

На правах рукописи

Сташкив Владислава Ивановна

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

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025 г.

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

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

Официальные оппоненты:

Рубцова Наталья Алефтиновна - доктор медицинских наук, заведующая отделом лучевой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Араблинский Андрей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

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

Защита диссертации состоится «___» _____2025 г. на заседании диссертационного совета 21.1.044.02 на базе ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г.Москва, ул.Большая Серпуховская, д.27).

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

Автореферат разослан « ___ » _____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Кондратьев Евгений Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) - первичная злокачественная опухоль печени, обычно развивающаяся в контексте хронического заболевания печени, наиболее часто связанного с инфицированием вирусом гепатита В (HBV) или С (HCV), употреблением алкоголя или метаболическим синдромом. В Российской Федерации ГЦР занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди всех причин смерти. Ежегодно в РФ прижизненно регистрируется более 6 тыс. новых случаев ГЦР. Клинические исходы ГЦР остаются неблагоприятными, поскольку лишь для трети пациентов доступно лечение, такое как чрескожная абляция, хирургическая резекция или трансплантация печени.

Отсутствие специфической клинической семиотики, позднее появление жалоб или асимптомное течение и, как следствие, позднее обращение пациентов зачастую не позволяет врачам клинических специальностей своевременно диагностировать заболевание и выбрать правильную тактику лечения. В данных условиях лучевые методы занимают ведущую роль в диагностике ГЦР. Внедрение в клиническую практику более совершенной диагностической аппаратуры, новых методик исследований, контрастных препаратов, в том числе органоспецифических, позволяет расширить диапазон заболеваний, которые возможно диагностировать неинвазивными методами исследований.

За последние годы произошли кардинальные изменения в лечении ГЦР. Это связано с расширением объема хирургического лечения, внедрения робот-ассистированных вмешательств, атипичной резекции печени, трансплантации печени. Широкое распространение получили минимально инвазивные методы, включая химическую и радиочастотную абляцию, криодеструкцию, химиоэмболизацию.

По степени дифференцировки опухолевых клеток ГЦР можно разделить на низкодифференцированный, умеренно дифференцированный и высокодифференцированный ГЦР. 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 ГЦР обычно подтверждается послеоперационным патологическим исследованием образцов опухоли. Однако предоперационная оценка степени дифференцировки ГЦР имеет решающее значение с точки зрения персонализированных вариантов лечения. Биопсия печени в настоящее время является наиболее распространенной процедурой для получения информации о степени дифференцировки ГЦР в предоперационных условиях. Тем не менее, это инвазивная процедура, которая может сопровождаться осложнениями.

В последние годы в связи с развитием лучевых и магнитно-резонансных методов исследования диагноз ГЦР ставится с помощью методов визуализации, в то время как пункционные биопсии, с помощью которых можно оценить степень дифференцировки опухоли, проводятся крайне редко. Большинство данных о гистологической структуре опухоли основаны на послеоперационных патологических исследованиях, которые не могут помочь в принятии предоперационного решения. Именно поэтому появляется необходимость оценки возможностей методов визуализации, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением возможностей текстурного анализа, в предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака. Также ГЦР демонстрирует внутриопухолевую гетерогенность, особенно после химиотерапевтического лечения, поэтому материал, взятый из одного участка опухоли, может достоверно не коррелировать с гистологической структурой всей опухоли.

Текстурный анализ (радиомика) — это быстро развивающаяся область исследований, связанная с извлечением количественных показателей — так называемых текстурных характеристик — в медицинских изображениях. Рентгенологические или магнитно-резонансные признаки фиксируют характеристики тканей и поражений, такие как гетерогенность и форма, и могут использоваться для решения клинических проблем. Текстурный анализ является широко обсуждаемой темой в лучевой диагностике и медицинской визуализации в целом. Текстурный анализ направлен на извлечение количественной и идеально воспроизводимой информации из диагностических изображений, включая сложные закономерности, которые трудно распознать или количественно оценить человеческим глазом. В то время как биопсия является инвазивным вмешательством, позволяющим оценить материал, взятый из одного определенного участка опухоли, не учитывая внутриопухолевую гетерогенность, которая также может развиваться со временем и в ответ на лечение, применение текстурного анализа дает ценную информацию о гистологической структуре всей опухоли.

В лучевой диагностике также существуют критерии оценки целлюлярности опухоли — это оценка диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). В тканях с повышенной клеточностью, например, в опухолевых образованиях, диффузия молекул воды будет ограничена. И, напротив, в тканях с меньшей клеточностью или в тканях, где нарушена целостность клеточных мембран, диффузия молекул воды будет иметь более свободный характер. Поскольку низкодифференцированные опухоли имеют высокую целлюлярность, то можно предположить, что оценить степень дифференцировки опухоли можно при оценке диффузионно-взвешенных изображений. В том числе, с падением дифференцировки ГЦР происходит мутация большего количества белков-транспортеров, поэтому, оценивая сигнал опухоли в гепатоспецифическую фазу сканирования, может быть получена корреляция между степенью дифференцировки опухоли и интенсивностью ее сигнала в гепатоспецифическую фазу.

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

Цель исследования:

Изучить возможности комплексной магнитно-резонансной томографии и текстурного 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 исследования

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.

Теоретическая и практическая значимость

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

На основании текстурных показателей разработана диагностическая модель, 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].

Для упрощения расчетов при предоперационном прогнозировании степени гистологической дифференцировки ГЦР разработан онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе.

Методология и методы исследования

Для формирования целей и задач, разработки дизайна исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению текстурного анализа в диагностике гепатоцеллюлярного рака. Всего изучено 155 отечественных и иностранных литературных источников.

На основании изученных литературных данных был сформирован протокол и подготовлена документация исследования. Был разработан план и выполнен клиничко-диагностический раздел работы 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 указанием степени его дифференцировки. С помощью специализированного программного обеспечения LIFEx вручную была выполнена сегментация гепатоцеллюлярного рака, рассчитаны текстурные показатели. 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.

Положения, выносимые на защиту

Приведение МРТ-изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 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 результатов исследования 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 отечественных и международных конгрессах: на всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2022 г., Москва; на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2021 г., Москва; на всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 2023, 2024 гг., Москва; на всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» 2023 г., Москва.

Апробация работы состоялась в ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России на заседании государственной экзаменационной комиссии по представлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) 19 февраля 2024 г.

Публикации по теме диссертации

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

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование включили 42 пациента, из них 18 пациентов, которым выполнялось МРТ-исследование с гепатоспецифическим контрастным веществом. У 4 пациентов из выборки отсутствовали ДВИ и карты ИКД, у одного пациента отсутствовали T1-ВИ. У 27 пациентов имелись ДВИ с $b=800$ с/мм². 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 1.

Критериями включения в исследование являлись:

- 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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).
- 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).

Критериями исключения были:

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

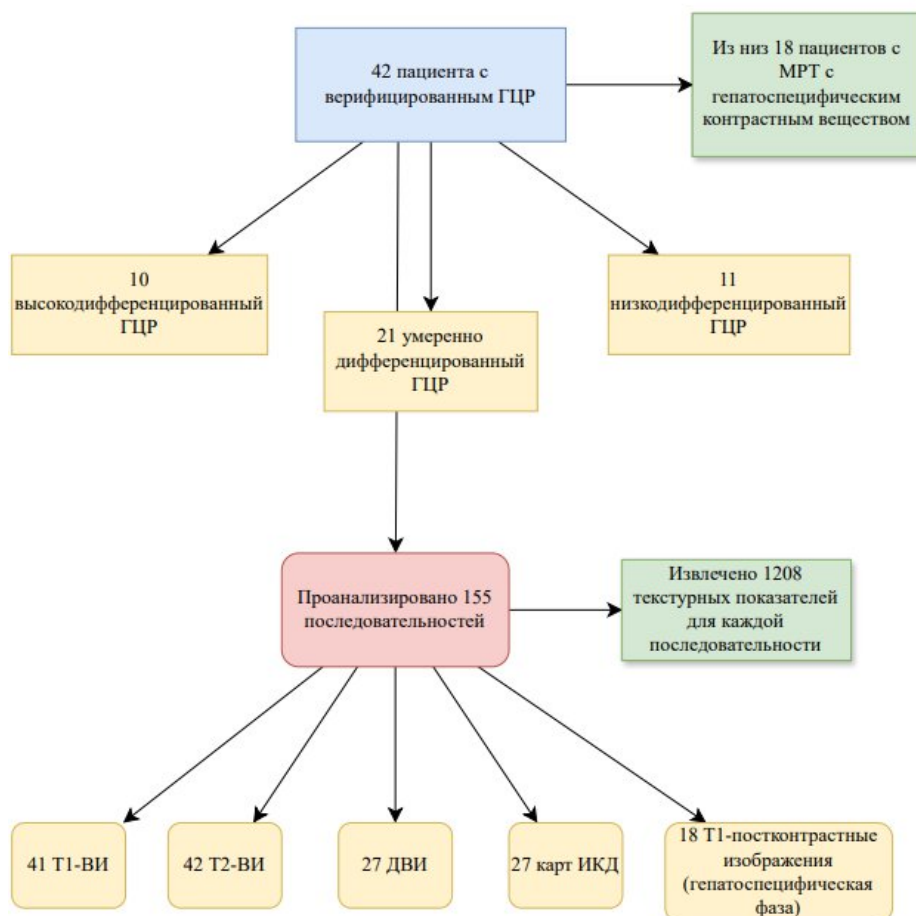


Рисунок 1 – Пациенты, включенные в исследование

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

Для получения текстурных показателей использовалось программное обеспечение LIFEx application (version v7.3.0, www.lifexsoft.org). 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 были применены 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 мм3 (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.

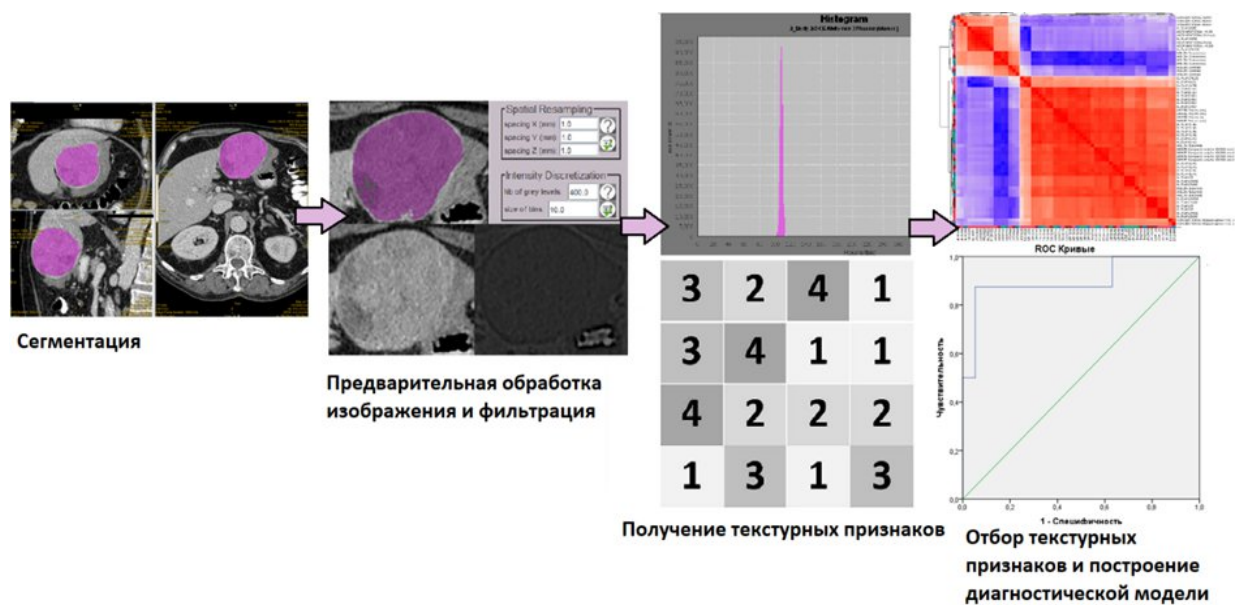


Рисунок 2 – Этапы выполнения текстурного анализа

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 $b=800\text{с/мм}^2$. 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.

Оценка зависимости накопления контрастного препарата печенью и очагом ГЦР 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Текстурный анализ магнитно-резонансных томограмм в предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака

Согласно полученным данным, при анализе распределения оценок согласованности наибольший процент воспроизводимых текстурных показателей ($ICC > 0,90$) при сегментации двумя рентгенологами и отсутствии предварительной обработки изображения отмечался на постконтрастных сериях (82,2%) (Таблица 1). Наибольший процент воспроизводимых текстурных признаков при применении предварительной обработки изображений отмечался на постконтрастных сериях с приведением изображений к изотропному вокселю (86,6%). При этом приведение изображения к изотропному вокселю 1 мм^3 также повышало процент воспроизводимых текстурных показателей для T2-ВИ, ДВИ и на постконтрастных сериях. Стоит отметить, что применение фильтров Лапласа Гаусса хотя и позволяет вычислить дополнительные текстурные признаки более высокого порядка, однако не демонстрировало значительного повышения воспроизводимых текстурных признаков по сравнению с неизменными изображениями. Наименьший процент воспроизводимых текстурных признаков отмечался при отсутствии какой-либо предварительной обработки изображений на картах ИКД (43,5%).

Таблица 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
T1					
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%)
T2					
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%)

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

В таблице 2 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 внутриклассовой 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 С-индексом равным 0,71 (скорректированный С-индекс – 0,68).

Таблица 2 — 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 3-4).

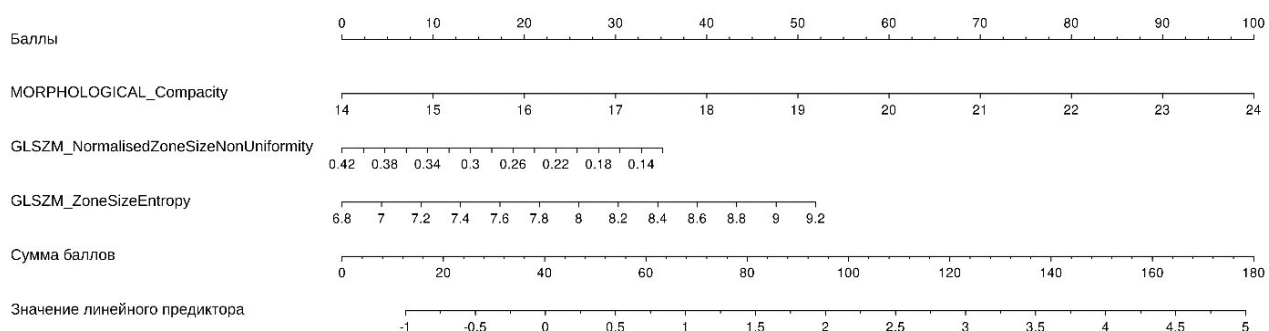


Рисунок 3 — Номограмма для предсказания степени дифференцировки опухоли

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 представлены оценки вероятности для значений линейного предиктора.

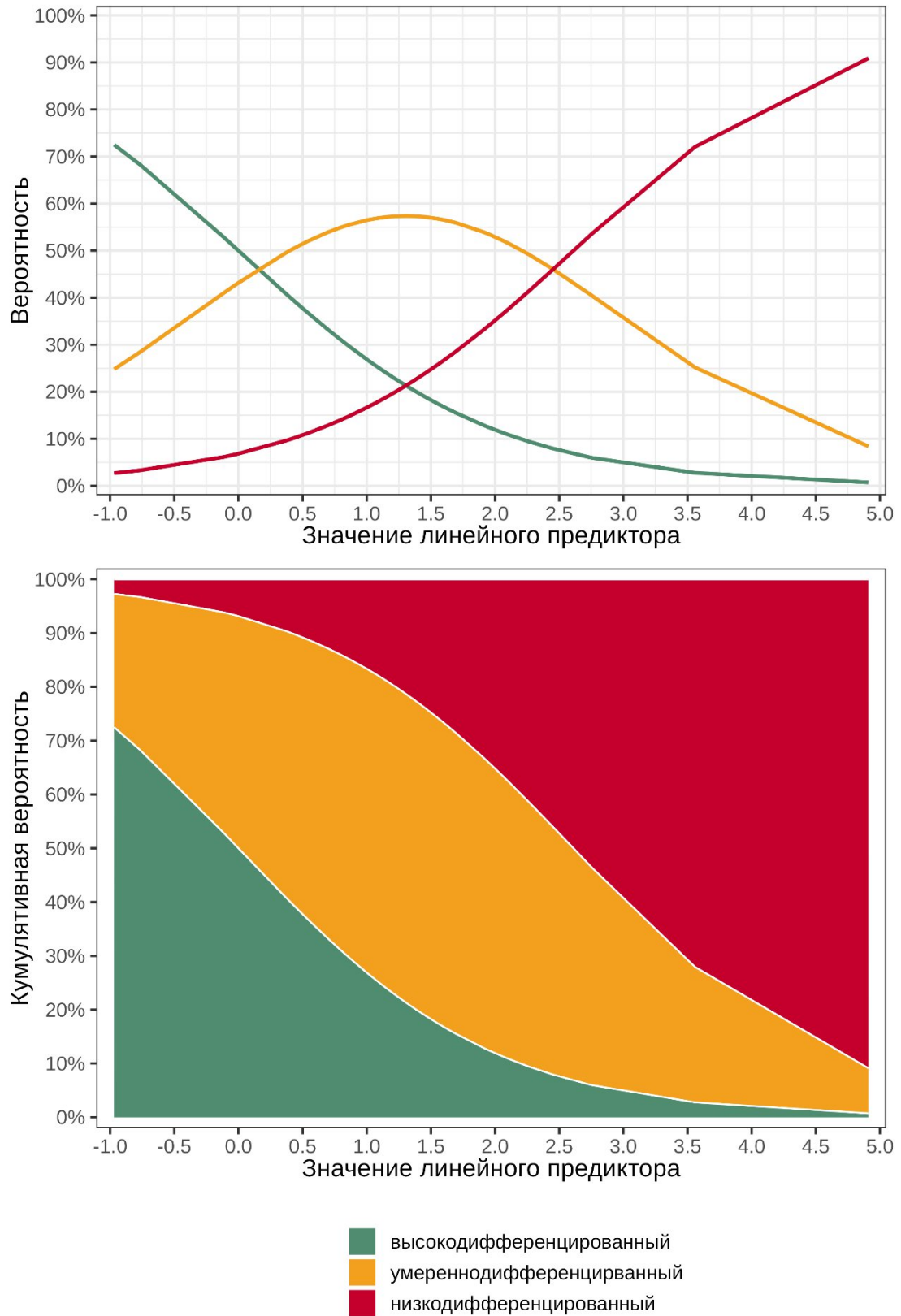


Рисунок 4— Вероятности степени дифференцировки опухоли, соответствующие предсказаниям, полученным с использованием номограммы

Предсказания модели обладали следующими характеристиками при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей (Рисунок

5): 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.

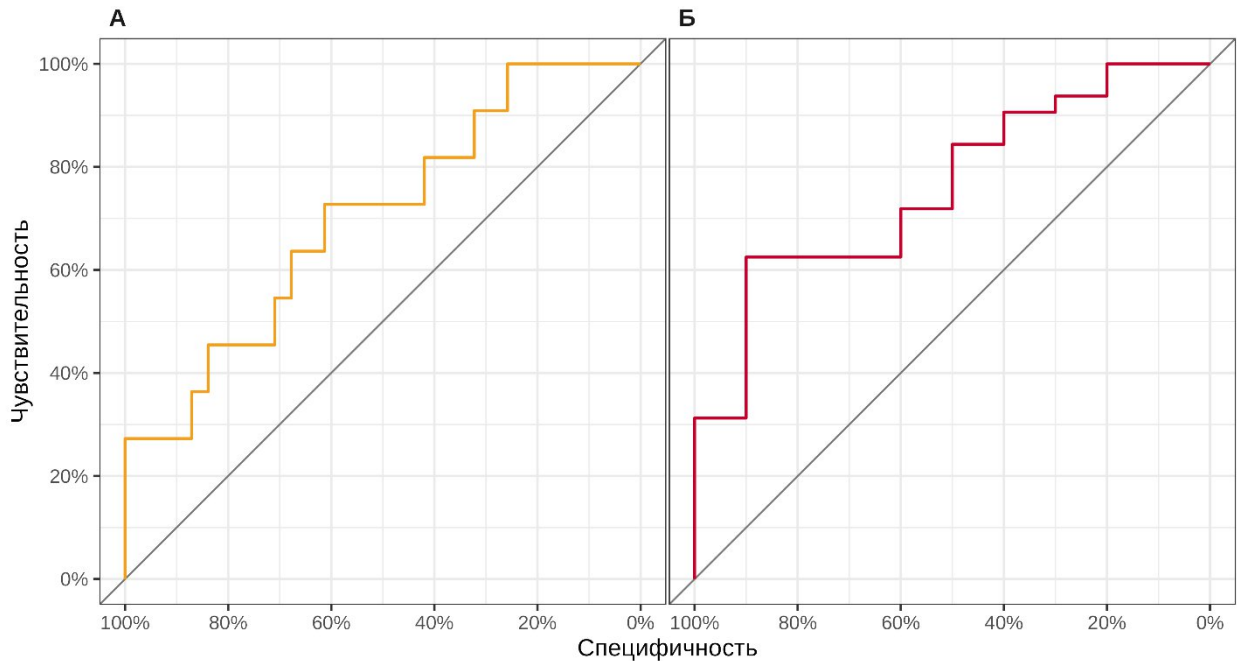


Рисунок 5 — ROC-кривые предсказаний модели для дискриминации высоко-/умеренно дифференцированных и низкодифференцированных опухолей (А) и низко-/умеренно дифференцированных опухолей и высокодифференцированных опухолей (Б)

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 5, Таблица 3)).

Таблица 3 — 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

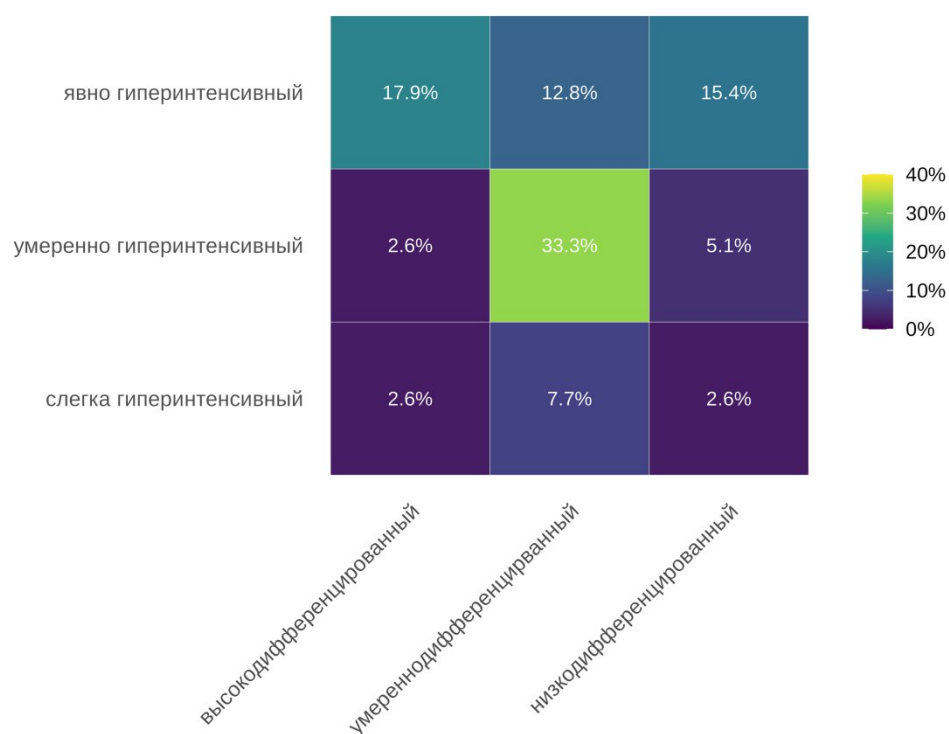


Рисунок 5 — Оценка сигнальных характеристик опухоли «на глаз» и степени дифференцировки опухоли

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.

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 4-5). 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 6-7).

Таблица 4 — 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			
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 5 — 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]
Гепатоспецифичная фаза	0,73 [0,47; 0,98]	0,68 [0,41; 0,94]

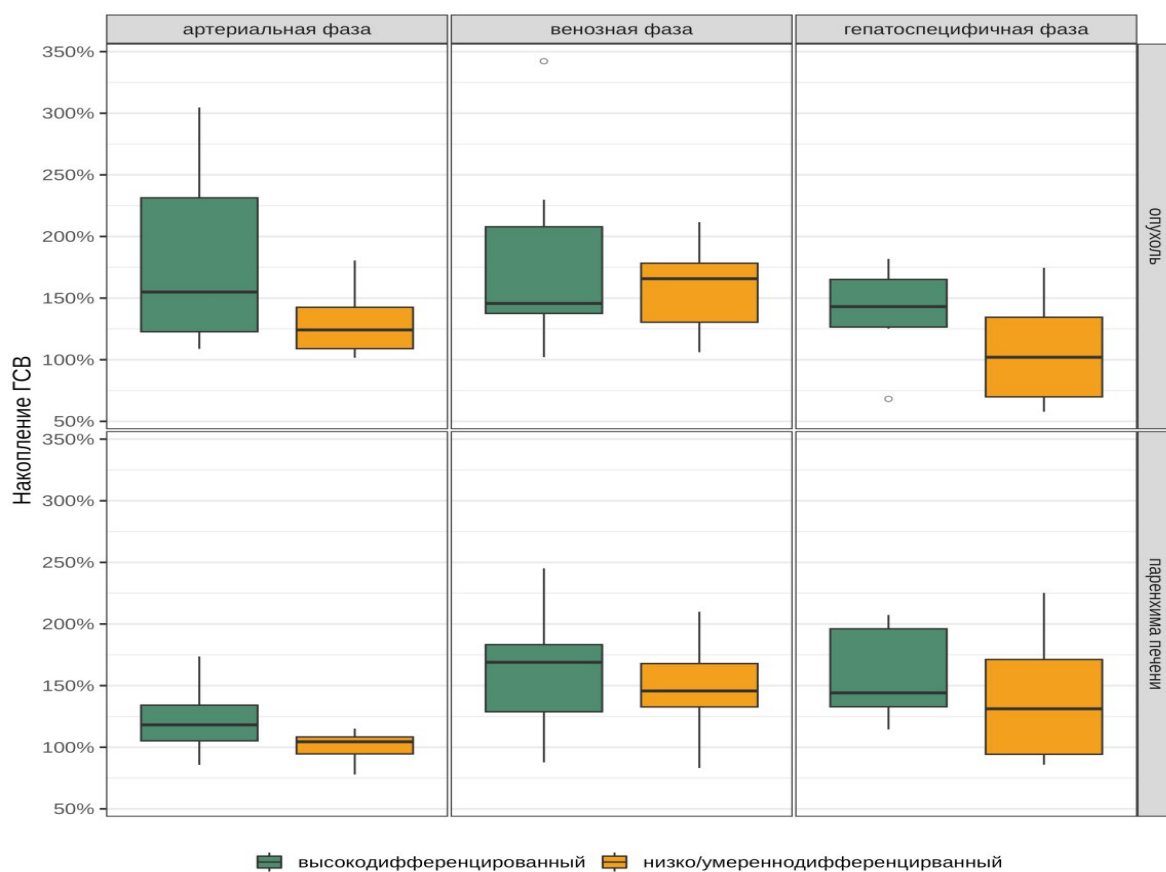


Рисунок 6 — Сигнальные характеристики опухоли и паренхимы печени в зависимости от степени дифференцировки опухоли

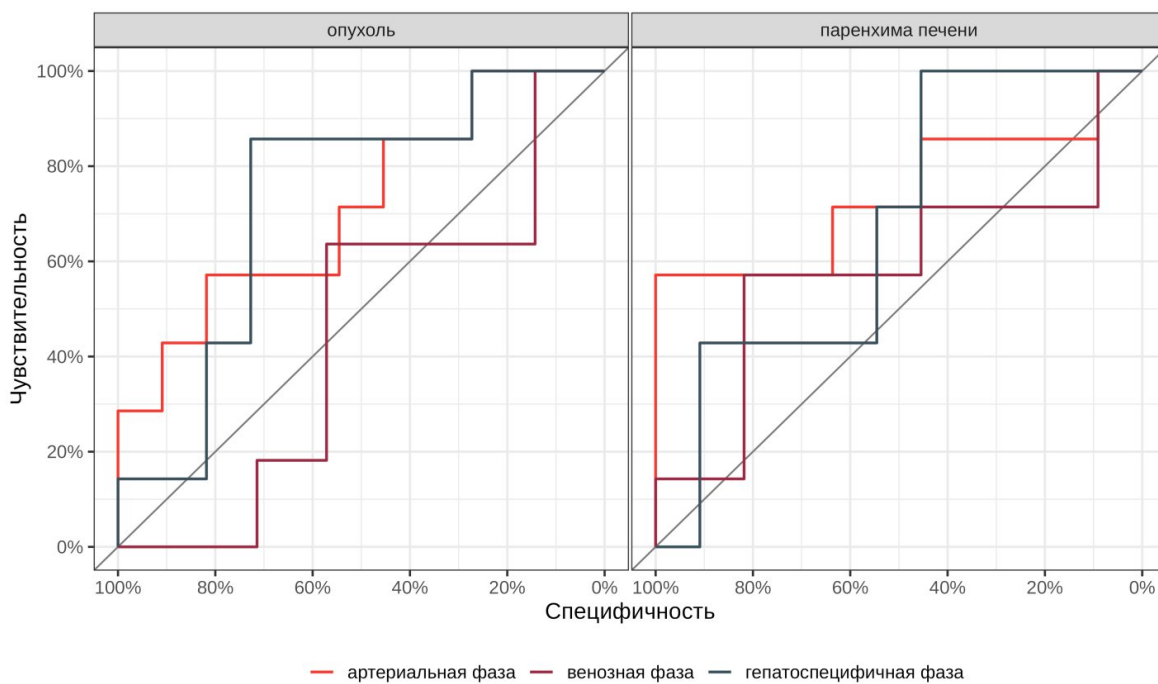


Рисунок 7 — ROC-кривые сигнальных характеристик опухоли и паренхимы печени для дискриминации высокодифференцированных и низко/умереннодифференцированных опухолей

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 мм³, поскольку отражает наибольший процент (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 мм³: 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 мм^3 .
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 (1 мм^3): 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сташкив В.И., Калинин Д.В., Кармазановский Г.Г. Текстурный анализ изображений при комплексном магнитно-резонансном исследовании и молекулярная классификация гепатоцеллюлярного рака — существует ли между ними корреляционная связь? Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 12. – №. 4. – С. 15-22.
2. Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Груздев И.С., Тихонова В.С., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташкив В.И., Ревিশвили А.Ш. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии. //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – №. 4. – С. 245-253.
3. Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташкив В.И., Ревিশвили А.Ш. Воспроизводимость текстурных показателей КТ-и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака //Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27. – №. 3. – С. 84-93.
4. Сташкив В.И., Шантаревич М.Ю., Кармазановский Г.Г. Предикция степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным текстурного анализа магнитно-

резонансных томограмм. Диагностическая и интервенционная радиология. – 2023. – Т. 17. – №. 3.1 – С. 48-57.

5. 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.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC (area Under Curve) – площадь под кривой

E (edge) – уровень фильтрации изображения для получения текстурных показателей высокого порядка

HBV (hepatitis B virus) – вирус гепатита В

HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

ICC (intraclass correlation) – коэффициент внутрикласовой корреляции

LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) – оператор наименьшего сжатия и выбора

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

БО – вычисление текстурных показателей без обработки изображения

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВИ – взвешенные изображения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ИВ – изотропный воксель

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ЛГ – Лапласа-Гаусса

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

ЛГ е ИВ – вычисление текстурных показателей для предварительно приведенного изображения

к изотропному вокселю с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации edge
ЛГ р БО – вычисление текстурных показателей без предварительной обработки изображения с применением фильтра Лапласа Гаусса и уровнем фильтрации periodic

ЛГ р 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

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭВМ – электронная вычислительная машина