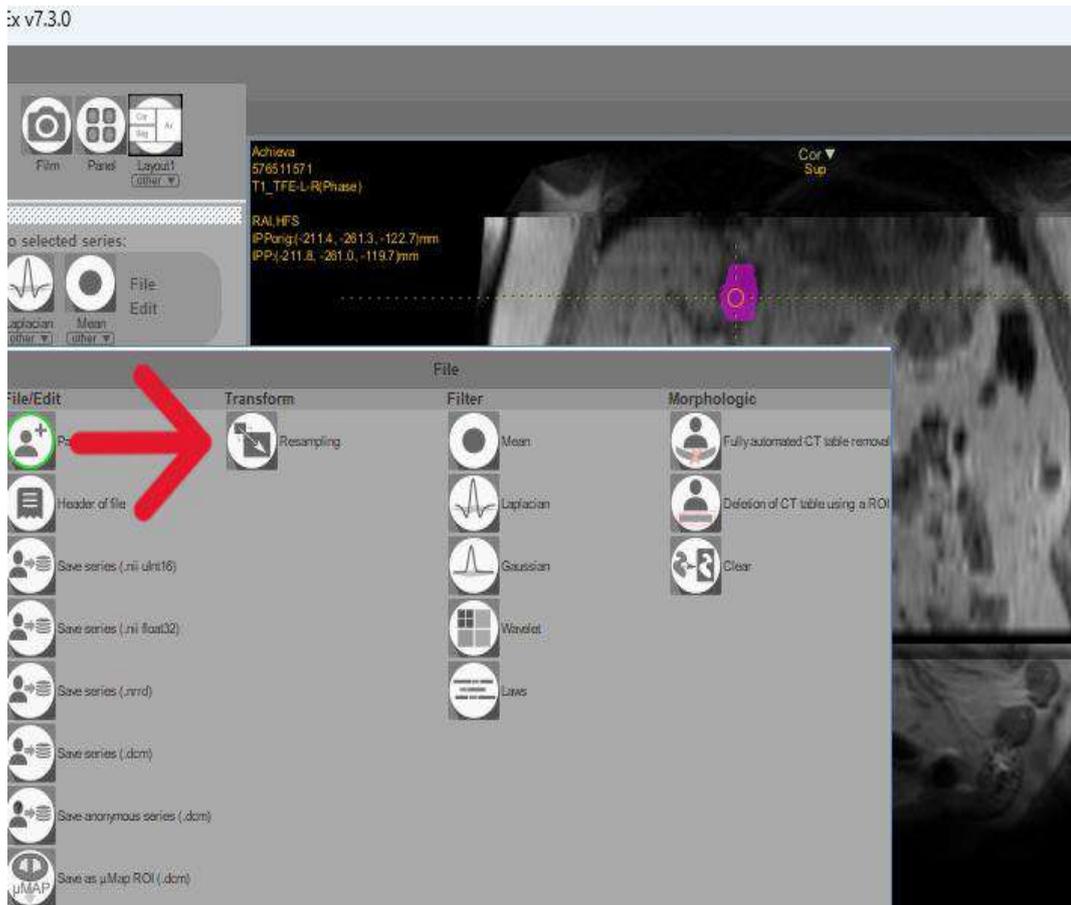


Рисунок Б.6 – Приведение изображения к изотропному вокселю

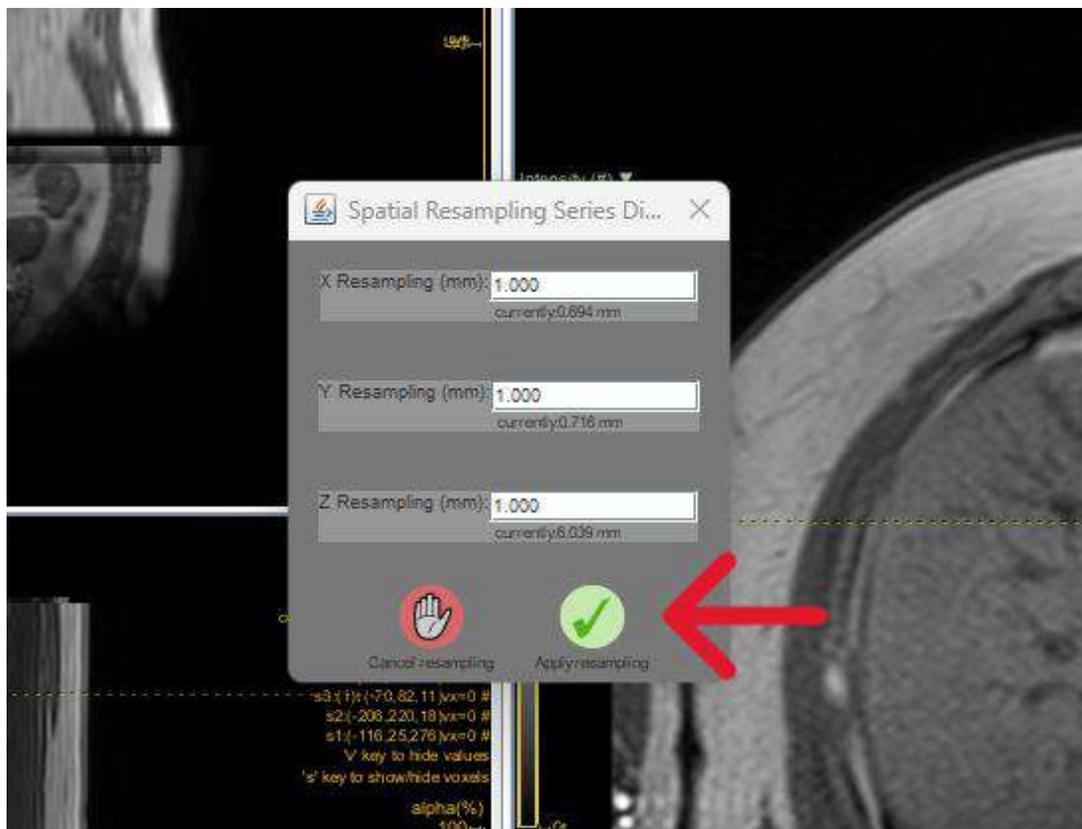


Рисунок Б.7 – Приведение изображения к изотропному вокселю

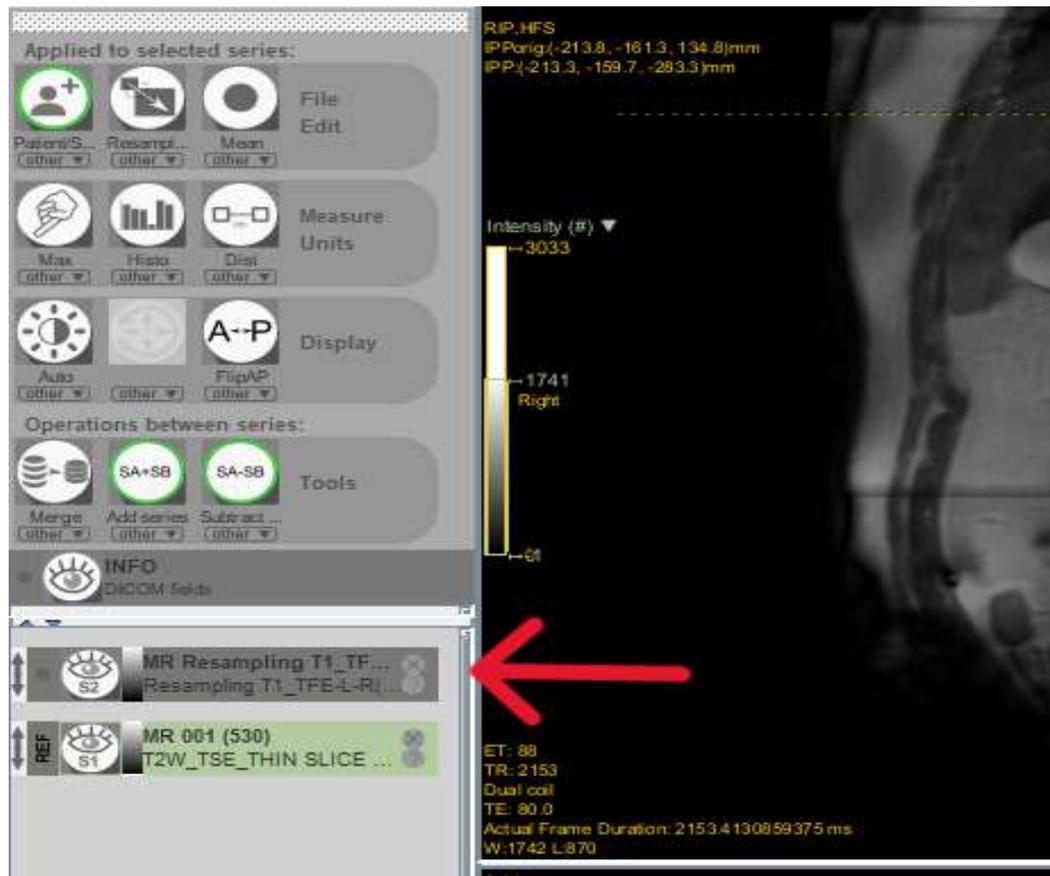


Рисунок Б.8 – Новая «фаза» последовательности с заданными параметрами размера вокселя

Этап 6. Применение фильтра Лапласа Гаусса

Для применения фильтра Лапласа Гаусса выполните следующие действия:

- Выберите инструмент "Laplacian" в панели инструментов "Edit" слева, нажав кнопку "Other".
- В поле "From box ROI\Img" оставьте предложенный параметр "on bounding box without padding".
- В выпадающем списке "Boundary conditions" выберите желаемый уровень фильтрации: от менее грубого (Edge) до более грубого (Reflect).
- Нажмите кнопку "Apply filter" (см. Рисунок Б.9).

После применения фильтра в списке открытых фаз исследования появится новая "фаза" с примененным фильтром (см. Рисунок Б.10).

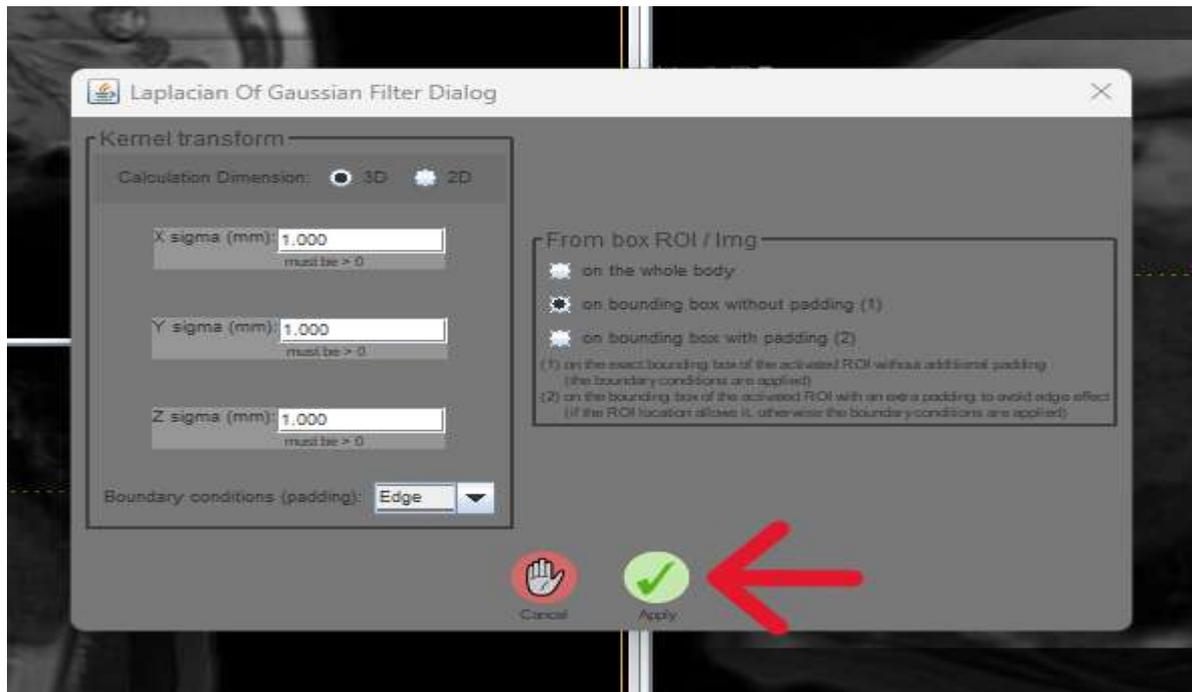


Рисунок Б.9 – Применение фильтра Лапласа Гаусса

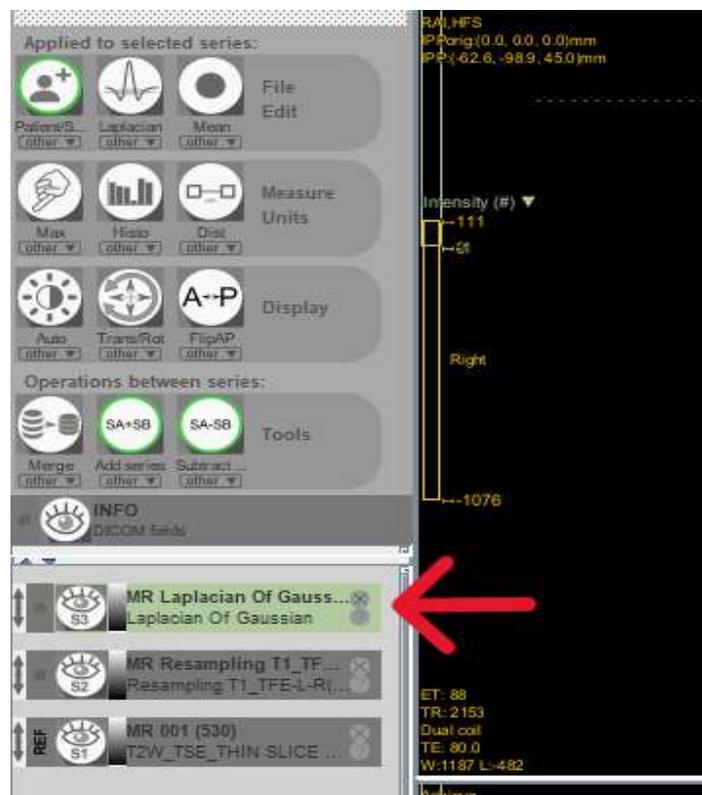


Рисунок Б.10 – Новая «фаза» последовательности с применением фильтра Лапласа Гаусса

Этап 7. Вычисление текстурных признаков

Для проведения текстурного анализа выполните следующие шаги:

- Выберите нужную «фазу» последовательности (до обработки или с одним из фильтров) в списке слева.
- Отключите неактуальные «фазы», нажав на изображение «глаза» рядом с ними.
- Нажмите кнопку «Run» в правом нижнем углу выпадающей панели «Texture» вверх (см. Рисунок Б.11).
- Результаты текстурного анализа будут автоматически сохранены в файлах формата .xls (Excel, Microsoft) и доступны для дальнейшего изучения.

Данный алгоритм позволяет эффективно проводить анализ текстурных признаков для оценки степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака на основе данных МРТ.

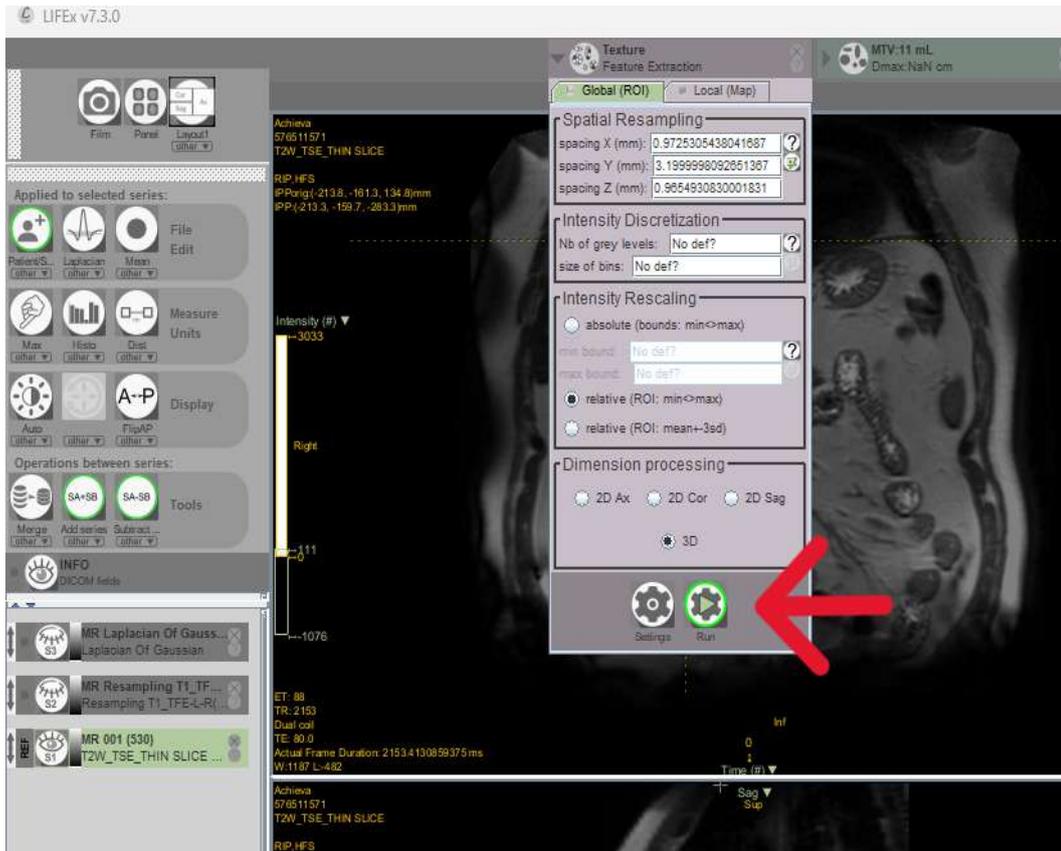


Рисунок Б.11 – Запуск текстурного анализа

Файл	Главная	Вставка	Разметка страницы	Формулы	Данные	Рецензирование	Вид	Справка	Что вы хотите сделать?						
<p>Вставить</p> <p>Буфер обмена</p> <p>Шрифт</p> <p>Выравнивание</p> <p>Стили</p> <p>Условное форматирование</p> <p>Форматировать как таблицу</p> <p>Стили</p> <p>Число</p> <p>Ячейки</p> <p>Редактирование</p> <p>Настройки</p> <p>Настройки</p>															
<p>A1</p> <p>LIFEx7.3.0</p>															
1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	
2	LIFEx7.3.0														
3	INFORMATIONS,INFO_PatientName,INFO_PatientID,INFO_ProcessDateOfTexture,INFO_SeriesDate,INFO_Series,INFO_ActualFrameDuration,INFO_Na														
4	,001,530,Sat Sep 09 20:37:18 MSK 2023,2018-04-12,T2W_TSE_THIN SLICE T2W_TSE_THIN SLICE SENSE_MR,0.03589021980365222 min,'R1,1,64.0,15.5338649														
5															
6															

Рисунок Б.12 – Результаты текстурного анализа