

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА»**

На правах рукописи

КОВАЛЕНКО АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА

**ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ
ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

3.1.25. Лучевая диагностика

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.Е. Сеницын**

Москва — 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современные представления по проблеме рака мочевого пузыря: определение, эпидемиология, классификация.....	14
1.2. Диагностика рака мочевого пузыря. Возможности и ограничения традиционных визуализирующих методов диагностики	16
1.3. Подходы к лечению, факторы риска рецидива и прогрессирования при раке мочевого пузыря.....	25
1.4. Текстуальный анализ МРТ: методология и методика, возможности и ограничения. Текстуальный анализ МРТ в диагностике рака мочевого пузыря	29
1.4.1. Общие принципы текстурного анализа.....	29
1.4.2. Текстуальный анализ МР-изображений в определении мышечной инвазии при раке мочевого пузыря	34
1.4.3. Текстуальный анализ МР-изображений в определении степени дифференцировки при раке мочевого пузыря	39
1.4.4. Текстуальный анализ в прогнозе течения рака мочевого пузыря	43
1.4.5. Заключение.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	47
2.1. Характеристика пациентов	47
2.2. Протокол и дизайн исследования	48
3.3. Методика выполнения магнитно-резонансной томографии	50
3.4. Текстуальный анализ магнитно-резонансных томограмм	52

3.5. Методы статистической обработки данных.....	53
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	57
3.1. Оценка диагностических возможностей текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм в предикции мышечной инвазии при раке мочевого пузыря	57
3.1.1. Результаты стандартного клинико-инструментального обследования пациентов	57
3.1.2. Прогностическая модель мышечной инвазии на основании стандартного клинико-инструментального обследования пациентов с раком мочевого пузыря.....	60
3.1.3. Результаты оценки возможностей 2D-текстурного анализа в предикции мышечной инвазии при РМП.....	65
3.1.4. Результаты оценки возможностей 3D-текстурного анализа в предикции мышечной инвазии при РМП.....	70
3.1.5. Комбинированная модель прогноза мышечной инвазии при раке мочевого пузыря	76
3.1.6. Сравнительная оценка точности диагностики мышечной инвазии при раке мочевого пузыря по результатам МРТ и текстурного анализа.....	81
3.1.7. Клинические наблюдения	83
3.1.8. Обсуждение результатов прогнозирования мышечной инвазии РМП ...	93
3.2. Оценка диагностических возможностей текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм в предикции степени дифференцировки опухоли при раке мочевого пузыря	98

3.2.1. Результаты стандартного клинико-инструментального обследования пациентов	98
3.2.2. Результаты оценки возможностей 2D-текстурного анализа в предикции степени дифференцировки при РМП.....	99
3.2.3 Результаты оценки возможностей 3D-текстурного анализа в предикции степени дифференцировки опухоли при РМП	108
3.2.4 Обсуждение результатов прогнозирования степени дифференцировки РМП.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	152
Приложение А. Алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм в диагностике рака мочевого пузыря	152
Приложение Б. Алгоритм работы с программным обеспечением LIFEx version 7.4.0, 7.4.5 для вычисления текстурных показателей.....	153
Приложение В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.....	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) как онкологическая проблема актуален в связи с его распространенностью. В структуре онкологической патологии РМП занимает 9-е ранговое место [70], на его долю приходится до 5% зарегистрированных онкологических заболеваний [59]. По данным мировой статистики (GLOBOCAN, 2022 г.), ежегодно диагностируется порядка 573 тыс. новых случаев РМП [141].

В современных условиях показатель заболеваемости в России составляет 11,93 на 100 тыс. мужского и 2,12 на 100 тыс. женского населения [16].

Смертность при РМП варьирует в разных странах и определяется своевременностью и эффективностью диагностики и лечения [70]. Популяционные регистры показывают существенную зависимость показателей выживаемости от стадии заболевания. Более низкие показатели выживаемости (от 33% до 44%) регистрируются в группе МИРМП [135].

Диагностический алгоритм, требующий использования комплекса неинвазивных и инвазивных процедур, должен завершаться определением стадии заболевания с указанием наличия или отсутствия инвазии мышечного слоя и степени дифференцировки опухоли и, в свою очередь, определять выбор тактики лечения [7].

В соответствии с отечественными и международными рекомендациями перечень основных методов диагностики включает инвазивное исследование - цистоскопию с биопсией опухоли и последующее гистологическое исследование [7, 101]. Как известно, вышеуказанные методы являются в различной степени операторозависимыми и характеризуются определенной субъективностью оценки, а результативность гистологического исследования, помимо прочего, связана с правильностью и полноценностью забора материала [15, 90]. Определение глубины инвазии опухоли может быть затруднено ввиду неполной резекции

образования и высокоэнергетического повреждения тканей. Встречаемость мышечного слоя в первичных гистологических образцах после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) широко варьирует (30-100%) [129]. По данным литературы, в 32% случаев проводится рестадирирование опухоли с T1 до T2 стадии после повторной ТУР [43].

По данным Tempo J et al, более 90% пациентов с диагностированным РМП составляют лица старше 55 лет, а средний возраст постановки диагноза соответствует 73 годам, что предполагает высокую частоту коморбидной патологии и возможные клинические риски при применении инвазивных диагностических процедур [71].

Определение степени дифференцировки РМП путем методов лучевой диагностики ограничено. В ряде исследований описаны возможности предоперационного определения степени дифференцировки опухоли на основании измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [53, 131, 145]. Однако отсутствие единых пороговых величин ИКД, различия в оборудовании и параметрах сканирования, определенная чувствительность диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) к артефактам ограничивают широкое применение данного инструмента.

В связи с этим разработка и внедрение в клиническую практику современных методов лучевой диагностики, имеющих высокую точность в определении мышечной инвазии и степени дифференцировки опухоли при РМП, сохраняет свою актуальность. Приведенные выше данные говорят о необходимости разработки новых методов, способных нивелировать недостатки мануальной диагностики и скомпенсировать субъективность визуальной оценки. С этих позиций обсуждается возможность текстурного анализа МР-изображений, позволяющего совершенствовать оценку МРТ с внутривенным контрастированием, которое считается «золотым стандартом» неинвазивной диагностики при РМП.

Текстурный анализ – это метод количественного анализа медицинских изображений, позволяющий извлекать скрытые паттерны (текстуры, формы, интенсивность сигнала и др.) с помощью математических алгоритмов и специализированных компьютерных программ [86]. Выявление текстурных маркеров позволяет облегчить дифференциально-диагностический процесс и минимизировать систематические ошибки в сложных случаях [152].

Степень разработанности темы

Основной гипотезой настоящего исследования явилось утверждение о возможности использования текстурного анализа МР-томограмм для совершенствования диагностического алгоритма при РМП. Текстурный анализ как новый объективный метод оценки медицинских изображений вызывает все больший научный интерес в онкологии. В последние годы активизировалось изучение его возможностей при РМП, что касается главным образом зарубежных публикаций [97]. Процесс накопления научных данных по этой проблеме к настоящему времени не завершился формированием единой точки зрения относительно использования текстурного анализа в прогнозировании мышечной инвазии и степени дифференцировки опухоли [97]. Дискутабельным остаётся вопрос о выборе с этой целью условий обработки данных исследования, типа импульсной последовательности, режима сегментации МР- томограмм [44, 96, 147]. Сравнительный анализ различных вариантов сегментации в ходе одного исследования не проводился. Не достигнуто однозначного мнения относительно преимуществ той или иной импульсной последовательности в оценке мышечной инвазии и степени дифференцировки РМП. Представлены разноречивые сведения о точности, чувствительности и специфичности текстурного анализа в дифференциальной диагностике МИРМП и НМИРМП и степени дифференцировки опухоли [97]. При этом не сформулированы чёткие подходы по улучшению метрик качества прогностических моделей мышечной инвазии при

РМП с использованием как данных стандартного клинико-инструментального обследования, так и показателей текстурного анализа.

Ограниченный объём информации в отечественной научной литературе, отсутствие доступных для практического здравоохранения прогностических моделей для оценки стадирования РМП с использованием показателей текстурного анализа актуализирует проведение дальнейших исследований по совершенствованию диагностического алгоритма при РМП с решением вопроса о внесении аргументированных доказательств в действующие клинические рекомендации.

Цель исследования

Совершенствование диагностики рака мочевого пузыря на основе использования текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм.

Задачи исследования

1. Провести текстурный анализ МР-томограмм при раке мочевого пузыря и оценить текстурные характеристики в зависимости от типа сегментации (2D- и 3D-сегментация).
2. Разработать и оценить прогностическую модель для дифференциальной диагностики мышечно-инвазивной и немышечно-инвазивной форм рака мочевого пузыря при стандартном клинико-инструментальном обследовании и с включением показателей текстурного анализа.
3. Изучить возможности текстурного анализа в оценке степени дифференцировки рака мочевого пузыря и построить прогностическую модель.
4. Разработать алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм в диагностике рака мочевого пузыря.

5. Предложить разработанную компьютерную программу онлайн-калькулятора прогноза мышечной инвазии при раке мочевого пузыря для внедрения в практическое здравоохранение.

Научная новизна исследования

Проведено сравнение различных опций сегментации МР-томограмм для последующего выполнения текстурного анализа с целью определения мышечной инвазии и степени дифференцировки опухоли при раке мочевого пузыря. Определён спектр текстурных показателей-предикторов мышечной инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря.

Инновационным направлением работы является разработка и сравнительная оценка различных вариантов прогностических моделей инвазии опухоли в мышечный слой – на основе стандартного клинико-инструментального обследования и с применением текстурного анализа МР-томограмм. Доказано, что включение текстурных показателей в комбинированную диагностическую модель повышает качество прогноза инвазии опухоли в мышечный слой.

Впервые разработана компьютерная программа онлайн-калькулятора для дифференциальной диагностики мышечно-инвазивного и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе текстурного анализа.

Впервые на основе сравнительной оценки текстурных показателей МР-томограмм выбран алгоритм машинного обучения, позволяющий построить наиболее релевантную диагностическую модель для прогнозирования степени дифференцировки рака мочевого пузыря без использования инвазивных методов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен и научно обоснован оптимальный алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм при РМП, позволяющий совершенствовать

инструментальную диагностику инвазии опухоли в мышечный слой и степень её дифференцировки на дооперационном этапе.

Продемонстрировано преимущество применения 2D-сегментации над 3D-сегментацией в прогнозировании вероятности мышечной инвазии при РМП. На основании 2D-текстурных показателей и клинико-инструментальных данных разработана диагностическая модель, позволяющая прогнозировать инвазию опухоли в мышечный слой с точностью 77,8%, чувствительностью 75,0%, специфичностью 78,6% на тестовой выборке. Разработан онлайн калькулятор для дифференциальной диагностики МИРМП и НМИРМП (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661610 – «Калькулятор для прогнозирования вероятности мышечной инвазии при раке мочевого пузыря»), позволяющий упростить использование прогностической модели в реальной клинической практике (доступ по ссылке https://mriradiomic.shinyapps.io/mri_radiomic_invas/).

Возможность текстурного анализа в дифференциальной диагностике степени дифференцировки РМП реализована в прогностических моделях на основе 2D- и 3D-текстурных признаков с высокими метриками качества в каждой: точность 78,9%, чувствительность 80,0%, специфичность 78,6% на тестовой выборке. С применением алгоритма машинного обучения XGBoost возможно добиться наилучших дискриминативных параметров модели прогнозирования степени дифференцировки РМП на основе текстурных параметров.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Текстурный анализ МР-томограмм при раке мочевого пузыря является информативным неинвазивным инструментальным методом диагностики мышечной инвазии опухоли. Включение в диагностическую модель 2D-текстурных показателей-предикторов повышает качество прогноза инвазии опухоли в мышечный слой и оптимизирует диагностический алгоритм в неоднозначных клинических ситуациях.

2. Текстуальный анализ МР-томограмм позволяет прогнозировать степень дифференцировки рака мочевого пузыря с одинаковыми предиктивными возможностями режимов 2D- и 3D-сегментации опухоли.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения настоящего исследования явились научные публикации отечественных и зарубежных авторов по выбранной теме, анализ которых позволил сформулировать цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Исследование проводилось с соблюдением принципов доказательной медицины и биомедицинской этики, протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ (заключение № ЭК/068 от № 16.09.2025г.). Объектом исследования явились пациенты с раком мочевого пузыря, при обследовании которых использовался комплекс клинико-anamnestических, морфологических и инструментальных методов исследования, включая МРТ с внутривенным контрастированием и текстуальный анализ МР-томограмм. Обработка полученных результатов осуществлялась применением современных статистических методов. Полученные данные систематизированы, изложены в главе собственных исследований, сопоставлены с имеющимися литературными сведениями. Сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации внедрены в клиническую практику работы отделения лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, учебный процесс кафедры лучевой диагностики и цифровых медицинских технологий факультета фундаментальной медицины МНОИ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».

Личное участие автора в получении научных результатов

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования, от выбора направления исследования, проведения анализа доступной научной литературы, формулирования цели и задач, выполнения текстурного анализа МР-томограмм, осуществления статистической обработки и обобщения полученных результатов с определением их научной и клинической значимости.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на отечественных конгрессах и конференциях:

- на конференции «Парадигма лечения онкоурологических и урологических заболеваний на современном этапе» 2024г., Москва;
- на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 2024, 2025 гг., Москва;
- на XX Международном Конгрессе Российского общества Онкоурологов 2025 г., Москва.

Апробация работы состоялась в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на заседании кафедры лучевой диагностики и цифровых медицинских технологий факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова 12 марта 2026 года (Протокол №2).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи - в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

(электронной вычислительной машины) № 2025661610 – «Калькулятор для прогнозирования вероятности мышечной инвазии при раке мочевого пузыря» (заявка № 2025660579, дата поступления 25 апреля 2025 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07 мая 2025 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 26 отечественных и 126 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 33 рисунками, 21 таблицей и 3 приложениями.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления по проблеме рака мочевого пузыря: определение, эпидемиология, классификация

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных заболеваний среди злокачественных новообразований мочевыделительной системы. По данным Globocan за 2022 г., РМП занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости и 13-е - по показателям смертности [39]. Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 новых случаев [29, 39]. Важно отметить, что Россия входит в первую десятку стран с наиболее высокой заболеваемостью РМП [58]. Данная патология вносит значительный вклад в заболеваемость населения в мире и расходы на здравоохранение ввиду высоких показателей рецидивов и прогрессирования, периоперационных и послеоперационных осложнений, необходимости длительной активной тактики наблюдения [29, 140, 141]. Обсуждаемым вопросом остается 5-летняя выживаемость при РМП, которая зависит от формы: показатель снижается в 2 раза при местнораспространенной форме в отличие от локализованной [71].

Пол и возраст являются двумя ключевыми эпидемиологическими характеристиками, связанными с развитием РМП. Злокачественные заболевания мочевого пузыря чаще регистрируются у лиц мужского пола (соотношение 4:1), что связано с большим распространением среди мужчин факторов риска (курение, профессиональные вредности) [69]. Чаще данной патологии подвержены лица старшего возраста, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 73 года, более 90% случаев приходится на лиц старше 55 лет [35]. Заболеваемость РМП и его агрессивность значительно различаются у мужчин и женщин. Среди всех онкологических заболеваний РМП занимает шестое ранговое место у мужчин, и только семнадцатое - у женщин [36]. Однако у женщин

регистрируются более запущенные формы заболевания с худшим прогнозом [67, 74].

Большинство случаев РМП связаны с внешними факторами риска. Международное агентство по изучению рака (IARC) сообщает о достаточных доказательствах следующих факторов: табакокурение, промышленные химикаты, ионизирующее излучение, некоторые лекарственные средства (циклофосфамид), употребление наркотических средств, шистосоматоз, хронический эндемичный цистит с рецидивирующими паразитарными инфекциями [59]. Когортное исследование 422 010 участников с 30-летним наблюдением продемонстрировало увеличение риска РМП более чем в 2 раза при курении (у мужчин коэффициент риска 2,32, у женщин коэффициент риска 2,75 [78]. По оценкам экспертов из Великобритании, 5,7% новых случаев РМП вызваны воздействием профессиональных канцерогенов [139].

Согласно международной гистологической классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2022) опухоли мочевого пузыря делятся на:

1. Уротелиальные опухоли;
2. Плоскоклеточные новообразования мочевыводящих путей;
3. Железистые новообразования;
4. Урахальные и дивертикулярные новообразования.

Несмотря на значительное разнообразие гистологических вариантов РМП, доминирующим морфологическим типом является уротелиальная карцинома, составляющая более 90% всех случаев [60]. Редкими формами являются плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и нейроэндокринная карцинома. Уротелиальные карциномы в свою очередь могут встречаться в виде широкого спектра гистологических подтипов (микропапиллярная, плазмоцитоподобная, гнездная, саркоматоидная, лимфоэпителиомоподобная), связанных с более высоким риском прогрессирования и рецидива [72, 93, 126].

В стадировании РМП руководствуются общепринятой системой TNM [7], где T – указывает степень местного распространения опухоли, N – указывает состояние регионарных лимфатических узлов, M – указывает наличие отдаленных метастазов.

1.2. Диагностика рака мочевого пузыря. Возможности и ограничения традиционных визуализирующих методов диагностики

Проблеме РМП посвящены консенсусы и гайдлайны ряда авторитетных международных организаций – Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), Европейской ассоциации урологов (EAU), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [37, 54, 101]. В настоящее время в клинической практике основополагающим документом, определяющим диагностический алгоритм и тактику терапии при РМП, являются клинические рекомендации [7].

В диагностике РМП оправдано применение комплекса визуализирующих методов исследования – ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют получить объективную информацию о росте опухоли и наличии регионарных и отдаленных метастазов.

Методы визуализации имеют важное значение в определении стадии заболевания [35]. Каждый из них характеризуется не только определенными преимуществами, но и ограничениями.

Согласно мировым и отечественным рекомендациям [7, 101], приоритетным и обязательным методом обследования пациентов с подозрением на новообразование МП/с обнаруженным образованием по данным неинвазивных методик, является цистоскопия и трансуретральная резекция (ТУР) с обязательным последующим гистологическим исследованием материала.

За последние несколько десятилетий предприняты попытки усовершенствования оптических технологий цистоскопии. Использование

флюоресцентной цистоскопии после внутривульварной экспозиции фотосенсибилизатора позволяет более четко определять границы измененной слизистой [7, 14, 25]. Иным альтернативным вариантом служит узкоспектральная визуализация, повышающая контрастность между неизменной слизистой и гипervasкулярной опухолью благодаря специальным фильтрам [7].

Одной из проблем диагностики РМП является полнота забора материала и точность морфологического исследования. На информативность ТУР оказывает влияние целый ряд факторов – технические сложности, квалификация медицинских работников, высокоэнергетическое повреждение тканей, расположение опухоли, методика резекции [132, 142]. Согласно некоторым данным, удаление опухоли единым блоком (в отличие от традиционной резекции фрагментами) повышает вероятность присутствия мышечного слоя в образце, радикальность резекции и закономерно снижает частоту рецидивов [6, 17, 23, 56], [146]. Сложность резекции локализованных в шейке опухолей сопряжена с риском неполного удаления патологических тканей [56, 146].

Недооценка глубины инвазии ввиду неполной резекции образования и коагуляционного повреждения препарата является не столь редкой ситуацией. Вышеуказанное подтверждается рядом исследований. Так, систематический обзор, включающий данные 8409 пациентов с РМП стадии T_a/T₁, показал, что встречаемость мышечного слоя в первичных гистологических образцах после выполнения ТУР широко варьирует (30-100%). У 17-67% пациентов со стадией T_a и у 20-71% пациентов со стадией T₁ при повторной ТУР обнаруживалась остаточная опухоль. По данным иных источников литературы, до 20-32% опухолей рестадируются со стадии T₁ до стадии T₂ после повторной ТУР [43, 129]. По информации ряда авторов, вероятность отсутствия мышечного слоя в гистологическом образце может превышать 50% [43].

В настоящее время УЗИ является фактически скрининговым методом. Информативность трансабдоминального УЗИ ограничена в дифференцировке глубины внутривульварного распространения опухоли, резко снижается при

опухолях размером менее 5 мм, при стелющемся и инфильтративном характере роста опухоли, при фиксированном внутрипузырном сгустке, и также при отеке стенки [7, 75]. Режим доплерографии позволяет отдифференцировать пристеночный сгусток от новообразования [75].

Одним из современных трендов в диагностике РМП является совершенствование визуализирующих методов. К таким технологиям можно отнести УЗИ с контрастным усилением [137], трехмерную УЗ-цистоскопию [127], что направлено на улучшение стадирования заболевания.

УЗИ с контрастным усилением позволяет отдифференцировать доброкачественную ткань, такую как сгустки или гематомы, от опухоли путем перфузии контрастного вещества. Благодаря различной скорости перфузии отдельных слоев стенки мочевого пузыря УЗИ с контрастным усилением способно различать слои стенки мочевого пузыря, таким образом предсказывая глубину инвазии опухоли. Ультразвуковые контрастные вещества не проникают во внесосудистое пространство и, в отличие от контрастных веществ для МРТ и КТ, могут безопасно применяться у пациентов со сниженной функцией почек. Ограничениями данного вида исследования являются низкая чувствительность (20%) режима ЦДК в обнаружения плоских или бляшковидных образований и опухолей до 5 мм из-за отсутствия в них значительного неоангиогенеза, необходимость использования специализированного контрастного препарата, еще более высокая операторозависимость в сравнении с традиционным УЗИ [137]. В настоящее время в современных урологических рекомендациях УЗИ с контрастным усилением не рассматривается как эффективный метод визуализации РМП, что, в том числе, может быть обосновано малым количеством рандомизированных исследований.

КТ занимает важное место в комплексной диагностике РМП и имеет основной целью поиск отдаленных метастазов [7]. Невозможность дифференцировки слоев стенок и определения степени внутривенной инвазии ограничивают надежное использование КТ в разграничении T1 и T2 стадий

заболевания. По данным литературы, чувствительность КТ в обнаружении метастатического поражения лимфоузлов невысока и составляет всего 52,6% [62]. Обсуждаются возможности двухэнергетической КТ, позволяющей получить разные наборы данных (виртуальные изображения, йодные карты) посредством одновременного использования двух рентгеновских трубок при двух разных уровнях энергии [66]. Уникальные подходы к постобработке изображений дают рентгенологу больше информации в сравнении с традиционным КТ в выявлении потенциально злокачественных очагов и стадировании опухоли.

Позитронно-эмиссионная томография всего тела, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), может использоваться как дополнительный метод обследования при подозрении на отдаленные метастазы при стадии T>2 [7]. ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]ФДГ) не рекомендуется для выявления первичной опухоли, поскольку физиологическая экскреция ФДГ с мочой маскирует накопление препарата в опухоли МП. Изучаемые новые группы РФП без ФДГ показывают потенциал в более четкой визуализации первичного очага, однако не нашли широкого применения в клинической практике в связи с наличием более объективных и доступных методов обследования [89].

На сегодняшний день в соответствии с современными рекомендациями национального и международного уровней основным визуализирующим методом диагностики РМП является МРТ. МРТ имеет преимущества пространственного и контрастного разрешения при отсутствии лучевой нагрузки, позволяет оценить количество, размеры и локализацию образований, местное распространение опухолевого процесса и состояние регионарных лимфатических узлов.

Согласованы единые стандарты подготовки к проведению исследования, режимы его выполнения, позволяющие получить наиболее объективное заключение. Оптимальная интерпретация данных МРТ невозможна без полноценной подготовки и соблюдения временных промежутков между исследованием и предшествующими инвазивными процедурами. Считается, что адекватное растяжение стенок МП достигается путем его опорожнения за 1–2 часа

до исследования и приема 500–1000 мл воды за 30 минут до процедуры [80]. Для предотвращения артефактов от перистальтики кишечника рекомендуется использование спазмолитических препаратов [105].

Сложность диагностики остаточной опухоли на фоне постманипуляционных отежных изменений стенки диктует необходимость соблюдения временных промежутков [2]. Рекомендованный интервал между ТУР/внутрипузырной химиотерапией и последующим МР-исследованием составляет порядка 8 недель [133].

Одним из основных направлений научных исследований по проблеме диагностики РМП является повышение точности МРТ в определении глубины распространения опухоли и стадии процесса, что является отправной точкой в выборе тактики лечения.

На сегодняшний день МРТ входит в стандарт обследования пациентов и нередко является первичным методом диагностики при подозрении на новообразование мочевого пузыря. Диагностические возможности МРТ в оценке стадии и местной распространенности РМП продемонстрированы в ряде крупных работ.

Так, в систематическом обзоре Woo S et al. (2017) проводилась оценка диагностических возможностей МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 и более Тл в прогнозировании мышечной инвазии [52]. Анализ включал 24 исследования с общим числом участников 1774. Основные результаты работы показали, что чувствительность МРТ в диагностике МИРМП составила 0,92 (95% ДИ 0,88–0,95), специфичность 0,87 (95% ДИ 0,78–0,93). Исследования, выполненные на 3 Тл томографах имели более высокую специфичность (0,93), чем исследования с использованием 1,5 Тл сканеров (0,83). Также авторы отметили, что наивысшая чувствительность (0,94) и специфичность (0,95) метода достигнуты в мультипараметрических исследованиях с двумя и более последовательностями, такими как – диффузионно-взвешенные изображения

(ДВИ), карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), серии с динамическим контрастным усилением (ДКУ).

Сопоставимые результаты представлены в другом систематическом обзоре, включающем 1449 обследованных [138]. Чувствительность и специфичность МРТ в предсказании мышечной инвазии составляли 0,90 [95% ДИ 0,83–0,94] и 0,88 [95% ДИ 0,77–0,94].

Отмеченная авторами тенденция к более высокой эффективности 3 Тл томографов в сравнении с 1,5 Тл в выявлении мышечной инвазии объясняется большим соотношением сигнал-шум и прямой зависимостью качества изображений от величины напряжения магнитного поля.

Процедура выполнения и интерпретации МРТ была стандартизирована в 2018 году Panebianco V et al. путем разработки специальной унифицированной шкалы VI-RADS (The Vesical Imaging – Reporting and Data System), считающейся по сей день «золотым стандартом» оценки исследований [98]. Целью VI-RADS является стандартизация формата сканирования и отчетности по патологии МП. Оценочные шкалы VI-RADS базируются на трех последовательностях - T2-взвешенных изображениях (ВИ), ДВИ и ДКУ (рисунок 1.1) [10].

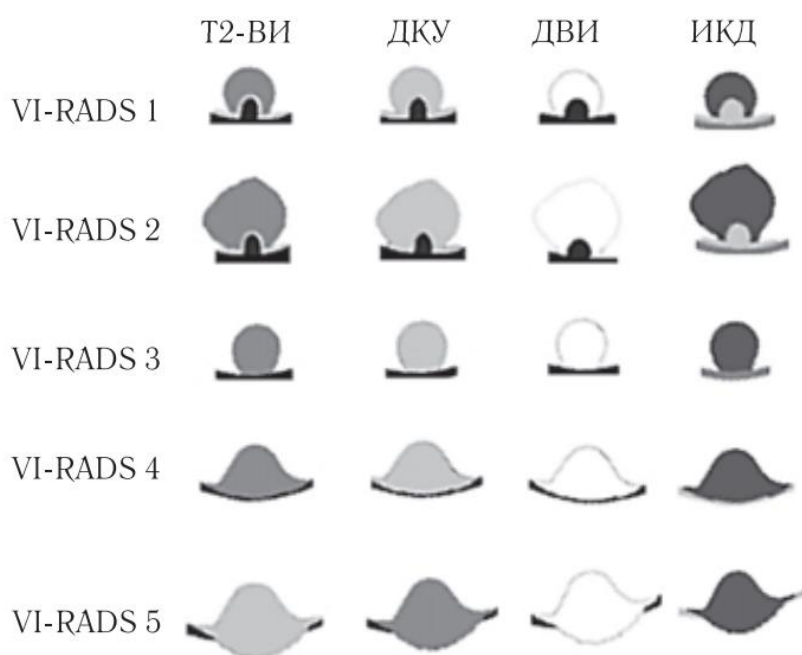


Рисунок 1.1 – Оценочная шкала VI-RADS [10]

В целом ряде работ проанализирована эффективность использования шкалы VI-RADS в клинической практике. Получены весьма неоднозначные результаты. При выбранной точке отсечения VI-RADS ≥ 3 показатели чувствительности и специфичности оценки метода МРТ в диагностике мышечной инвазии значительно варьировали - от 77 до 95% и от 44 до 94% соответственно [50, 88, 95, 99, 100, 114]. В случае точки отсечения VI-RADS ≥ 4 чувствительность оценочной шкалы существенно не менялась (колебания от 76 до 91%), некоторая положительная тенденция отмечена относительно специфичности (76-93% по данным разных авторов) [50, 88, 95, 99, 100, 114].

Изучение информативности VI-RADS в оценке мышечной инвазии при РМП проведено в одноцентровом исследовании Wang Z et al, (2020), в которое включено 220 пациентов с РМП, перенесших ТУР, радикальную или частичную цистэктомию. На основании сопоставления с результатами гистологического заключения наиболее неоднозначными в прогнозе мышечной инвазии явились категории VI-RADS 3 и 4, в которых соотношение гистологически подтвержденных случаев НМИРМП и МИРМП составляло 52,78 и 47,22%, 13,89 и 86,11% соответственно [63]. Аналогичный вывод об ограниченной роли VI-RADS 3 в прогнозировании мышечной инвазии был сделан по результатам другого одноцентрового исследования, включающего данные 159 пациентов, перенесших цистэктомию. Чувствительность оценки VI-RADS 3 составила 0,94, специфичность – 0,68, точность – 0,76, положительная прогностическая ценность – 0,57, отрицательная прогностическая ценность – 0,96, AUC – 0,81 [30]. Следовательно, оценка мышечной инвазии по шкале VI-RADS требует определенной осторожности, несомненно, более объективным считается морфологическое исследование [35].

Применительно к шкале VI-RADS получены неоднозначные данные при изучении так называемой межнаблюдательной согласованности (согласованность характеризует близость результатов при определенных условиях), несмотря на то что VI-RADS призвана систематизировать отчеты МРТ, унифицировать

понимание и интерпретацию данных между рентгенологами. В настоящее время опубликовано значительное количество работ и обзоров, посвященных изучению данного вопроса.

В систематическом обзоре Nesiu A et al, (2025), включающем 1249 обследованных, изучалась эффективность VI-RADS в диагностике РМП и уровень согласованности между наблюдателями [51]. Отмечен широкий диапазон значений коэффициента согласованности Коэна (К) (0,55–0,92), что объясняется разным уровнем опыта рентгенологов и варьируемыми параметрами МР-протоколов. Исследования с более низкими значениями К (0,55) включали исследователей с меньшим опытом применения системы VI-RADS (<50 случаев), тогда как более высокие значения межнаблюдательной согласованности (>0,80) были достигнуты в центрах с укоренившимся стандартом и регулярностью применения VI-RADS. Также, анализ определил несколько факторов, влияющих на диагностическую эффективность в разных исследованиях. Во-первых, исследования с использованием томографов с напряжением магнитного поля 3,0 Тл продемонстрировали более высокую общую чувствительность (90,1% против 83,4%) и специфичность (85,3% против 76,8%) по сравнению с исследованиями, выполненным на 1,5 Тл томографах. Во-вторых, наилучшие диагностические результаты с более узкими доверительными интервалами показаны в крупных исследованиях, включающих более 100 участников. В-третьих, опыт рентгенолога оказался существенным фактором, влияющим на точность диагностики, при этом специалисты с опытом работы более 5 лет достигли наилучшей чувствительности (91,2% против 84,7%) и специфичности (88,4% против 77,9%) в диагностике РМП.

Влияние качества изображений на эффективность диагностики РМП обнаружено в исследовании da Silva MC et al, (2022) и подтверждено тем, что согласованность заключений РМП по VI-RADS между рентгенологами с разным опытом возрастала при улучшении качества изображений (коэффициент К возрастал с 0,547 до 0,726) [143].

Хотя внедрение VI-RADS несомненно снизило межнаблюдательное разногласие в диагностике мышечной инвазии, применение данной шкалы в рутинной практике требует длительного процесса обучения: начинающему рентгенологу для независимой и точной диагностики, а также свободному применению шкалы требуется насмотренность в объеме 100-150 случаев РМП [143].

Вместе с тем, следует помнить о факторах, влияющих на качество гистологического заключения, что связано, прежде всего, с полнотой забора материала. Доказано, что несостоятельные заключения чаще регистрируются после ТУР в сравнении с цистэктомией [35].

Завершая обсуждение диагностических возможностей МРТ, необходимо отметить объективные причины, снижающие эффективность использования метода – локализацию опухоли в так называемых «немых зонах» (треугольник пузыря, шейка, устья мочеточников) [63].

В настоящее время технологии искусственного интеллекта (ИИ) находят все более широкое применение в онкологии. Модели ИИ на основе медицинских изображений и данных радиомики имеют потенциал в выявлении РМП и стадировании заболевания [144]. Изучаются возможности интеграции ИИ в оценку результатов цистоскопии, что направлено на преодоление субъективности визуальной оценки и риска пропуска плоских/мелких опухолей [33, 134]. Применение ИИ не ограничивается только анализом изображений, но и имеет точку приложения в геномике. Так, для прогнозирования риска прогрессирования заболевания, рецидива или выживаемости, в моделях ИИ используются профили экспрессии генов или данные секвенирования ДНК/РНК [144].

Заканчивая обсуждение современных методов диагностики РМП, следует обсудить молекулярную диагностику. Изучение молекулярных биомаркеров в моче в настоящее время служит предметом для развития персонализированной медицины. Традиционные биомаркеры, такие как NMP22, BTA, ImmunoCyt и UroVysion FISH, заложили основу для неинвазивного тестирования, нацеленного

на отдельные белки или хромосомные аномалии, позволяя получить молекулярный профиль опухоли, повысить чувствительность и улучшить диагностику опухолей разной степени злокачественности [151]. Несмотря на эти преимущества, у биомаркеров есть существенные недостатки. Чувствительность и специфичность может варьировать в зависимости от стадии и степени злокачественности опухоли, а также от наличия доброкачественных урологических заболеваний [1]. Сопряженные технические трудности, стоимость анализа и различия в результатах, получаемых в разных лабораториях, препятствуют широкому клиническому применению данного вида диагностики [151].

1.3. Подходы к лечению, факторы риска рецидива и прогрессирования при раке мочевого пузыря

Современные подходы к лечению РМП требуют понимания полной морфологической картины опухоли и распространенности процесса. На сегодняшний день в зависимости от стадии заболевания перечень применяемых методов лечения варьирует и включает химиотерапию, резекцию опухоли, цистэктомия, а также их сочетание [7].

Для корректного определения лечебной тактики необходима прежде всего стратификация пациентов на 2 группы - МИРМП и НМИРМП, а также учет определенных факторов риска [7]. При немышечно-инвазивных формах заболевания лечебная тактика может иметь органосохраняющий характер (ТУР), в то время как при МИРМП требуется выполнение радикальной цистэктомии [7]. Также принимаются во внимание коморбидный фон и ожидаемая продолжительность жизни.

Среди значимых факторов, определяющих группу риска, лечебную тактику и прогноз, следует выделить степень дифференцировки (grade), множественность и размер опухолей [7].

Резюмируя лечебные подходы при РМП, необходимо акцентировать внимание на определяющем значении диагностических процедур, позволяющих охарактеризовать размер и локализацию опухоли, инвазию в мышечный слой, степень дифференцировки опухоли, гистологический профиль. Более того и радикальность оперативного лечения определяется качеством дооперационной диагностики. Недостаточная радикальность хирургического вмешательства является одной из причин возникновения рецидивов и метастазов. Таким образом, лечение РМП – сложный процесс, требующий мультидисциплинарного подхода.

Прогнозирование течения РМП с оценкой рисков рецидива и прогрессирования важно для выбора оптимальной тактики лечения. НМИРМП, будучи наиболее распространенным подтипом опухоли, представляет трудности не только в диагностике, но и в прогнозировании, характеризуется выраженной вариабельностью индивидуальных рисков рецидива и прогрессирования до мышечно-инвазивных форм. Стратификация риска при НМИРМП помогает принимать персонализированные решения по лечению и стратегиям наблюдения [49, 107]. Не достигнуто единой точки зрения относительно прогностической значимости различных факторов, что может быть связано с различиями в выборке и оценке конечных точек. Поиск факторов риска и изучение отдаленных прогнозов у пациентов с НМИРМП в течение многих лет является предметом многочисленных публикаций [87, 107].

В настоящее время для прогнозирования исходов лечения НМИРМП существует несколько оценочных и предиктивных моделей, из которых наиболее широкое распространение получили системы, разработанные Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) [107] и Испанской группой по онкологической урологии (CUETO) [113].

В 2006 г. Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), используя данные из серии рандомизированных исследований по 2596 пациентам, разработала систему расчета вероятности рецидива и выживания у пациентов с

НМИРМП в форме специализированных таблиц [107]. Путем многофакторного анализа к переменным, включенным в калькулятор риска, отнесены: частота рецидивов (первичный /1 и менее рецидива в год / более 1 рецидива в год), количество опухолей (единичная /2-7 / 8 и более), размер опухолей (до 3 см / 3 см и более), Т-стадия (Т_a,Т₁), наличие CIS (да / нет), степень дифференцировки (G1 / G2 / G3). Каждому вышеперечисленному фактору присваивается определенный балл, сумма последних представляет итоговое численное значение (score), в прямой зависимости коррелирующее с той или иной вероятностью рецидива и прогрессирования заболевания. Например, при сумме баллов 1-4 вероятность рецидива через 1 год и 5 лет составляет 24,0% и 46,0%, а при сумме баллов 10-17 вероятность возрастает до 61,0% и 78,0% соответственно. Авторы отмечают важность разделения таких конечных точек как рецидив и прогрессирование, и считают, что подобное позволяет более прецизионному выбору тактики ведения пациентов.

Необходимость предсказания течения заболевания у пациентов, прошедших лечение только с применением адъювантной химиотерапии в виде внутрипузырной инстилляции БЦЖ, привело к разработке таблиц риска CUETO [113]. Путем многофакторного анализа выявлено, что женский пол, рецидивные и множественные опухоли, наличие CIS увеличивают риск рецидива. При этом ранний рецидив (в первые 3 мес.), степень дифференцировки опухоли, Т-стадия должны рассматриваться как предикторы раннего прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день оценочные системы EORTC и CUETO являются наиболее изученными и широко применяемыми. Однако эффективность их порой противоречива. Тогда как одни авторы постулируют о хороших предсказательных возможностях данных моделей [64], другие исследователи ставят под сомнение существующие критерии риска и считают необходимым совершенствование и дополнение оценочных шкал [18, 106].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) и Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) пороговое значение размера опухоли в

3 см признано фактором риска рецидива у пациентов с НМИРМП [62, 101], что согласуется с данными многих исследований по этой проблеме [79, 94]. Tully KN et al., (2020) оценили влияние размера опухоли на исходы заболевания на выборке из 1116 пациентов с high grade НМИРМП. В группе пациентов с размером опухоли ≤ 3 см в сравнении с группой пациентов с размерами опухоли >3 см были выше показатели 1- и 5-летней безрецидивной выживаемости (1 год: 80,5% против 64,9%; 5 лет: 58,6% против 48,3%, $P = 0,048$) и выживаемости без прогрессирования (1 год: 99,1% против 98,6%; 5 лет: 97,7% против 92,4%, $P = 0,054$) [79]. В 2024г. были опубликованы результаты крупного исследования, нацеленного на изучение связи между размером опухоли и прогнозом у пациентов с РМП [87]. За период 2004-2015гг. был проведен анализ крупнейшей базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), основанной Национальным институтом рака США. Всего в исследование было включено 69 478 пациентов. Критериями включения являлись: 1. первичные случаи РМП без отдаленных метастазов; 2. пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство; 3. пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом. Как однофакторный, так и многофакторный анализ подтвердили, что размер опухоли может служить фактором общей и канцер-специфической выживаемости.

Как известно, частота рецидивов зависит от радикальности первичной ТУР и компетентности оценки гистологических препаратов. Согласно некоторым данным, применение новой методики удаления опухолей МП единым блоком (в отличие от резекции фрагментами) повышает вероятность присутствия мышечного слоя в образце и радикальность операции [56, 146].

Завершая обсуждение данного раздела, следует акцентировать внимание на других факторах стратификации риска при НМИРМП, которые интенсивно изучаются в настоящее время – степень дифференцировки опухоли, вовлечение в патологический процесс шейки МП [61, 76, 132].

Таким образом, РМП является актуальной проблемой современной онкологии. Визуализирующие методы имеют важное значение в диагностике

обсуждаемой патологии. Однако традиционные методы, включая МРТ, характеризуются определенными ограничениями, что диктует необходимость совершенствования методик анализа медицинских изображений. Принципиальным в плане персонификации лечения и прогноза течения заболевания является определение инвазии опухоли в мышечный слой.

1.4. Текстуальный анализ МРТ: методология и методика, возможности и ограничения. Текстуальный анализ МРТ в диагностике рака мочевого пузыря

1.4.1. Общие принципы текстурного анализа

В последнее время значительный интерес в онкоурологии представляет поиск новых информативных неинвазивных способов диагностики. В частности, изучаются возможности текстурного анализа [13]. Текстуальный анализ — это новый аналитический инструмент, позволяющий путем компьютерного анализа медицинских изображений с помощью специализированного программного обеспечения получать информацию о структурных особенностях тканей [122]. Суть текстурного анализа сводится к математическому преобразованию распределения интенсивности сигналов и взаимосвязей пикселей в области интереса [122, 147]. Традиционно процесс текстурного анализа включает следующие этапы:

1. обработка изображений в виде их нормализации и применения различных фильтров (факультативный этап);
2. сегментация зоны интереса;
3. извлечение текстурных показателей из зоны интереса с помощью специализированного программного обеспечения;
4. статистический анализ данных и отбор предиктивных текстурных показателей;
5. разработка прогностической модели.

Промежуточным этапом между сегментацией и извлечением радиомических характеристик является предварительная обработка изображений. Данный этап факультативен для выполнения и нацелен на «гомогенизацию» изображений, что особенно актуально в случае неоднородности выборки. Известные способы предобработки изображений крайне вариативны [26]. К наиболее часто встречающимся относят следующие - интерполяция к изотропному вокселю, фильтрация уровней интенсивности, дискретизация количества и ширины ячейки (бина), применение фильтров (Лапласа-Гаусса, Вейвлет-фильтров и др) [22, 122]. Предварительная обработка изображений призвана служить важным этапом стандартизации исследования и повышения воспроизводимости текстурных параметров [38, 77, 85].

Текстурные признаки, извлекаемые из медицинских изображений путем специализированных программ, традиционно подразделяются на несколько групп [104]:

1. показатели первого порядка - являются характеристиками гистограммы и описывают распределение интенсивности вокселей в изображении. К таковым относятся куртозис, энтропия, скошенность, значения интенсивности, коэффициент асимметрии и однородность.
2. показатели второго порядка - базируются на основе взаимоотношения вокселей в области интереса и характеризуют пространственное распределение интенсивности уровней серого в изображении (Grey-LevelRunLengthMatrix (GLRLM), Grey-LevelZoneLengthMatrix (GLZLM), GreyLevelCooccurrenceMatrix (GLCMNeighborhoodGrey-LevelDifferenceMatrix (NGLDM) и др).
3. показатели более высокого порядка - получаются путем применения фильтров.

Текстурный анализ, являющийся в определенной степени «виртуальной биопсией», направлен на изучение гетерогенности тканей [4, 8, 84, 86]. В то время как биопсия фиксирует гетерогенность лишь одного анатомического участка

(который, при этом может иметь низкую информативность ввиду малоклеточности), радиомика позволяет неинвазивно изучить характер всего объема опухоли [20].

История широкого клинического применения текстурного анализа ограничивается XXI веком, причем областью наибольшего интереса является онкология [5, 9, 104]. Практическая составляющая применения текстурного анализа широко представлена в отношении как лучевых (КТ, ПЭТ-КТ, рентген), так и нелучевых методов (МРТ, УЗИ) диагностики [3, 11, 12, 21].

Несмотря на возрастающее число исследований, посвященных применению текстурного анализа в диагностике различных онкологических заболеваний, одним из актуальных и нерешенных вопросов остается стандартизация методики текстурного анализа [19, 24, 31].

Различия воспроизводимости текстурных показателей на разных сканерах, при различных параметрах исследования и методах сегментации являются наиболее существенным препятствием в разработке моделей для рутинного клинического применения. Данные систематического обзора 41 исследования [130] показали, что воспроизводимость радиомических признаков в разной степени чувствительна к настройкам получения изображений, алгоритмам реконструкции и предварительной обработке исследований, используемому программному обеспечению. Текстурные признаки первого порядка (показатели гистограммы и др.) были более воспроизводимыми, чем параметры второго (такие как параметры уровней серого) и более высокого порядка. Рядом авторов текстурные параметры первого порядка рассматриваются как более доступные для интерпретации, в сравнении с показателями более высокого порядка, причинно-следственную связь которых с изучаемой патологией трудно вывести [46, 47, 68].

Недостаточная унификация отчетности о проведенных исследованиях в области радиомики дополнительно препятствует ее широкому и свободному использованию в клинической практике. Разработанный в 2023 г. чек-лист (CheckList for Evaluation of Radiomics research, CLEAR), содержащий

рекомендации по структурированному изложению результатов работ, призван стандартизировать итоги радиомических исследований и облегчить дальнейший комплексный сравнительный анализ работ [40].

В связи с отсутствием единых регламентированных стандартов проведения текстурного анализа, методика последнего может иметь различия, в том числе при РМП. В большинстве опубликованных работ, посвященных текстурному анализу при обсуждаемой патологии, для сегментации выбиралась непосредственно опухоль [119], однако некоторые авторы использовали дополнительные области интереса [48]. Так, в исследовании Zheng J et al впервые анализировалась не только сама опухоль, но и ее основание [48]. Тот факт, что 10 из 23 текстурных предикторов мышечной инвазии были извлечены из основания опухоли, доказал, что радиомические характеристики основания опухоли обладают не меньшим диагностическим потенциалом и информативностью. Lim et al, (2019) использовали текстурные признаки, извлеченные как из опухоли, так и из прилежащей к ней паравезикальной клетчатки, для определения T-стадии заболевания [147].

Для выполнения работ авторами выбирается различное специализированное программное обеспечение (ITK-SNAP, 3DSlicer, PyRadiomics, MatLab, TexRAD, LIFEx), что затрудняет объективное сравнение результатов исследований между собой [48, 118]. На данный момент не проведено крупных исследований, направленных на сравнение воспроизводимости текстурных переменных при применении разных компьютерных программ.

Следует отметить, что методика сегментации медицинских изображений, как одного из важных этапов текстурного анализа, также варьирует и не имеет единых стандартов. В опубликованных работах используется как двумерная сегментация (2D-ROI) на срезе с максимальным размером опухоли [148], так и трехмерная сегментация (3D-ROI) всего объема образования [48]. Большинство работ, посвященных определению степени дифференцировки (grade) РМП, были выполнены с применением 3D-сегментации [108, 123]. В свою очередь в работах,

изучающих наличие мышечной инвазии, то есть фактически Т-стадию заболевания, в равной степени отдавалось предпочтение как 2D- [148], так и 3D-ROI [111]. Каждая группа исследователей рекомендует определенный тип сегментации для получения высокоинформативных данных и выявления статистически достоверных предикторов дифференцировки. Например, 3D-радиомическая модель Zheng J et al, (2019) для разделения МИРМП и НМИРМП [48], построенная на основе 23 текстурных показателей, при проведении регрессионного анализа показала площадь под кривой (AUC) на обучающей и тестовой выборках 0,912 и 0,874 соответственно. Аналогичные хорошие дискриминативные показатели получили Wang H et al, (2020) [55], проведя 2D-текстурный анализ и разработав радиомическую модель прогноза мышечной инвазии, имеющую точность 84,7% и 80,9%, AUC 0,880 и 0,813 на обучающей и тестовой выборках соответственно. Таким образом, окончательная единая точка зрения по обсуждаемому вопросу на сегодня не достигнута.

Оптимистичные результаты работ по текстурному анализу при РМП в определенной мере могут быть обусловлены тем, что большинство исследований выполнялись на одном томографе [44, 48]. С целью стандартизации изображений и нивелирования влияния различных параметров сканирования ряд исследователей прибегали к тем или иным вариантам предварительной обработки томограмм. По данным литературы, для нормализации области интереса, улучшения характеристик изображения и смягчения уровня шума применялись фильтры Лапласа-Гаусса [147], вейвлет-фильтры [96], а также фиксированные диапазоны уровней серого [55, 148]. Важно отметить, что использование тех или иных методов предварительной обработки изображений показало неоднозначные результаты. Работы Lim CS et al, (2019) [147] и Razik A et al, (2021) [148] продемонстрировали, что применение фильтров Лапласа-Гаусса не повышало предиктивные возможности моделей. Так, в исследовании Razik A et al, (2021) ко всем анализируемым последовательностям (Т2-ВИ, ДВИ, ИКД) применялись пять фильтров Лапласа-Гаусса с различными коэффициентами пространственного

масштабирования SSF (spatial scale factor) от 2 до 6 мм [148]. Неотфильтрованные изображения также анализировались (SSF 0). Среди показателей, имеющих высокую способность разделения классов по признаку мышечной инвазии, вошли лишь параметры из неотфильтрованных (SSF 0) ИКД. В свою очередь в другом исследовании, выполненном Xu X et al, (2019) и посвященном изучению возможностей мультипараметрического текстурного анализа МРТ в разделении МИРПМ и НМИРМП, предварительно использовали 5 различных шкал уровней серого для нормализации и стандартизации изображений [117]. По мнению авторов, применение нескольких шкал позволило сохранить большой объем радиомической информации и предоставило большее количество потенциально информативных текстурных признаков для дифференцировки групп по критерию мышечной инвазии.

Важно отметить разнообразие перечня подвергаемых текстурному анализу импульсных последовательностей в различных исследованиях. Обнадёживающие результаты могут быть получены при анализе как одной [111], так и нескольких последовательностей [32, 117]. Во всех работах, посвященных изучению степени дифференцировки РМП, анализировались импульсная последовательность ИКД [32, 123]. Вероятно, это может быть связано с установленной корреляцией между степенью гистологической дифференцировки РМП и средним значением ИКД [116].

Таким образом, вопрос стандартизации проведения текстурного анализа до сих пор является актуальным, в том числе при РМП.

1.4.2. Текстурный анализ МР-изображений в определении мышечной инвазии при раке мочевого пузыря

Перечень научных исследований, посвященных текстурному анализу МРТ в определении мышечной инвазии при РМП, довольно ограничен. Представленные

результаты свидетельствуют о большом потенциале данного метода, хотя и носят нередко противоречивый характер.

В качестве инструмента сегментации для достижения цели выбирали как 3D-ROI [111], так и 2D-ROI [147]. По утверждению авторов представленных работ при обоих типах сегментации были получены достаточно высокие дискриминативные показатели. При использовании 3D-ROI величина ROC-AUC в модели прогноза мышечной инвазии составляла от 0,76 до 0,91 [48, 111]. В свою очередь использование 2D-ROI позволило добиться ROC-AUC от 0,74 до 0,98 [83, 114].

Среди текстурных показателей-предикторов, включаемых в модели по прогнозу мышечной инвазии, наиболее часто упоминались показатели второго порядка (CM, RLM, GLSZM, NGTDM) [48, 55]. Второй по частоте упоминаемой группой являлись параметры гистограммы (показатели первого порядка) [55]. В исследовании Xu X et al, (2019) [117] статистически значимые различия между МИРПМ и НМИРМП были выявлены по 19 текстурным переменным (11 ДВИ, 4 Т2-ВИ, 4 ИКД). 17 переменных относились к показателям второго порядка (RLM, CM), 2 – к признакам гистограммы. Преимущественную роль ДВИ параметров (14 из 19) в дискриминации мышечной инвазии авторы связывают с большим пролиферирующим потенциалом, высокой клеточностью и меньшим внеклеточным пространством у мышечно-инвазивных опухолей, что лучше отражается на ДВИ и ИКД последовательностях. В исследовании Wang H et al, (2020) [55] текстурный анализ трех импульсных последовательностей (Т2-ВИ, ДВИ, ИКД) у 106 обследованных установил, что показатели второго порядка составляют 94% среди отобранных текстурных предикторов мышечной инвазии, а на показатели ДВИ+ИКД приходится 78%.

В работе Lim CS et al, (2019) единственным предиктивным параметром прогноза мышечной инвазии являлась энтропия (показатель первого порядка) [147]. Авторы провели 2D-текстурный анализ Т2-ВИ и ИКД непосредственно опухоли и прилежащей к ней паравезикальной клетчатки. Преследуя цель

стандартизировать область интереса, толщина участка паравезикальной жировой ткани определялась как расстояние между медиальной стенкой вертлужной впадины и головкой бедренной кости. Важной особенностью исследования являлось также то, что у всех обследованных (n=36) МРТ было выполнено после ТУР в связи с тем, что одной из целей исследования являлось изучение возможностей текстурного анализа в дифференцировке опухоли от постманипуляционных воспалительных изменений стенки мочевого пузыря после биопсии. Опухоли стадии $\geq T3$ и прилежащая экстравезикальная клетчатка имели большую энтропию, чем опухоли категории $\leq T2$, а опухоли стадии $\geq T2$ и прилежащая экстравезикальная клетчатка имели большую энтропию, чем опухоли стадии T1. Таким образом, результаты работы показали, что текстурный анализ МРТ позволяет определять местную стадию РМП, дифференцировать экстравезикальное воспаление от опухолевой инфильтрации, может выступать в качестве неинвазивного метода выявления МИРМП после неинформативной ТУР и потенциально исключить повторную ТУР.

Özdemir H et al, (2023) на примере 60 наблюдений изучили диагностические возможности только показателей формы опухоли по T2-ВИ и ИКД в разграничении МИРМП и НМИРМП [103]. Установлено, что МИРМП менее сферичны, более плоские и имеют большую площадь поверхности ($p < 0,05$). В свою очередь большая сферичность опухолей отмечалась в группе НМИРМП ($p = 0,05$). Характеристики формы, полученные с помощью ИКД, имели тенденцию к более высокой точности в оценке мышечной инвазии, чем полученные с помощью T2-ВИ (83,3% и 78,2% соответственно). Акцентируется внимание на важности оценки характеристик формы опухоли, поскольку последние менее зависимы от параметров сканирования и различных настроек томографов в отличие от текстурных параметров второго порядка, характеризующих распределение интенсивности уровней серого в изображении.

Ряд работ утверждает, что мультипараметрический набор данных для текстурного анализа является предпочтительнее монопараметрического [117, 136].

Исследованиями также доказано, что диагностическая точность текстурных параметров в прогнозировании мышечной инвазии выше, чем у традиционных МРТ-характеристик, а комбинация вышеуказанных друг с другом позволяет повысить информативность моделей.

В единичных исследованиях на небольшой когорте пациентов проанализированы показатели точности текстурного анализа трех МР-последовательностей (T2-ВИ, ДВИ, ИКД) в диагностике МИРМП и НМИРМП [117]. Модели, построенные по T2-ВИ и ДВИ+ИКД имели хорошие дискриминативные показатели - площадь под кривой при ROC-анализе превышала 0,8 для всех моделей, показатели чувствительности, специфичности и точности составляли 78,17%, 81,46% и 79,63% для модели по T2-ВИ, 82,40%, 80,08% и 81,37% для модели по ИКД. Однако комбинация сразу трех последовательностей позволила добиться наилучшего прогностического потенциала (AUC 0,98, чувствительность 92,6%, специфичность 100%, точность 96,3%).

Следует, однако, обратить внимание, что комбинация анализируемых импульсных последовательностей не является регламентированной, а определяется выбором автора исследования. Так, в работе Liu et al, (2023) изучена комбинация следующих импульсных последовательностей - T2-ВИ+ДВИ, T2-ВИ+ДКУ, T2-ВИ+ДВИ+ДКУ [136]. Показатели прогноза мышечной инвазии были наиболее оптимальными при последнем варианте (AUC 0,901).

Исследование Xu S et al, (2020) сосредоточено на текстурном анализе одной импульсной последовательности (ДВИ) с целью оценки эффективности интеграции радиомики с результатами ТУР в прогнозировании мышечной инвазии [44]. Доказано, что сочетание радиомических данных с ТУР повышает чувствительность (0,964) и точность (0,897) модели в решении поставленной задачи.

Прогностическая модель, разработанная Zheng J et al, (2019), основана на комбинации размера опухоли и 23 текстурных показателей T2-ВИ [48]. Для

представленной комбинированной модели площадь под кривой на тестовой выборке составила 0,876, что превосходило ТУР (AUC 0,803) и МРТ (AUC 0,680).

Wang H et al, (2020) разработали комбинированную номограмму по прогнозу мышечной инвазии, включающую радиомические данные трех последовательностей (T2-ВИ, ДВИ, ИКД) и качественную МР-переменную – наличие или отсутствие сосудистой ножки опухоли [55]. Комбинация текстурных и качественного признаков позволила добиться на тестовой выборке площади под кривой (AUC) 0,877, точности 84,8%, чувствительности 86,7% и специфичности 81,5%.

Рядом исследований показано, что добавление текстурных параметров к VI-RADS повышает качество моделей в предсказании вероятности мышечной инвазии и степени дифференцировки при РМП и представляет пользу для врачей-рентгенологов с небольшим опытом визуализации данной патологии [45, 82, 83, 110].

Таким образом, текстурный анализ признается перспективным методом оценки инвазии опухоли в мышечный слой при РМП. Проблемным моментом является отсутствие унифицированных требований к выполнению процедуры исследования и анализа изображений. Это касается типа сегментации изображения, вариантов предварительной обработки, выбора импульсной последовательности. С этим связана вариабельность представленных литературных данных. Сложность внедрения текстурного анализа в реальную клиническую практику объясняется также отсутствием доступных компьютерных калькуляторов с оптимальным набором клиничко-радиомических предикторов для построения прогноза.

1.4.3. Текстуальный анализ МР-изображений в определении степени дифференцировки при раке мочевого пузыря

Согласно классификации ВОЗ, выделяют три степени дифференцировки (grade) РМП: высоко-, умеренно и низкодифференцированный [102].

Определение степени дифференцировки опухоли влияет на принятие клинических решений. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями низкая степень дифференцировки (G3) опухоли является фактором высокого риска и требует дополнительных или более радикальных методов лечения [7]. Для РМП низкой степени дифференцировки характерны более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [42].

Заключение о степени дифференцировки РМП формулируется по результатам гистологического исследования. Однако сейчас предпринимаются усилия по поиску маркеров дифференцировки опухоли при проведении текстурного анализа, которые хорошо коррелируют с гистологическими данными. Это представляется особенно актуальным в тех случаях, когда интраоперационный забор материала не бывает успешным.

Ранее в ряде исследований изучена возможность дооперационного неинвазивного определения степени дифференцировки РМП по данным МРТ на основании измеряемого коэффициента диффузии, при этом значения ИКД и степень дифференцировки опухоли были обратно пропорциональны. Так, по данным Al Johi RS et al, (2018), пороговое значение ИКД, позволяющее разделять опухоли высокой и низкой степени дифференцировки, соответствовало $0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (AUC 0,74, чувствительность 91,7%, специфичность 60%) [53]. В других исследованиях пороговые значения составили $0,82 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [131] и $1,135 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [145]. Отсутствие единых пороговых величин ИКД, различия в оборудовании и параметрах сканирования, высокая чувствительность ДВИ и ИКД к артефактам ограничивают широкое применение данного инструмента [92].

Впервые возможность ТА в прогнозировании степени дифференцировки НМИРМП изучена в исследовании Li L et al, (2023) [32]. Независимыми клиническими предикторами high grade РМП оказались возраст и количество опухолей. 3D-радиомическая модель, основанная на совместной оценке T2-ВИ и ИКД 169 обследованных, показала более высокую производительность (AUC 0,910, чувствительность 0,947, специфичность 0,844, точность 0,882), чем отдельные модели по T2-ВИ (AUC 0,809, чувствительность 0,867, специфичность 0,722, точность 0,765) и ИКД (AUC 0,869, чувствительность 0,833, специфичность 0,815). Наилучшие дискриминативные характеристики получены в комбинированной клиничко-радиомической модели (AUC 0,931, чувствительность 0,895, специфичность 0,875, точность 0,882), включающей 2 клинических параметра и 24 радиомических.

В ряде других работ [32, 108, 118, 119] аналогичным образом были продемонстрированы возможности мультипараметрического ТА в прогнозировании степени дифференцировки РМП. Например, в исследовании Wang H et al, (2019), вошло 100 пациентов [118]. Авторы использовали трехмерную область интереса (3D-ROI). Разработанные модели по отдельным импульсным последовательностям (T2-ВИ, ДВИ, ИКД) имели удовлетворительные метрики качества (на тестовой выборке AUC и точность от 0,77 до 0,80, чувствительность от 0,77 до 0,85, специфичность 0,76), однако мультипараметрическая модель с 7 показателями обладала наибольшей точностью и специфичностью (на тестовой выборке AUC 0,93, чувствительность 0,77, специфичность 0,88, точность 0,83).

Li L et al, (2024) сравнили эффективность традиционного анализа МРТ и текстурного анализа в градации низко- и высокодифференцированных вариантов РМП и показали, что текстурный анализ может представлять дополнительную ценность в предоперационной неинвазивной диагностике [108]. В группу обследованных вошло 255 пациентов. Для текстурного анализа были выбраны T2-ВИ и ИКД. Статистически достоверными предикторами степени дифференцировки по данным традиционного анализа МРТ являлись среднее

значение ADC (mADC), VI-RADS-score и количество опухолей. Построенная на их основе модель имела следующие метрики качества на тестовой выборке – AUC 0,806, чувствительность 0,744, специфичность 0,794. Среди радиомических моделей прогностическая эффективность бипараметрической (AUC 0,867) была лучше, чем у моно-моделей по T2-ВИ (AUC 0,863) и ИКД (AUC 0,805).

Статистически значимые различия между опухолями низкой и высокой степени дифференцировки выявляются преимущественно в показателях, извлеченных из ИКД [96, 118, 119, 148]. Так, в работе Wang W et al, (2023) показано, что ИКД имеет большую ценность в сравнении с ДВИ в прогнозировании степени дифференцировки опухоли [96]. В радиомическую модель прогноза степени дифференцировки РМП вошло 3 текстурных признака второго порядка (GLCM, GLSZM), 2 из которых из ИКД (AUC на обучающей и тестовой выборке 0,784 и 0,733). Независимыми клиническими предикторами high-grade РМП по данным многофакторного регрессионного анализа оказались клиническая T-стадия и множественность опухолей. Комбинация клинических и радиомических переменных повысила эффективность модели (значение AUC достигло 0,846). Значимость последовательности ИКД в прогнозе степени дифференцировки клеток связывается авторами с тем, что опухоли с разной степенью злокачественности будут иметь вариабельную степень диффузии молекул воды, и различия в подгруппах будут очевиднее представлены на ИКД. Однако эта точка зрения не является окончательной и нуждается в дальнейшей аргументации.

Сравнение возможностей текстурного анализа ИКД изображений, полученных при различных b-факторах ($b=1000$ с/мм², $b = 1700$ с/мм² и 3000 с/мм²), выполнено в работе Feng C et al, (2022) [123]. Радиомические характеристики из ИКД₁₇₀₀, могут повысить точность разграничения low и high-grade опухолей (на тестовой выборке AUC 0,745, чувствительность 0,909, специфичность 0,600) по сравнению с характеристиками из ИКД₁₀₀₀ (на тестовой выборке AUC 0,582, чувствительность 0,548, специфичность 0,800). В качестве

ограничения своей работы авторы отмечают тот факт, что получение изображений с b-фактором более 1000 с/мм^2 нечасто в рутинных исследованиях и ограничено в томографах с напряженностью поля 1,5 Тл и менее из-за низкого соотношения сигнал/шум (SNR).

До настоящего времени сведения о предикторах степени дифференцировки РМП по результатам текстурного анализа в научных публикациях крайне разноречивы. Сообщается, что независимыми предикторами степени дифференцировки могут являться показатели формы [123], показатели как первого [108, 148], так и второго порядков [96, 119]. По мнению Zhang X et al, (2017) [119] показатели второго порядка GLCM характеризуют гетерогенность опухоли и потенциально обладают большей способностью к распознаванию степени дифференцировки и злокачественного потенциала клеток.

По данным Razik A et al, (2021), изучающих роль только текстурных признаков первого порядка, опухоли high-grade показали более высокие значения куртозиса и значительно более низкие значения mean (средняя интенсивность оттенков серого) и MPP (mean of positive pixels, среднее значение положительных пикселей) по ИКД ($AUC > 0,8$, от 0,828 до 0,897), что объясняется выраженной клеточностью низкодифференцированных опухолей, большим ограничением свободной диффузии молекул воды в интерстициальном пространстве и, соответственно, более низкой интенсивностью сигнала на ИКД [148].

Одним из новых направлений является изучение возможностей текстурного анализа в прогнозировании гистологических подтипов уротелиальной карциномы МП, что важно с практической целью, так как считается, что определенные подтипы уротелиальной карциномы сопряжены с худшими клиническими исходами и могут требовать более активной и агрессивной лечебной тактики [61, 149, 150]. В радиомическую модель прогноза гистологического подтипа РМП вошло 6 текстурных признаков первого и второго порядков (куртозис, скошенность, GLCM, GLDM, GLSZM), все из которых относились к ИКД (AUC на обучающей и тестовой выборке 0,748 и 0,789). Независимыми клиническими

предикторами гистологического подтипа являлись клиническая T-стадия и гидронефроз. Сочетание клинических и радиомических переменных повысило эффективность модели (значение AUC достигло 0,810).

Таким образом, текстурный анализ МРТ является современным трендом в диагностическом алгоритме при раке мочевого пузыря, в том числе предпринимаются попытки использовать данный метод в неинвазивной оценке степени дифференцировки опухоли. Однако на настоящем этапе однозначных результатов в этом направлении не достигнуто.

1.4.4. Текстурный анализ в прогнозе течения рака мочевого пузыря

Высокая частота рецидивов является ключевым фактором, существенно влияющим на прогноз пациентов с РМП. Точное прогнозирование риска рецидива имеет решающее значение для разработки стратегии лечения и последующего наблюдения.

Поскольку стратификация риска базируется на клинико-морфологических данных и результатах ТУР, в настоящее время актуален поиск новых неинвазивных маркеров. В этой связи изучается возможность применения текстурного анализа для прогноза ранних и поздних исходов течения РМП.

Итогом работы Xu X et al, (2019), основывающейся на 6-летнем периоде наблюдения за 71 пациентом, стала разработка прогностической номограммы стратификации рецидива РМП с использованием мультипараметрической МРТ и клинических факторов [28]. Итоговая модель с двумя независимыми предикторами (мышечно-инвазивный статус, Rad-score) показала хорошую производительность в обучающей (точность 88%, AUC 0,915, $p < 0,01$) и проверочной (точность 80,95%, AUC 0,838, $p = 0,009$) когортах. Перечень итоговых текстурных показателей-предикторов насчитывал 32 параметра.

В более крупном ретроспективном исследовании Yang G et al, (2024), включающем 229 пациентов, также была проведена оценка возможностей

мультипараметрического текстурного анализа МР-исследований в прогнозировании рецидива заболевания [57]. Пациенты были разделены случайным образом на обучающую (n=160) и проверочную (n=69) выборки. Эффективность прогнозирования рецидива диагностических моделей оценивалась с использованием C-индексов. Результаты показали, что комбинированная клинико-радиомическая модель, включающая три ключевых предиктора (одинурия, наличие ранее злокачественных новообразований и Rad-score) способна предсказывать 1-, 2- и 3-летнюю вероятность рецидива на 67,68% эффективнее клинической модели. C-индекс в обучающем и тестовом наборах данных равнялся 0,853 (95% ДИ, 0,829–0,877) и 0,832 (95% ДИ, 0,784–0,880) соответственно.

В другом исследовании Cai et al, (2024), включающем данные наблюдения за 80 пациентами, была разработана комбинированная клинико-радиомическая номограмма прогноза безрецидивной выживаемости на основе мультипараметрического текстурного анализа МРТ [124]. Конечная точка исследования была определена как интервал между датой операции и первым рецидивом заболевания или датой смерти, связанной с основным заболеванием. Перечень критериев, стратифицирующих риск безрецидивной выживаемости, включал Rad-score, стадию pT и лимфоваскулярную инвазию. C-индекс комбинированной модели составил 0,807 (95% ДИ, 0,713–0,901).

Эффективную степень предсказания безрецидивной выживаемости у пациентов с МИРМП может демонстрировать даже одна импульсная МР-последовательность, что доказано в исследовании Zhang S et al, (2020) [125]. Радиомическая сигнатура, построенная с помощью метода LASSO-регрессии, достигла лучших результатов в прогнозировании безрецидивной выживаемости (C индекс 0,702,) чем клиническая модель (индекс C 0,682).

Для изучения отдаленных исходов заболевания делается выбор также в пользу КТ-исследований. Например, оценка клинических и радиомических характеристик венозной фазы предоперационного КТ для прогнозирования общей

выживаемости у пациентов с РМП в первые 1-7 лет после радикальной цистэктомии изучено в исследовании Woźnicki P et al, (2022) [121]. Медианное время наблюдения за пациентами составило 56 месяцев. Радиомические характеристики извлекались из опухоли, регионарных лимфоузлов (подвздошные, запирательные, перивезикальные) и паравезикальной клетчатки. Комбинированная клиничко-радиомическая модель, включающая 5 текстурных параметров и 5 клинических переменных (pT3 и выше, положительный хирургический край резекции R1+, pN+, возраст), стратифицировала пациентов на группы высокого и низкого риска со значительно различающейся общей выживаемостью (AUC 0,785, $p < 0,001$).

Прогнозирование риска рецидива заболевания в первые 2 года после операции по данным мультифазного текстурного анализа КТ-изображений изучено в исследовании Qian J et al, (2022) [65]. Модель прогноза, основанная на данных 183 обследованных, включала три независимых фактора — количество опухолей, степень злокачественности опухоли и суммарный радиомический балл Rad-Score (AUC на обучающей и тестовой группах 0,813 и 0,838 соответственно). В тестовой группе диагностическая точность, чувствительность и специфичность модели составили 0,727, 0,739 и 0,719 соответственно. Среди 5 радиомических моделей наивысшая AUC, равная 0,721 и 0,749 в обучающей и тестовой группах соответственно, получена в комбинированных моделях. Трехфазная радиомическая модель включала 14 текстурных признаков, 12 из которых — показатели второго порядка, остальные — первого порядка.

По данным литературы, отмечена корреляция между экспрессией Ki-67, стадией РМП и со степенью злокачественности опухоли. Ряд авторов показали, что наличие высокой экспрессии Ki-67 коррелирует с плохим прогнозом [112], [41]. Применение текстурного анализа КТ-изображений в прогнозе уровня экспрессии данного маркера изучено Feng S et al, (2024) [109]. Путем многофакторного регрессионного анализа в номограмму прогноза вошло две

переменные – суммарный радиомический балл Rad-score и T-стадия ($<T2/\geq T2$). AUC на обучающей и тестовой выборках достигли 0,836 и 0,887 соответственно.

Данные многоцентрового ретроспективного исследования, включающего 405 пациентов, утверждают, что добавление алгоритмов глубокого машинного обучения предоперационных КТ-снимков к клинико-радиомическим данными повышает предсказательную силу в прогнозе выживания среди пациентов с МИРПМ [27].

Таким образом, вышеописанные результаты показывают, что радиомика может иметь релевантную аддитивную ценность в прогнозировании исходов заболевания у пациентов с РМП.

1.4.5. Заключение

Резюмируя представленные в литературе данные, следует отметить, что текстурный анализ МР-изображений является активно развивающимся направлением и демонстрирует обнадеживающие результаты в совершенствовании диагностики РМП, особенно в определении мышечной инвазии и степени дифференцировки опухоли. В то же время сохраняющаяся вариабельность методологических подходов (включая выбор методов сегментации, способов предварительной обработки изображений и алгоритмов извлечения радиомических признаков), а также недостаточная унификация отчетности о результатах исследований объективно ограничивают воспроизводимость получаемых данных и затрудняют широкое внедрение текстурного анализа в клиническую практику. В этой связи приоритетными направлениями дальнейших научных изысканий выступают систематизация и стандартизация полученных данных, проведение внешней валидации прогностических моделей на крупных многоцентровых когортах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика пациентов

В исследование включены 98 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака мочевого пузыря, прошедших обследование на базе ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2018 по 2024 гг.

Среди обследованных было 75 мужчин (76,5 %) и 23 женщины (23,5 %). Средний возраст составил 68,5 лет [60,75; 75,0].

Во всех случаях гистологическим вариантом опухоли являлась уротелиальная карцинома.

Критерии включения:

1. наличие образования мочевого пузыря;
2. наличие МР-исследования органов малого таза с внутривенным контрастированием удовлетворительного качества, выполненного по стандартному протоколу;
3. наличие данных гистологического исследования с заключением относительно инвазии опухоли в мышечный слой, степени дифференцировки опухоли (grade).

Критерии исключения:

1. отсутствие образования мочевого пузыря;
2. неудовлетворительное качество МР-исследования;
3. отсутствие гистологического заключения, отражающего состояние инвазии опухоли в мышечный слой, степени дифференцировки опухоли (grade).

2.2. Протокол и дизайн исследования

Протокол исследования включал:

1. клиническое обследование пациента;
2. МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием;
3. трансуретральную резекцию с забором материала для последующего гистологического исследования;
4. текстурный анализ МРТ.

Исследование выполнялось в несколько этапов.

На первом этапе МР-томограммы в DICOM-формате архивировались на внешний накопитель для последующего анализа.

Второй этап включал стандартный анализ МР-томограмм малого таза с определением наличия, локализации, размеров, количества опухолей мочевого пузыря с оценкой по унифицированной шкале VI-RADS [98].

На третьем этапе исследования выполнен текстурный анализ МРТ с использованием специализированного программного обеспечения (LIFEx application (version v7.4.0, 7.5.5 www.lifexsoft.org) [91].

Четвертый этап предполагал проведение статистической обработки полученного материала с разработкой диагностических моделей прогнозирования вероятности мышечной инвазии опухоли и степени ее дифференцировки.

На пятом этапе прогностическая модель реализована нами в виде компьютерной программы (онлайн-калькулятор) - «Калькулятор для прогнозирования вероятности мышечной инвазии при раке мочевого пузыря» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (электронной вычислительной машины) № 2025661610, заявка № 2025660579, дата поступления 25 апреля 2025 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07 мая 2025 г.) для внедрения в клиническую практику.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

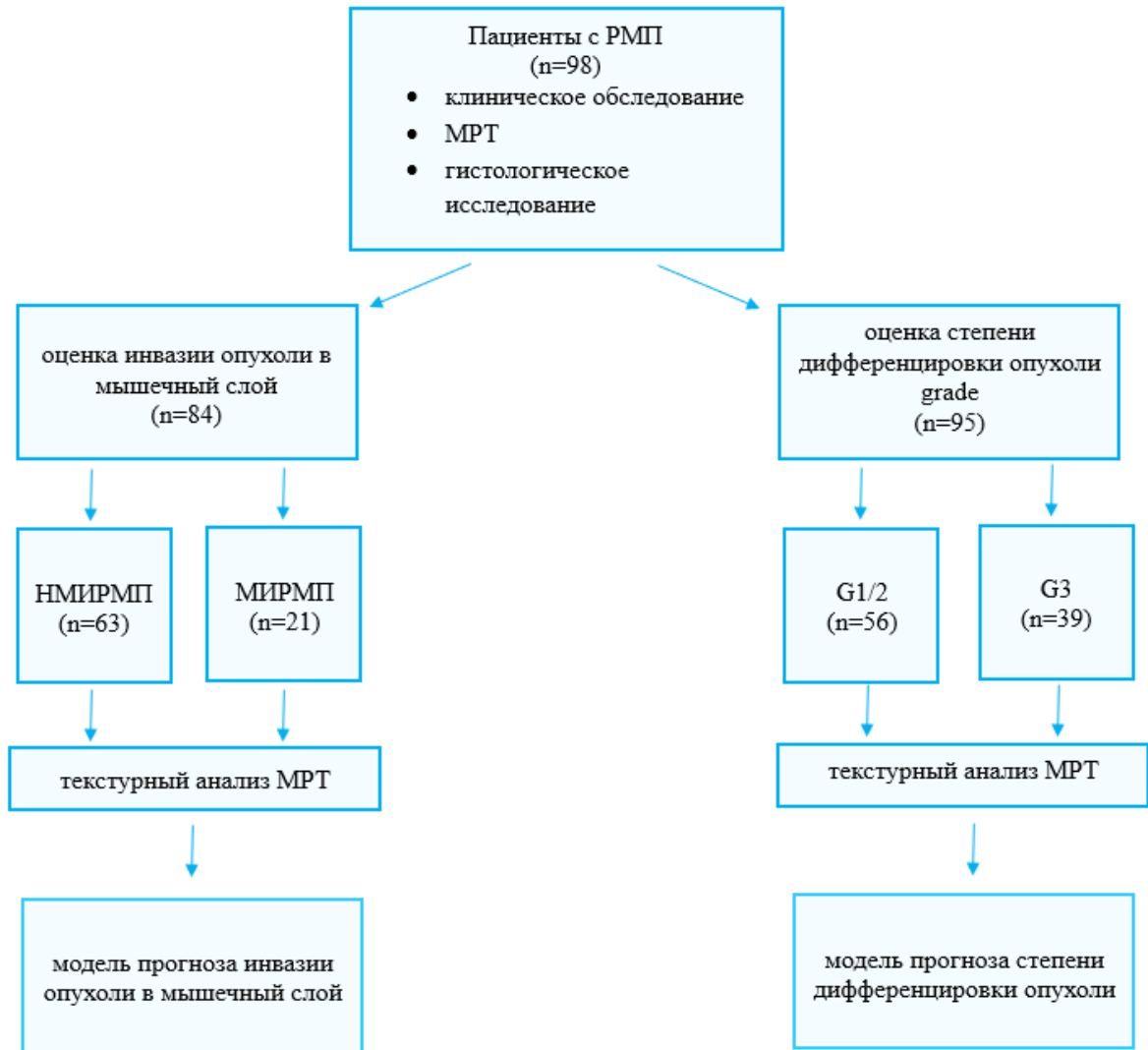


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

В 14 случаях по результатам гистологического исследования не представлялось возможным сделать заключение об инвазии опухоли в мышечный слой в связи с отсутствием последнего в биоптате или выраженными коагуляционными повреждениями тканей. В 3 случаях по результатам гистологического исследования не сделано заключение о степени дифференцировки опухоли.

3.3. Методика выполнения магнитно-резонансной томографии

Всем пациентам выполнено МРТ органов малого с внутривенным контрастированием по стандартному протоколу на томографах Siemens Magnetom Avanto 1,5T (Siemens Healthineers, Германия), Siemens Magnetom Aera 1,5T (Siemens Healthineers, Германия), GE Signa HDxt 3T (GE Healthcare, США).

Для снижения перистальтики в терминальных отделах толстого кишечника пациенту за сутки до исследования рекомендовалась легкая диета, за 20-40 минут до исследования прием спазмолитических препаратов. Исследование проводилось при наполненном мочевом пузыре с водной нагрузкой (за 40–60 минут до обследования пациент выпивал 300 — 500 мл жидкости).

Для выполнения исследования использовали поверхностные катушки для тела, располагающиеся на область таза от уровня крыльев подвздошных до верхней трети бедренных костей.

Протокол сканирования включал в себя следующие последовательности: локалайзер в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, T2-ВИ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жира (fatsat) в аксиальной плоскости, T1-ВИ в аксиальной и коронарной плоскости, ДВИ в аксиальной плоскости с фактором $b=0$ и $b=800/1000$ с/мм, карты ИКД в аксиальной плоскости, динамические постконтрастные T1-ВИ с подавлением сигнала от жира (fatsat). Карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) были построены автоматически на основе высокого b -фактора ($800/1000$ с/мм²).

Оценка результатов МРТ проводилась с применением унифицированной шкалы VI-RADS. Схематическая иллюстрация VI-RADS и интерпретация совокупностей категорий представлены на рисунке 2.2 [10].

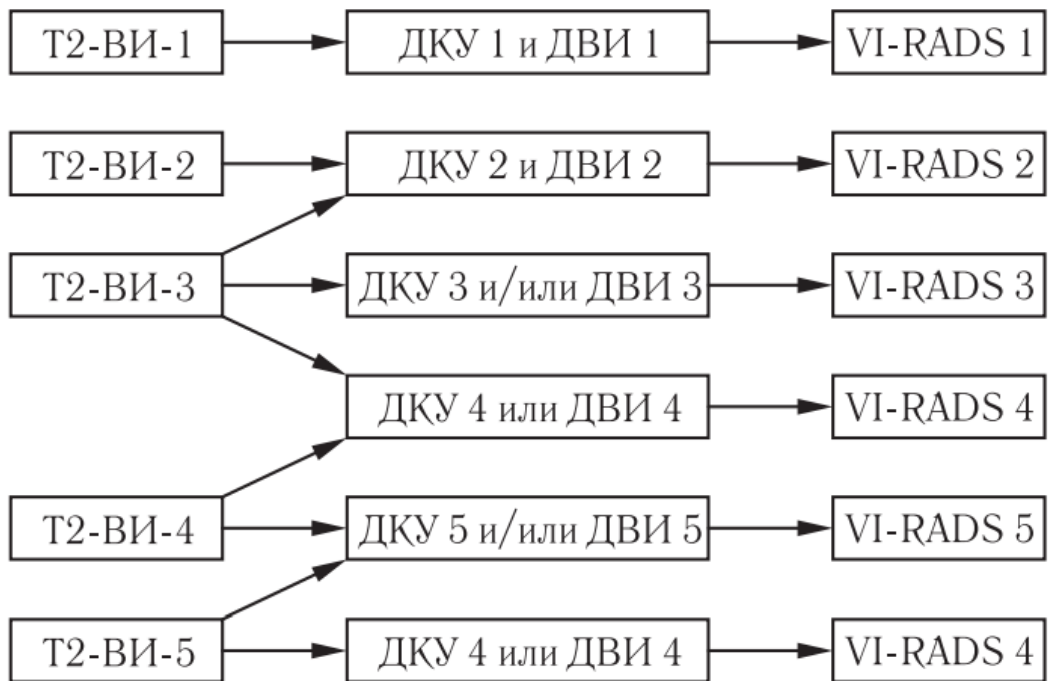
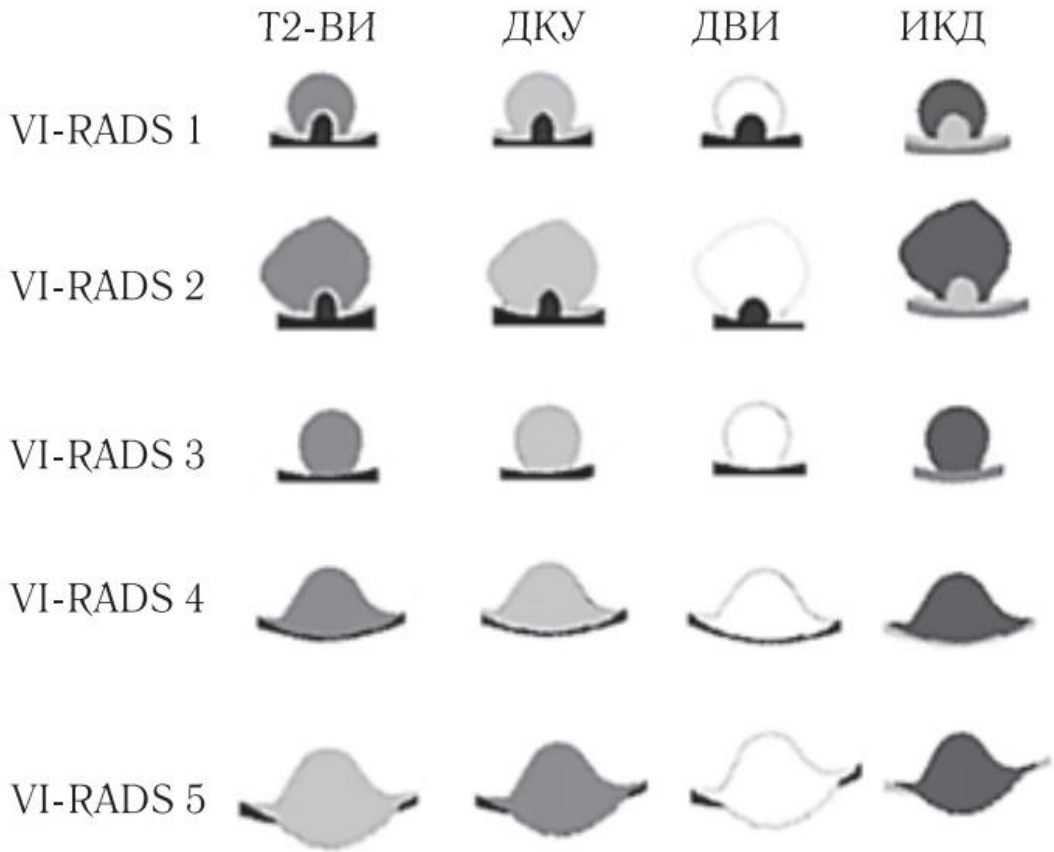


Рисунок 2.2 – Схематическая иллюстрация VI-RADS и интерпретация совокупностей категорий [10]

3.4. Текстурный анализ магнитно-резонансных томограмм

Текстурный анализ предполагал применение специализированного программного обеспечения LIFEx application (version v7.4.0, 7.5.5 www.lifexsoft.org) [91].

Для всех изображений применена предварительная обработка, заключающаяся в использовании заданного размера вокселя 1x1x1 мм. Анализировались три импульсные последовательности – T2-ВИ, ДВИ с b-фактором 800/1000 с/мм², ИКД.

Процесс сегментации имел определенные особенности. Сегментация изображений проводилась одним врачом рентгенологом. При наличии нескольких образований сегментировалось наиболее крупное. Выполнялась ручная сегментация с использованием двухмерной (2D-ROI) и трехмерной (3D-ROI) областей интереса. В случае двухмерной области интереса для анализа выбирался срез, соответствующий максимальному размеру опухоли. Среди T2-ВИ для сегментации были выбраны серии снимков в сагиттальной реконструкции. ДВИ и ИКД последовательности стандартно были представлены аксиальными сканами, при этом при их сегментации проводилось копирование области интереса с одной последовательности на другую с последующей корректировкой при необходимости.

Было проанализировано 288 импульсных последовательностей (98 T2-ВИ, 97 ДВИ, 93 ИКД). После сегментации автоматически рассчитывалось по 141 текстурному показателю для каждой импульсной последовательности.

Анализируемые текстурные параметры подразделялись на следующие категории:

1. Характеристики формы (morphological features, n=18);
2. Текстурные показатели первого порядка (характеристики гистограммы, intensity-based features, n=67);
3. Текстурные показатели второго порядка (n=56): GLCM – grey level co-occurrence matrix (матрица совместной встречаемости уровней серого),

GLRLM – grey level run length matrix (матрица протяженности серии уровня серого), GLSZM – grey level size zone matrix (матрица размера зон уровней серого), NGTDM - neighbourhood grey-tone difference matrix (матрица разностей соседних градаций серого).

3.5. Методы статистической обработки данных

Сбор данных, их последующая систематизация осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием языка программирования Python (v. 3.12, Python Software Foundation, <https://www.python.org/>).

В связи с отсутствием нормального распределения полученных данных по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка статистическая обработка выполнена с использованием непараметрических методов.

Результаты абсолютных величин представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха в виде $Me [Q1;Q3]$ (где Me – медиана; $Q1, Q3$ – 1 и 3 квартили), относительных – на 100 обследованных в процентах. Сравнение данных двух групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни для абсолютных величин, критерия χ^2 - для относительных величин. Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s) для количественных переменных и коэффициента корреляции Мэтьюса (R_m) для качественных переменных. Интерпретация полученных значений корреляции проводилась по Шкале Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Селекция возможных предикторов, значимо влияющих на исход (инвазия в мышечный слой и степень дифференцировки), среди клинико-инструментальных и текстурных показателей осуществлялась в несколько последовательных этапов:

- отбор предполагаемых предикторов с помощью однофакторной логистической регрессии;
- отбор наиболее статистически значимых признаков, совместно влияющих на исход, методом LASSO-регрессии.

В LASSO-регрессии каждому предиктору соответствует логистический коэффициент (B) и экспонированное значение шансов ($\text{Exp}(B)$). Экспонированное значение шансов ($\text{Exp}(B)$) показывает во сколько раз изменится шанс возникновения изучаемого события, если значения одного из предикторов изменится на единицу при фиксированных значениях прочих предикторов. LASSO-регрессия исключает переменные с нулевыми значениями коэффициентов. Используя 10-кратную перекрестную проверку, определяется оптимальный параметр штрафа (оптимальное α) и сохраняются характеристики с ненулевыми коэффициентами.

Для построения прогностических моделей наличия/отсутствия мышечной инвазии и номограммы применена многофакторная логистическая регрессия. Для построения прогностических моделей степени дифференцировки опухоли были применены многофакторная логистическая регрессия, а также различные алгоритмы машинного обучения, позволяющие построить закрытые модели (модель «дополнительных деревьев» (Extra Trees), модель K -ближайших соседей (KNN), модель «случайный лес» (Random Forest), модель экстремального градиентного бустинга (XGBoost) и модель облегченного градиентного бустинга (LightXGB).

XGBoost относится к группе ансамблевых регрессионных моделей и реализуется путем технологии градиентного бустинга. Градиентный бустинг — это технология машинного обучения, которая строит модель предсказания в форме ансамбля деревьев решений. Обучение ансамбля проводится не параллельно, а последовательно. Сначала на всех имеющихся данных обучается первая модель ансамбля (tree 1). Затем эта модель тестируется на тестовой выборке данных для выявления ошибок в ее работе. Зафиксированные ошибки в

работе tree 1 используются для обучения следующей модели tree 2 в ансамбле. Целью обучения tree 2 является компенсация ошибок модели tree1. Далее ошибки предыдущей модели используются для обучения последующей. Таким образом, каждая следующая модель, добавляемая в ансамбль, призвана компенсировать ошибки, возникающие на предыдущих этапах. Принцип градиентного бустинга схематически представлен на рисунке 2.3.

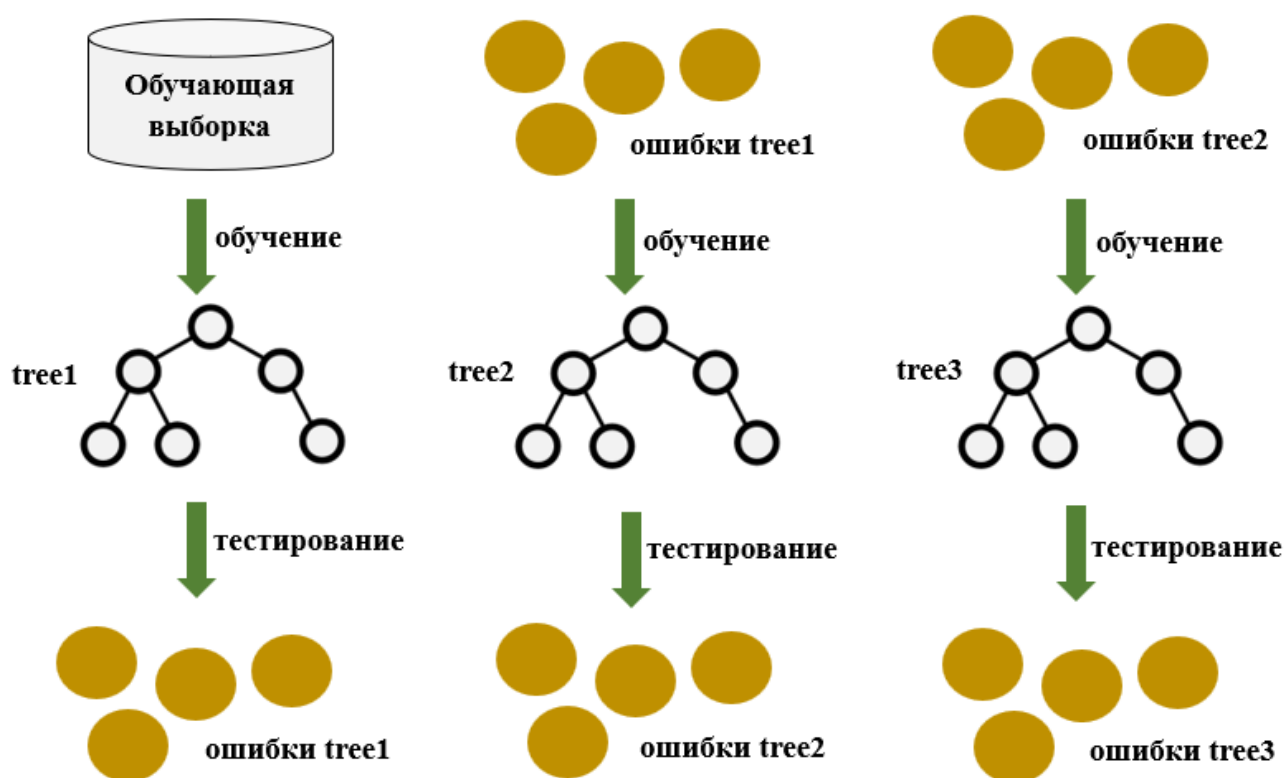


Рисунок 2.3 – Принцип работы градиентного бустинга для формирования ансамбля регрессионных деревьев

Для изучения важности вклада признаков в предикцию степени дифференцировки опухоли использовался многомодельный анализ значений SHAP.

Для реализации цели исследования обследованные были разделены случайным образом на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80:20. Построенные модели протестированы, для оценки качества моделей использованы следующие метрики качества на обучающей и тестовой выборках:

точность, чувствительность, специфичность и ROC-AUC. Метрики были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (ДИ), при этом 95% ДИ рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap).

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТОМОГРАММ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1. Оценка диагностических возможностей текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм в предикции мышечной инвазии при раке мочевого пузыря

3.1.1. Результаты стандартного клинико-инструментального обследования пациентов

В соответствии с поставленной задачей исследования пациенты по результатам гистологического исследования должны быть разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия инвазии опухоли в мышечный слой. Среди 98 обследованных у 14 из них (14,3%) не получено гистологического заключения о мышечной инвазии опухоли в связи с отсутствием в биоптате мышечного слоя или выраженными коагуляционными повреждениями тканей. В соответствии с этим в данный раздел исследования включено 84 пациента: мужчин – 65 (77,4%), женщин – 19 (22,6%). Средний возраст составил 68,5 [60,75; 75,0] лет. Инвазия опухоли в мышечный слой гистологически верифицирована у 21 пациента (25,0%), у остальных 63 пациентов (75,0%) мышечный слой оставался интактным. Степень дифференцировки опухоли по результатам гистологического исследования определена у 81 обследованного. Высокая и умеренная степень дифференцировки опухоли (G1, G2), соответствующая потенциально низкой степени злокачественности, отмечалась у 48 пациентов (59,3%), низкая степень дифференцировки опухоли (G3) – у 33 (40,7%).

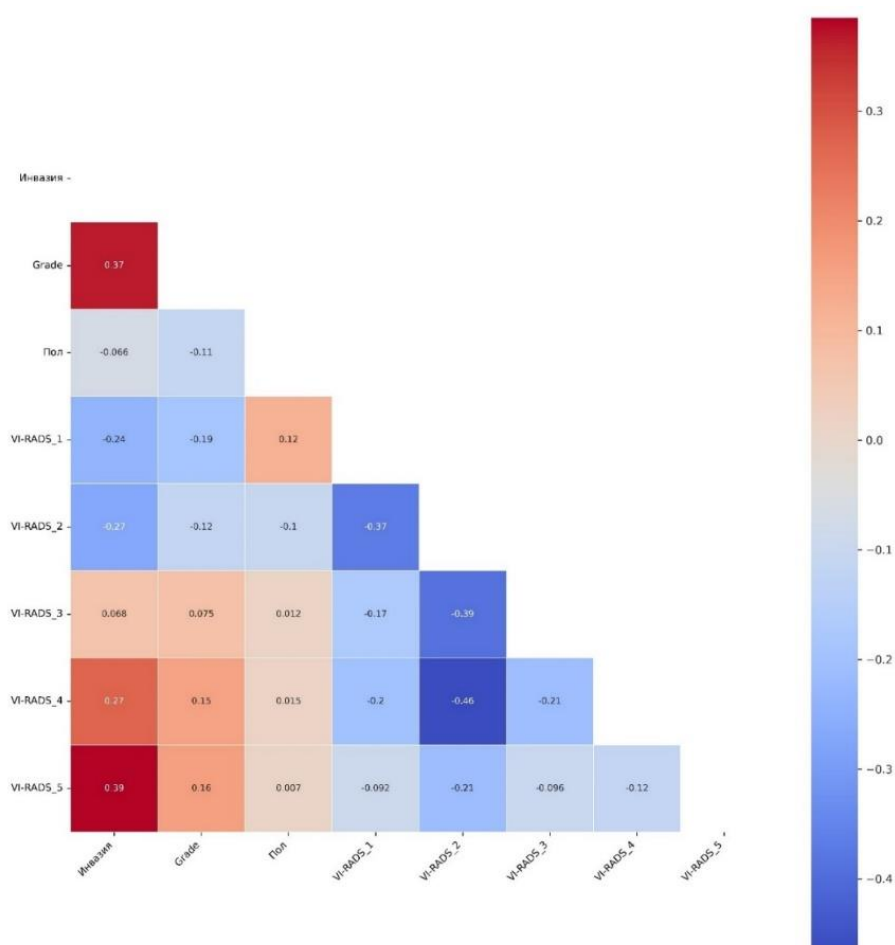
Проведена оценка клинических и инструментальных данных у обследованных в зависимости от наличия инвазии опухоли в мышечный слой МП, что иллюстрирует таблица 3.1.

Таблица 3.1 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с РМП в зависимости от инвазии опухоли в мышечный слой

Показатели		Все обследованные (n=84)	Группа НМИРМП (n=63)	Группа МИРМП (n=21)	p
Пол	мужской	65 (77,4%)	48 (76,2%)	17 (81,0%)	>0,05
	женский	19 (22,6%)	15 (23,8%)	4 (19,0%)	>0,05
Возраст		68,5 [60,75; 75,0]	69,0 [59,5; 75,0]	68,0 [63,0; 76,0]	>0,05
Степень дифференцировки (n=81)	G1, G2	48 (59,3%)	42 (70,0%)	6 (28,6%)	0,002*
	G3	33 (40,7%)	18 (30,0%)	15 (71,4%)	0,002*
Максимальный размер опухоли, мм		18,5 [13,0; 32,25]	16,0 [12,0; 24,0]	32,0 [22,0; 46,0]	<0,001*
Количество опухолей	одна	75 (89,3%)	54 (85,7%)	21 (100,0%)	>0,05
	две и более	9 (10,7%)	9 (14,3%)	0 (0%)	>0,05
VI-RADS (n=83)	VI- RADS 1	11 (13,2%)	11 (17,5%)	0 (0%)	>0,05
	VI- RADS 2	39 (47,0%)	34 (54,0%)	5 (23,8%)	0,022*
	VI- RADS 1-2	50 (60,2%)	45 (71,4%)	5 (23,8%)	<0,001*
	VI- RADS 3	13 (15,7%)	9 (14,3%)	4 (19,0%)	>0,05
	VI- RADS 4	16 (19,3%)	8 (12,7%)	8 (38,1%)	0,022*
	VI- RADS 5	4 (4,8%)	0 (0%)	4 (19,0%)	0,003*
	VI- RADS 4-5	20 (24,1%)	8 (12,7%)	12 (57,1%)	<0,001*

Возрастные и гендерные характеристики, количество опухолей достоверно не различались между группами, однако по ряду признаков получены статистически значимые различия. Так, в случае мышечной инвазии был больше максимальный размер опухоли, определяемый по данным МРТ, чаще регистрировались низкая степень дифференцировки (high grade), VI-RADS 4-5 (таблица 3.1).

Выявлена умеренная положительная корреляция между наличием инвазии опухоли в мышечный слой и VI-RADS 5 (коэффициент множественной корреляции Мэтьюса $R_m=0,387$; $p=0,003$), а также низкой степенью дифференцировки (high grade) (коэффициент множественной корреляции Мэтьюса $R_m=0,369$; $p=0,002$) (рисунок 3.1, таблица 3.2).



Примечание – Красным цветом отмечена наиболее сильная корреляционная связь между двумя качественными переменными.

Рисунок 3.1 – Тепловая карта, иллюстрирующая результаты корреляционного анализа.

Таблица 3.2 – Результаты корреляционного анализа качественных переменных

Переменная 1	Переменная 2	Коэффициент Мэтьюса Rm	p
Инвазия	Grade	0,369	0,002
Инвазия	VI-RADS 2	-0,27	0,022
Инвазия	VI-RADS 4	0,278	0,022
Инвазия	VI-RADS 5	0,387	0,003

3.1.2. Прогностическая модель мышечной инвазии на основании стандартного клинико-инструментального обследования пациентов с раком мочевого пузыря

На основании полученных данных проведена оценка диагностической значимости указанных выше переменных в качестве предикторов инвазии в мышечный слой при РМП. На основании однофакторной логистической регрессии было отобрано 4 клинико-инструментальных показателя в качестве предикторов мышечной инвазии ($p < 0,05$) - grade, максимальный размер опухоли, VI-RADS 1-2, VI-RADS 4-5 (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Факторы риска мышечной инвазии на основе однофакторной логистической регрессии

Фактор/предиктор	Логистический коэффициент В	Экспонированное значение шансов Exp (В) [95%ДИ]	p
Степень дифференцировки Grade	1,764	5,836 [1,950;17,454]	0,002*
Пол	-0,284	0,753 [0,219; 2,586]	0,652
Возраст	0,018	1,018 [0,971;1,068]	0,459
Максимальный размер опухоли	0,034	1,034 [1,004;1,066]	0,021*
Количество опухолей	-19,427	0	0,998
VI-RADS 1-2	-2,137	0,118 [0,037; 0,372]	<0,001*

Продолжение таблицы 3.3

VI-RADS 3	0,326	1,385 [0,378; 5,076]	0,622
VI-RADS 4-5	2,197	8,997 [2.879; 28,125]	<0,001*

Сравнительные метрики качества прогноза мышечной инвазии при использовании выбранных количественных и качественных переменных представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Диагностическая эффективность отдельных переменных в прогнозировании мышечной инвазии

Переменные	ROC-AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность
Максимальный размер опухоли	77,0% [68,1; 85,3]	73,8% [66,7; 81,0]	66,7% [48,0; 84,6]	76,2% [67,7; 84,6]
Grade	70,6% [60,8; 80,4]	70,2% [61,9; 78,6]	71,4% [54,2; 87,5]	69,8% [59,4; 79,0]
VI-RADS 1-2	74,6% [82,9; 65,8]	73,8% [81,0; 65,5]	76,2% [90,5; 61,1]	73,0% [81,8; 63,8]
VI-RADS 4-5	72,2% [62,1; 81,8]	79,8% [72,6; 86,9]	57,1% [38,1; 75,0]	87,3% [80,0; 93,8]

Очевидно, что при использовании отдельных предикторных переменных разброс показателей чувствительности, специфичности и точности прогноза мышечной инвазии весьма существенный и составляет от 57,1% до 76,2 %, от 69,8% до 87,3% и от 70,2% до 79,8% соответственно. По нашим данным, прогноз мышечной инвазии имеет достаточно невысокие показатели качества даже в категории VI-RADS 4-5, хотя в клинической практике этому показателю придается существенное значение.

Учитывая, что по критерию «максимальный размер опухоли» получены удовлетворительные метрики качества, мы определили значение точки отсечения (cut-off) для данной переменной, которое оказалось равным 24,0 мм. В случае максимального размера опухоли $\leq 24,0$ мм, образование будет относиться к категории НМИРМП с точностью 73,8%.

Следующим этапом было проведение многофакторного анализа после разделения обследованных случайным образом на обучающую (n=66) и тестовую (n=18) выборки (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика обучающей и тестовой выборок

Показатели		Все обследованные (n=84)	Обучающая выборка (n=66)	Тестовая выборка (n=18)	p
НМИРМП		63 (75,0%)	49 (74,2%)	14 (77,8%)	>0,05
МИРМП		21 (25,0%)	17 (25,8%)	4 (22,2%)	>0,05
Пол	мужской	65 (77,4%)	51 (77,3%)	14 (78,0%)	>0,05
	женский	19 (22,6%)	15 (22,7%)	4 (22,2%)	>0,05
Возраст, лет		68,5 [60,75; 75,0]	69,5 [63,0; 75,75]	65,0 [59,25; 69,75]	>0,05
Степень дифференцировки (n=81)	G1, G2	48 (59,3%)	38 (58,5%)	10 (62,5%)	>0,05
	G3	33 (40,7%)	27 (41,5%)	6 (37,5%)	>0,05
Максимальный размер опухоли, мм		18,5 [13,0; 32,25]	18,0 [14,0; 32,0]	22,0 [10,5; 41,5]	>0,05
Количество опухолей	одна	75 (89,3%)	58 (87,9%)	17 (94,4%)	>0,05
	две и более	9 (10,7%)	8 (12,1%)	1 (5,6%)	>0,05
VI-RADS (n=83)	VI-RADS 1	11 (13,2%)	6 (9,2%)	5 (27,8%)	>0,05
	VI-RADS 2	39 (47,0%)	33 (50,8%)	6 (33,3%)	>0,05
	VI-RADS 1-2	50 (60,2%)	39 (60,0%)	11 (61,1%)	>0,05
	VI-RADS 3	13 (15,7%)	11 (16,9%)	2 (11,1%)	>0,05
	VI-RADS 4	16 (19,3%)	12 (18,5%)	4 (22,2%)	>0,05
	VI-RADS 5	4 (4,8%)	3 (4,6%)	1 (5,5%)	>0,05
	VI-RADS 4-5	20 (24,1%)	15 (23,1%)	5 (27,8%)	>0,05

Выборки статистически значимо не различались между собой, что говорит об их сопоставимости.

В математическую модель прогноза наличия мышечной инвазии при стандартном инструментальном обследовании пациентов с раком мочевого пузыря путем многофакторной логистической регрессии включены 6 переменных – возраст, максимальный размер опухоли, количество опухолей, grade, VI-RADS 1-2, VI-RADS 4-5. Коэффициенты для предикторных переменных, используемые для составления прогноза, представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Коэффициенты для предикторных переменных, используемые для составления прогноза мышечной инвазии, на основе многофакторной логистической регрессии

Переменные	Значение коэффициента (В)
VI-RADS 4-5	1,291
Grade	1,202
Максимальный размер опухоли	0,061
Возраст	0,027
VI-RADS 1-2	-0,677
Количество опухолей	-1,032
константа	-4.125
Примечание – Значения коэффициентов для каждой переменной, используемые для составления формулы прогноза.	

Полученная математическая модель имеет следующий вид:

$$\text{ВПП} = 1 / (1 + e^{(-x)}),$$

где ВПП - вероятность прогнозирования результата – наличие мышечной инвазии;

$x = 1,290 * (\text{VI-RADS 4-5}) + 1,201 * (\text{Grade}) + 0,061 * (\text{Максимальный размер опухоли}) + 0,027 * (\text{Возраст}) - 0,677 * (\text{VI-RADS 1-2}) - 1,032 * (\text{Количество опухолей}) - 4,125$ (Константа).

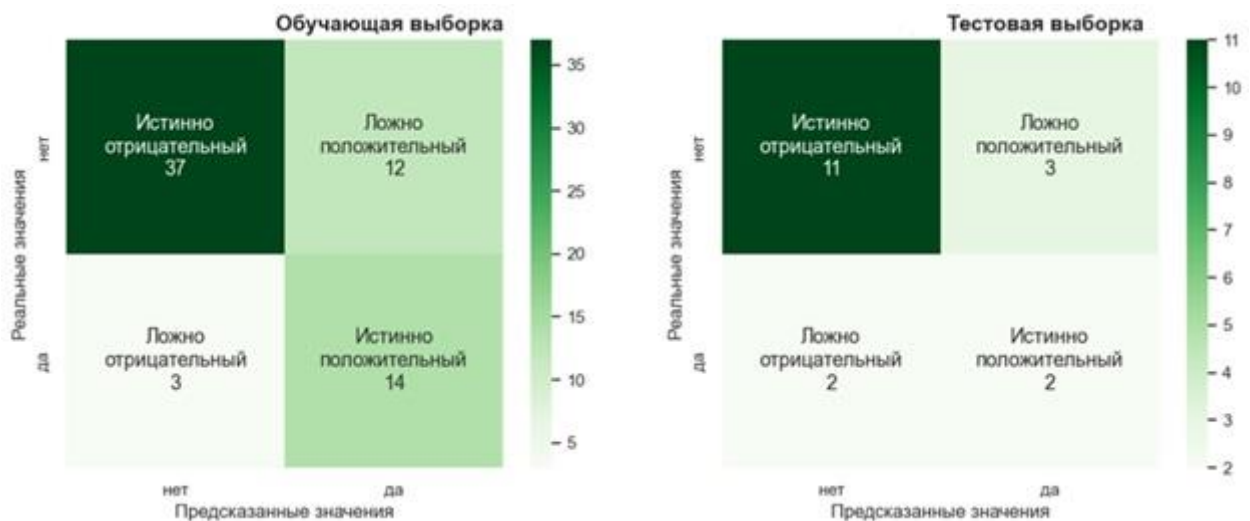
Определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0,22. Если ВПП < 0,22, то инвазии в мышечный слой нет; если ВПП \geq 0,22, то инвазия в мышечный слой есть.

Метрики оценки качества данной прогностической модели представлены в таблице 3.7. На тестовой выборке при удовлетворительных показателях специфичности и точности чувствительность модели составляет только 50%.

На рисунке 3.2 представлена матрица вариантов интерпретации результатов модели в обучающей и тестовой выборках. Как видно из результатов, модель склонна к определенным ошибкам, в обучающей и тестовой выборках ложная интерпретация данных получена в 22,7% и 27,8% случаев соответственно.

Таблица 3.7 – Диагностическая эффективность клинико-инструментальной модели в прогнозировании мышечной инвазии

Мера оценки	Обучающая выборка	Тестовая выборка
ROC-AUC	90,8% [83,6; 96,4]	75,0% [50,0; 94,6]
Точность	77,3% [68,2; 84,8]	72,2% [55,6; 88,9]
Чувствительность	82,4% [64,7; 95,2]	50,0% [0,0; 100,0]
Специфичность	75,5% [64,8; 85,4]	78,6% [60,0; 94,1]



Примечание – Истинные и прогнозируемые классификации подтипов показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно.

Рисунок 3.2 – Матрица вариантов интерпретации результатов клинико-инструментальной прогностической модели на обучающей и тестовой выборках

3.1.3. Результаты оценки возможностей 2D-текстурного анализа в предикции мышечной инвазии при РМП

Текстурный анализ МР-томограмм выявил существенные различия двух групп обследованных – без инвазии опухоли в мышечный слой (НМИРМП) и с мышечной инвазией (МИРМП). Статистически значимые различия (от $p \leq 0,05$ до $p \leq 0,001$) касались 161 показателя (43,0% от всех анализируемых показателей), в том числе 43 показателя, определяемых в Т2-ВИ последовательности (26,7% в структуре статистически значимых), 53 показателя в ДВИ последовательности (32,9%), 65 – в ИКД последовательности (40,4%).

Резюмируя эти данные, нами сделан предварительный вывод о высокой информативности текстурного анализа МРТ в диагностике мышечной инвазии при РМП.

При подготовке к построению прогностической модели методом LASSO-регрессии с пошаговым отбором выделено 4 текстурных показателя в качестве возможных предикторов мышечной инвазии при РМП:

- INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode (Т2-ВИ) – показатель первого порядка, количественно определяет наиболее часто встречающееся значение интенсивности вокселей или уровней серого в области интереса;
- INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2 (ИКД) – показатель первого порядка, измеряет случайность значений интенсивности вокселей в области интереса, рассчитывается с применением формулы энтропии Шеннона;
- GLSZM_ZoneSizeEntropy (ИКД) – показатель второго порядка, является показателем количественного определения зон уровней серого на изображении и определяется как воксели с одинаковым уровнем серого, измеряет случайность/изменчивость распределения зон уровней серого на изображении и отражает гетерогенность структуры образования;

- MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio (ИКД) – отражает отношение площади поверхности опухоли к объему, высокое соотношение указывает на сложную и неправильную форму новообразования, коррелирует с более агрессивными характеристиками опухоли и инфильтративным ростом.

Результаты пошагового отбора текстурных предикторов мышечной инвазии путем LASSO-регрессии иллюстрированы на рисунке 3.3. Каждая цветная линия соответствует коэффициенту отдельного радиомического признака, отобранного на этапе однофакторного анализа. Как видно из графика, с увеличением значения α коэффициенты стремятся к нулю, что указывает на уменьшение важности признаков в прогнозировании целевой переменной. При оптимальном значении α (=10,72) отобраны 4 вышеотмеченных текстурных признака с ненулевыми коэффициентами, значимые для дифференцировки МИРМП и НМИРМП.

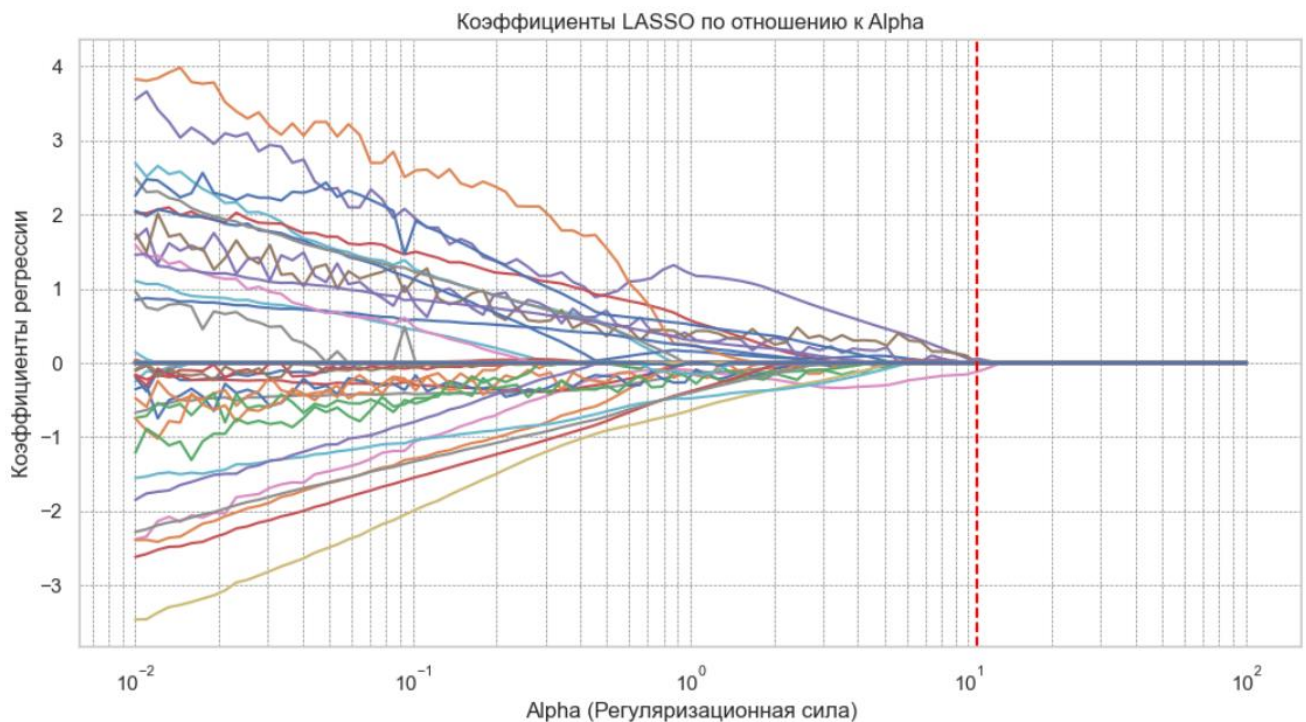


Рисунок 3.3 – Отбор предикторов мышечной инвазии методом LASSO-регрессии

В таблице 3.8 показаны коэффициенты окончательно выбранных текстурных признаков для построения прогностической модели.

Таблица 3.8 – Отобранные методом LASSO-регрессии текстурные 2D-текстурные параметры для дифференциальной диагностики МИРМП и НМИРМП

Переменные	Значение коэффициента (B)
T2_2D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode(IBSI:AMMC)[Intensity]	1,347
ИКД_2D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2(IBSI:TLU2)[Intensity]	1,179
ИКД_2D_GLSZM_ZoneSizeEntropy(IBSI:GU8N)	-0,018
ИКД_2D_MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio(IBSI:2PR5)[mm]	-1,202
Константа	-2,229
Примечание – Значения коэффициентов для каждой переменной, используемые для составления формулы прогноза.	

Построенная на результатах текстурного анализа прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$\text{ВПП} = 1 / (1 + e^{(-x)}),$$

где ВПП - вероятность прогнозирования результата – наличие мышечной инвазии;

$$\begin{aligned}
 x &= 1,347 * (\text{T2_2D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode(IBSI:AMMC)[Intensity]}) + \\
 &1,179 * (\text{ИКД_2D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2(IBSI:TLU2)[Intensity]}) - \\
 &0,018 * (\text{ИКД_2D_GLSZM_ZoneSizeEntropy(IBSI:GU8N)}) - \\
 &1,201 * (\text{ИКД_2D_MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio(IBSI:2PR5)[mm]}) - \\
 &2,229 \text{ (Константа)}.
 \end{aligned}$$

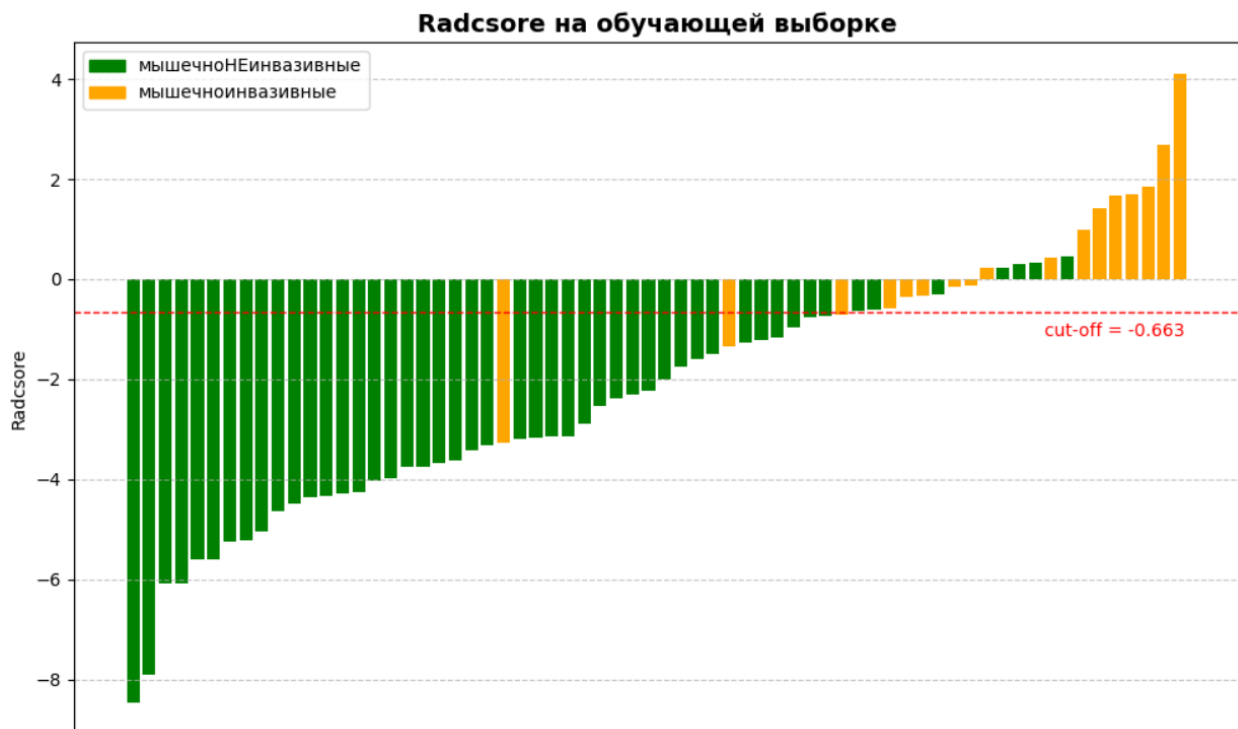
Определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0,34. Если ВПП < 0,34, то инвазии в мышечный слой нет; если ВПП ≥ 0,34, то инвазия в мышечный слой есть.

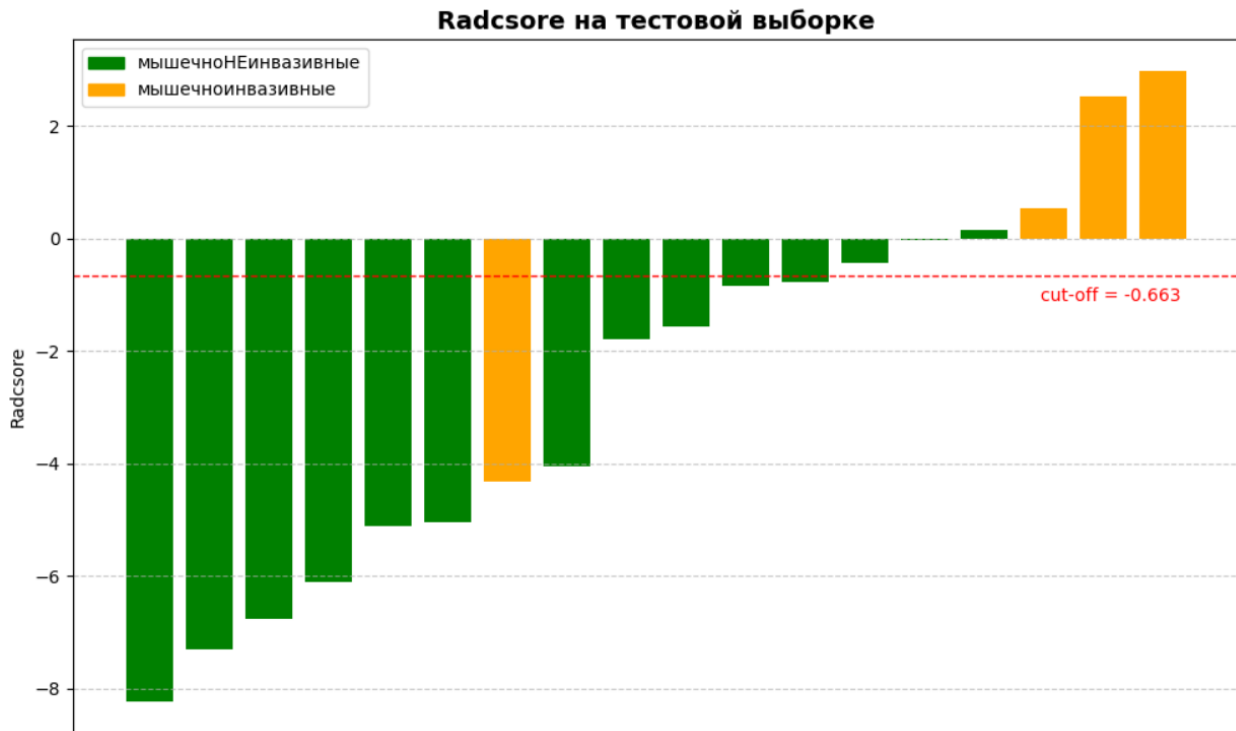
Метрики оценки качества данной прогностической модели представлены в таблице 3.9. Полученная модель очень хорошего качества (80-90%), т.к. ROC-AUC на тестовой выборке составляет 85,7%.

Таблица 3.9 – Диагностическая эффективность 2D-радиомической модели в прогнозировании мышечной инвазии

Мера оценки	Обучающая выборка	Тестовая выборка
ROC-AUC	91,1% [83,9; 97,0]	85,7% [57,1; 100,0]
Точность	84,8% [77,3; 92,4]	77,8% [61,1; 94,4]
Чувствительность	82,4% [65,2; 95,7]	75,0% [33,3; 100,0]
Специфичность	85,7% [76,6; 94,0]	78,6% [60,0; 93,8]

В ходе исследования на основании разработанной прогностической формулы определен радиомический профиль (Rad-score) индивидуально каждого обследованного нами пациента. Распределение радиомических оценок по каждому клиническому случаю представлено в виде каскадных диаграмм на рисунке 3.4.



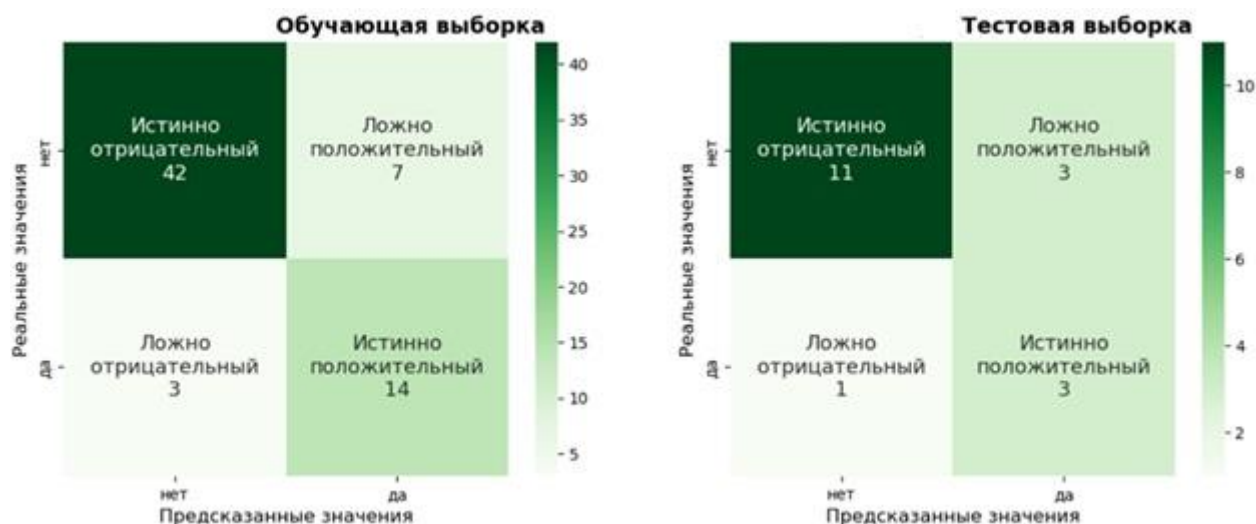


Примечание – Зеленые столбцы показывают значения Rad-score у пациентов НМИРМП, желтые столбцы – у пациентов с МИРМП.

Рисунок 3.4 – Радиомический профиль пациентов в обучающей и тестовой выборках. Каскадная диаграмма

График наглядно демонстрирует высокую способность радиомики различать случаи МИРМП и НМИРМП. Корректный прогноз, согласующийся с результатами гистологического исследования, иллюстрируют зеленые столбцы с отрицательными значениями и желтые столбцы с положительными значениями. В остальных случаях прогноз модели ошибочен.

Матрица вариантов интерпретации результатов 2D-радиомической модели представлена на рисунке 3.5. Количество ложно интерпретируемых случаев на обучающей и тестовой выборках соответствовало 10 и 4 соответственно, что было меньше, чем при применении ранее описанной клинично-инструментальной модели. Важно отметить, что среди ложноинтерпретируемых моделью случаев преобладают ложноположительные предсказания, что менее критично и не ведет к пропуску МИРМП.



Примечание – Истинные и прогнозируемые классификации подтипов показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно.

Рисунок 3.5 – Матрица вариантов интерпретации результатов 2D-радиомической прогностической модели на обучающей и тестовой выборках

3.1.4. Результаты оценки возможностей 3D-текстурного анализа в предикции мышечной инвазии при РМП

Текстурный анализ МР-томограмм выявил существенные различия двух групп обследованных – без инвазии опухоли в мышечный слой (НМИРМП) и с мышечной инвазией (МИРМП). Статистически значимые различия (от $p \leq 0,05$ до $p \leq 0,001$) касались 163 показателя (42,0% от всех анализируемых показателей), в том числе 50 показателей, определяемых в Т2-ВИ последовательности (30,7% в структуре статистически значимых), 62 показателя в ДВИ последовательности (38,0%), 51 – в ИКД последовательности (31,3%).

При подготовке к построению прогностической модели методом LASSO-регрессии с пошаговым отбором выделено 18 текстурных показателей в качестве возможных предикторов мышечной инвазии при РМП.

Результаты пошагового отбора текстурных предикторов мышечной инвазии путем LASSO-регрессии иллюстрированы на рисунке 3.6. Каждая цветная линия соответствует коэффициенту отдельного радиомического признака, отобранного на этапе однофакторного анализа. Как видно из графика, с увеличением значения

alpha коэффициенты стремятся к нулю, что указывает на уменьшение важности признаков в прогнозировании целевой переменной. При оптимальном значении alpha (=1,7) отобраны 18 текстурных признаков с ненулевыми коэффициентами, значимые для дифференцировки МИРМП и НМИРМП.

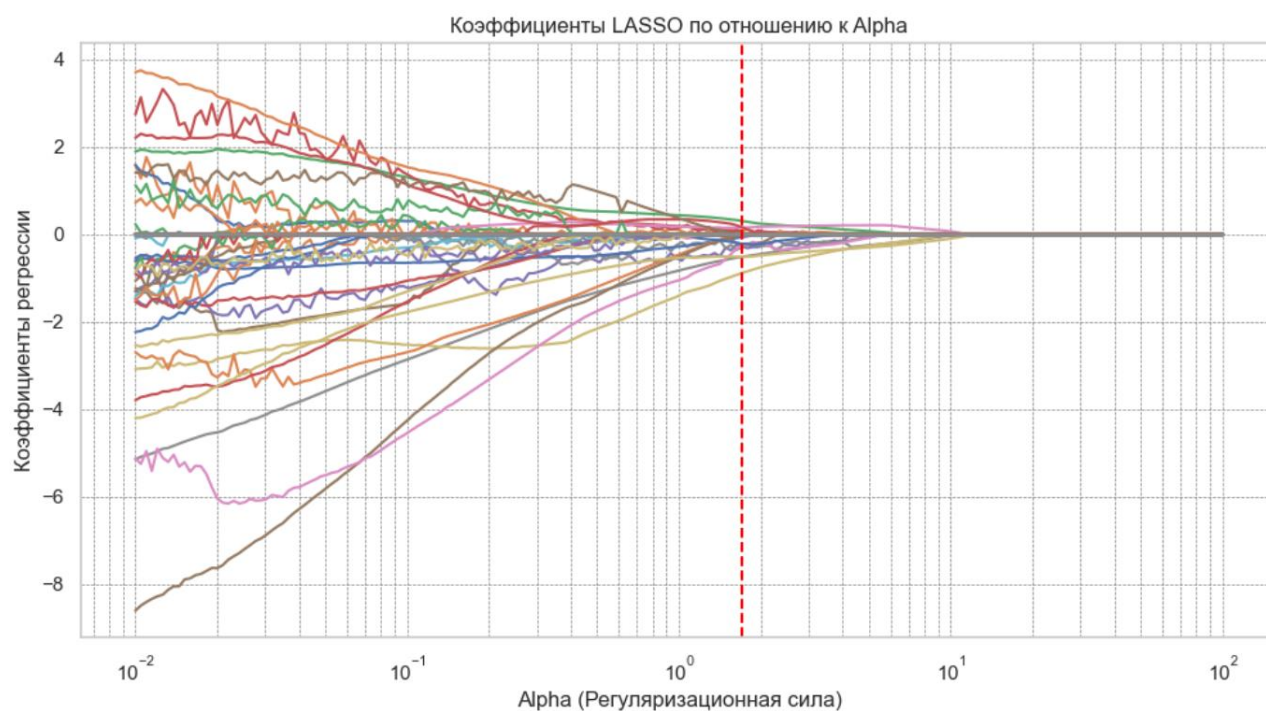


Рисунок 3.6 – Отбор предикторов мышечной инвазии методом LASSO-регрессии

Значимость текстурных признаков и соответствующие им коэффициенты, полученные методом линейной регрессии, представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Отобранные методом LASSO-регрессии текстурные 3D-текстурные параметры для дифференциальной диагностики МИРМП и НМИРМП

Переменные	Значение коэффициента (B)
ИКД_3D_GLCM_SumEntropy(IBSI:P6QZ)	0,932
T2_3D_INTENSITY-BASED_IntensityRange(IBSI:2OJQ)	0,828
ИКД_3D_GLCM_Correlation(IBSI:NI2N)	0,410
ИКД_3D_GLSZM_ZoneSizeNonUniformity(IBSI:4JP3)	0,389
ДВИ_3D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramKurtosis(IBSI:C3I7)[Intensity]	0,249
ДВИ_3D_INTENSITY-BASED_IntensityKurtosis(IBSI:IPH6)	0,248
ИКД_3D_INTENSITY-BASED_MaximumIntensity(IBSI:84IY)	-0,071

Продолжение таблицы 3.10

ДВИ_3D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersion(IBSI:SLWD) [Intensity]	-0,192
ДВИ_3D_GLSZM_GreyLevelNonUniformity(IBSI:JNSA)	-0,379
T2_3D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariation(IBSI:CWYJ)[Intensity]	-0,437
T2_3D_MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)	-0,493
T2_3D_MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)	-0,508
ИКД_3D_INTENSITY-BASED_10thIntensityPercentile(IBSI:QG58)	-0,547
ИКД_3D_INTENSITY-BASED_25thIntensityPercentile(IBSI:No)	-0,621
ИКД_3D_GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)	-0,699
ДВИ_3D_MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoor(IBSI:No)[vx]_z	-0,834
ДВИ_3D_GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis(IBSI:5RAI)	-0,860
ДВИ_3D_GLCM_DifferenceVariance(IBSI:D3YU)	-1,382
Const	-1,464
Примечание – Значения коэффициентов для каждой переменной, используемые для составления формулы прогноза.	

Построенная на результатах текстурного анализа прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$\text{ВПП} = 1 / (1 + e^{(-x)}),$$

где ВПП - вероятность прогнозирования результата – наличие мышечной инвазии;

$$\begin{aligned}
 x = & 0,932 * (\text{ИКД_3D_GLCM_SumEntropy(IBSI:P6QZ)}) & + \\
 & 0,828 * (\text{T2_3D_INTENSITY-BASED_IntensityRange(IBSI:2OJQ)}) & + \\
 & 0,410 * (\text{ИКД_3D_GLCM_Correlation(IBSI:NI2N)}) & + \\
 & 0,389 * (\text{ИКД_3D_GLSZM_ZoneSizeNonUniformity(IBSI:4JP3)}) & + \\
 & 0,249 * (\text{ДВИ_3D_INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramKurtosis(IBSI:C3I7)[Intensity]}) & + \\
 & 0,248 * (\text{ДВИ_3D_INTENSITY-BASED_IntensityKurtosis(IBSI:IPH6)}) & - \\
 & 0,071 * (\text{ИКД_3D_INTENSITY-BASED_MaximumIntensity(IBSI:84IY)}) & - \\
 & 0,192 * (\text{ДВИ_3D_INTENSITY-}
 \end{aligned}$$

HISTOGRAM_IntensityHistogramQuartileCoefficientOfDispersion(IBSI:SLWD)[Intensity]) - 0,379*(ДВИ_3D_GLSZM_GreyLevelNonUniformity(IBSI:JNSA)) -
 0,437*(T2_3D_INTENSITY-
 HISTOGRAM_IntensityHistogramCoefficientOfVariation(IBSI:CWYJ)[Intensity]) -
 0,493*(T2_3D_MORPHOLOGICAL_Sphericity(IBSI:QCFX)) -
 0,508*(T2_3D_MORPHOLOGICAL_Compactness1(IBSI:SKGS)) -
 0,547*(ИКД_3D_INTENSITY-BASED_10thIntensityPercentile(IBSI:QG58)) -
 0,621*(ИКД_3D_INTENSITY-BASED_25thIntensityPercentile(IBSI:No)) -
 0,699*(ИКД_3D_GLCM_SumAverage(IBSI:ZGXS)) -
 0,834*(ДВИ_3D_MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoord(IBSI:No)[vx]_z) -
 0,860*(ДВИ_3D_GLSZM_SmallZoneLowGreyLevelEmphasis(IBSI:5RAI)) -
 1,381*(ДВИ_3D_GLCM_DifferenceVariance(IBSI:D3YU)) - 1.464

Определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0,47. Если ВПР < 0,47, то инвазии в мышечный слой нет; если ВПР \geq 0,47, то инвазия в мышечный слой есть.

Метрики оценки качества 3D-радиомической прогностической модели представлены в таблице 3.11. Полученная модель среднего качества (<70%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0,64.

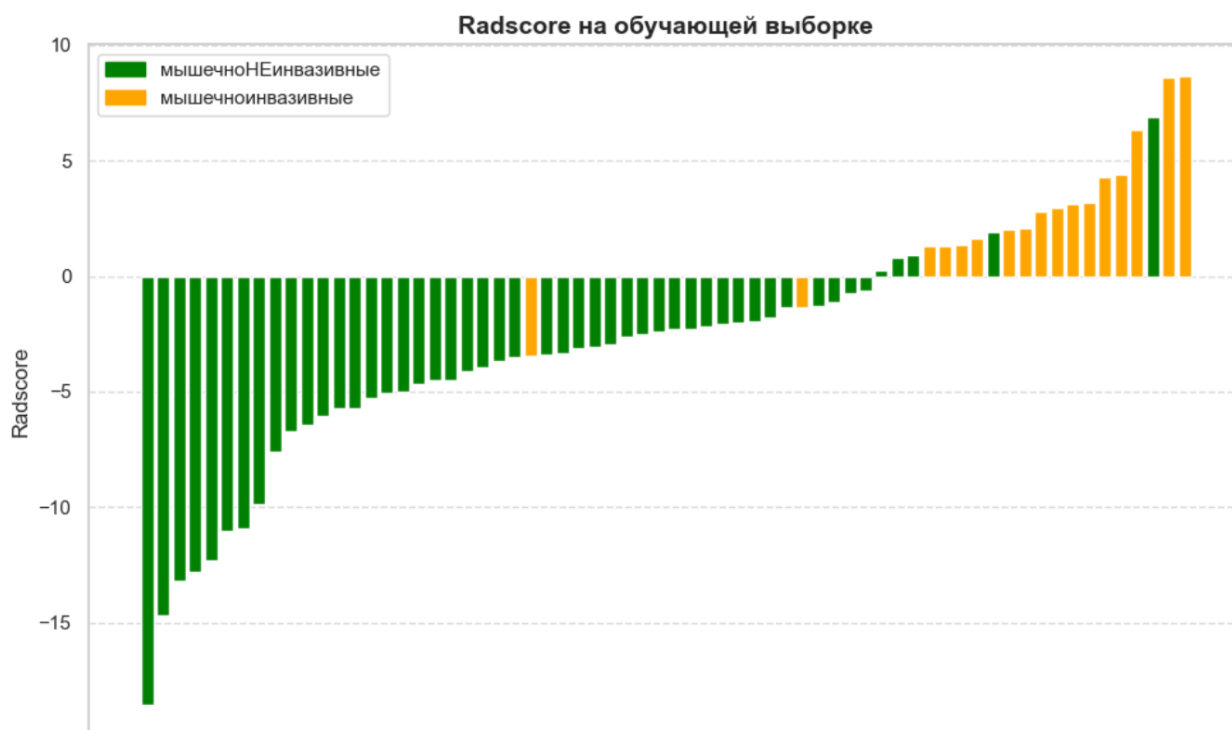
Таблица 3.11 – Диагностическая эффективность 3D-радиомической модели в прогнозировании мышечной инвазии

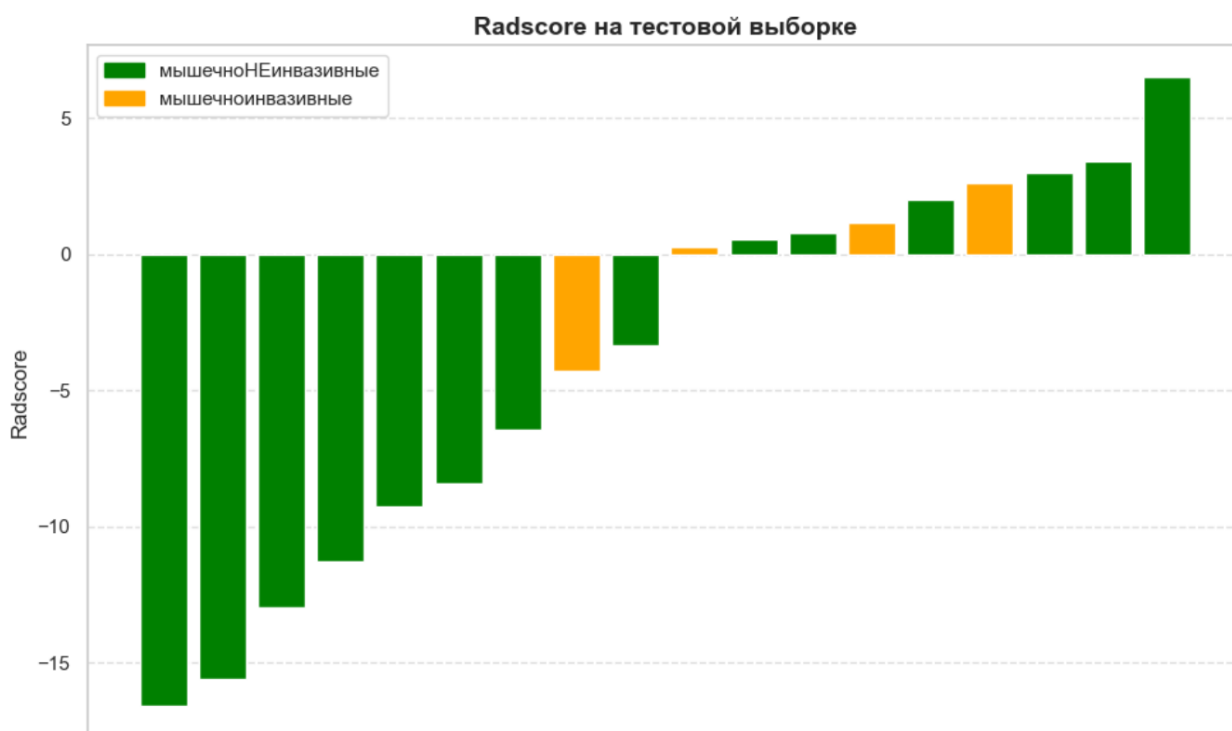
Мера оценки	Обучающая выборка	Тестовая выборка
ROC-AUC	93,9% [87,3; 99,0]	64,3% [42,9; 83,9]
Точность	89,4% [83,3; 95,5]	61,1% [38,9; 77,8]
Чувствительность	88,2% [75,0; 100,0]	75,0% [33,3; 100,0]
Специфичность	89,8% [82,5; 96,2]	57,1% [35,7; 78,6]

В ходе исследования на основании разработанной прогностической формулы определен радиомический профиль (Rad-score) индивидуально каждого обследованного нами пациента. Распределение радиомических оценок по каждому клиническому случаю представлено в виде каскадных диаграмм на

рисунке 3.7. График наглядно демонстрирует высокую способность радиомики различать случаи МИРМП и НМИРМП. Корректный прогноз, согласующийся с результатами гистологического исследования, иллюстрируют зеленые столбцы с отрицательными значениями и желтые столбцы с положительными значениями. В остальных случаях прогноз модели ошибочен.

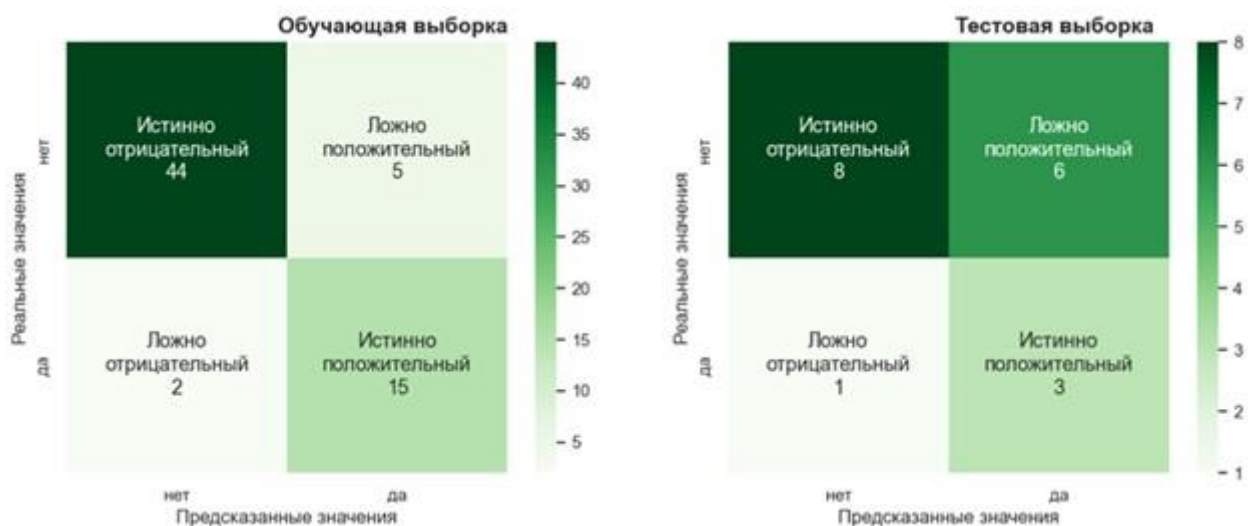
Матрица вариантов интерпретации результатов 3D-радиомической модели на рисунке 3.8 иллюстрирует количество правильных и неправильных предсказаний, сделанных моделью для каждого класса. В 7 из 66 случаев обучающей выборки и в 7 из 18 случаев тестовой выборки фиксировалась ложные предсказания, при этом среди ложных оценок преобладали ложноположительные заключения о наличии мышечной инвазии. В целом, результаты тестирования демонстрируют хорошую эффективность разработанной модели в разграничении МИРМП и НМИРМП. Это показывает потенциал использования данного метода для практического применения.





Примечание – Зеленые столбцы показывают значения Rad-score у пациентов НМИРМП, желтые столбцы – у пациентов с МИРМП.

Рисунок 3.7 – Радиомический профиль пациентов в обучающей и тестовой выборках. Каскадная диаграмма



Примечание – Истинные и прогнозируемые классификации подтипов показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно.

Рисунок 3.8 – Матрица вариантов интерпретации результатов 3D-радиомической прогностической модели на обучающей и тестовой выборках

Сравнение двух прогностических моделей, построенных по результатам текстурного анализа, показало преимущество 2D-радиомической модели прогноза мышечной инвазии при РМП. Это аргументируется следующими положениями:

1. менее громоздкая формула прогноза, что важно для применения в реальной клинической практике;
2. более высокие показатели чувствительности, специфичности и точности прогностической модели;
3. менее трудоемкий и существенной более быстрый процесс с применением двухмерной области интереса (2D-ROI).

Изложенные аргументы явились основанием для использования 2D-текстурного анализа для построения прогноза мышечной инвазии на основе использования комбинированной модели с включением клинических и инструментальных данных.

3.1.5. Комбинированная модель прогноза мышечной инвазии при раке мочевого пузыря

Для решения данной задачи, нами были использованы ранее полученные результаты, изложенные в главах 3.1.1-3.1.3.

В комбинированную модель прогноза мышечной инвазии вошли отобранные клинические переменные-предикторы и 2D-радиомическая модель (2D-Rad-score).

Путем многофакторной логистической регрессии было отобрано 6 предикторов мышечной инвазии – возраст, максимальный размер опухоли, grade, VI-RADS 1-2, VI-RADS 4-5, 2D-Rad-score (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Коэффициенты многофакторной модели прогнозирования вероятности наличия мышечной инвазии на основании клинико-инструментальных данных и 2D-текстурного анализа

Переменные	Значение коэффициента (В)
VI-RADS 4-5	1,104
2D-Rad-score	1,027
Grade	0,593
Максимальный размер опухоли, мм	-0,007
Возраст	-0,015
VI-RADS 1-2	-1,058
Примечание – Значения коэффициентов для каждой переменной, используемые для составления формулы прогноза.	

Построенная прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$\text{ВПП} = 1 / (1 + e^{(-x)}),$$

где ВПП - вероятность прогнозирования результата – наличие мышечной инвазии;

$$x = 1,104 * (\text{VI-RADS 4-5}) + 1,026 * (\text{2-Rad-score}) + 0,593 * (\text{Grade}) - 0,007 * (\text{Максимальный размер опухоли, мм}) - 0,015 * (\text{Возраст}) - 1,058 * (\text{VI-RADS 1-2})$$

Определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0,32. Если ВПП < 0,32, то инвазии в мышечный слой нет; если ВПП ≥ 0,32, то инвазия в мышечный слой есть.

Метрики оценки качества данной прогностической модели представлены в таблице 3.13.

Полученная модель очень хорошего качества (80-90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 85,7% (рис.3.9).

На основании комбинированной модели построена номограмма для определения вероятности исхода в зависимости от значений включенных в модель переменных (рис. 3.10).

Таблица 3.13 – Диагностическая эффективность комбинированной модели в прогнозировании мышечной инвазии

Мера оценки	Обучающая выборка	Тестовая выборка
ROC-AUC	95,6% [89,8; 99,6]	85,7% [57,1; 100,0]
Точность	90,9% [84,8; 97,0]	77,8% [61,1; 94,4]
Чувствительность	88,2% [73,7; 100,0]	75,0% [33,3; 100,0]
Специфичность	91,8% [85,1; 98,0]	78,6% [60,0; 94,1]

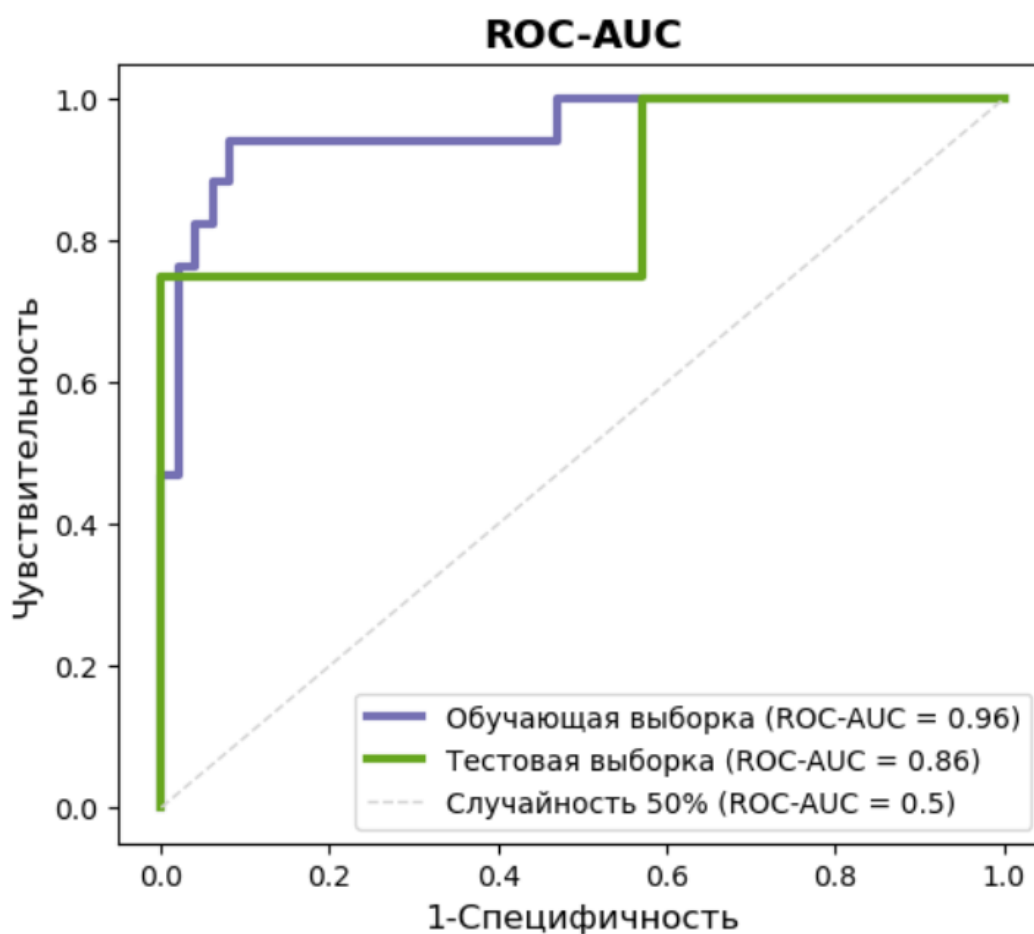
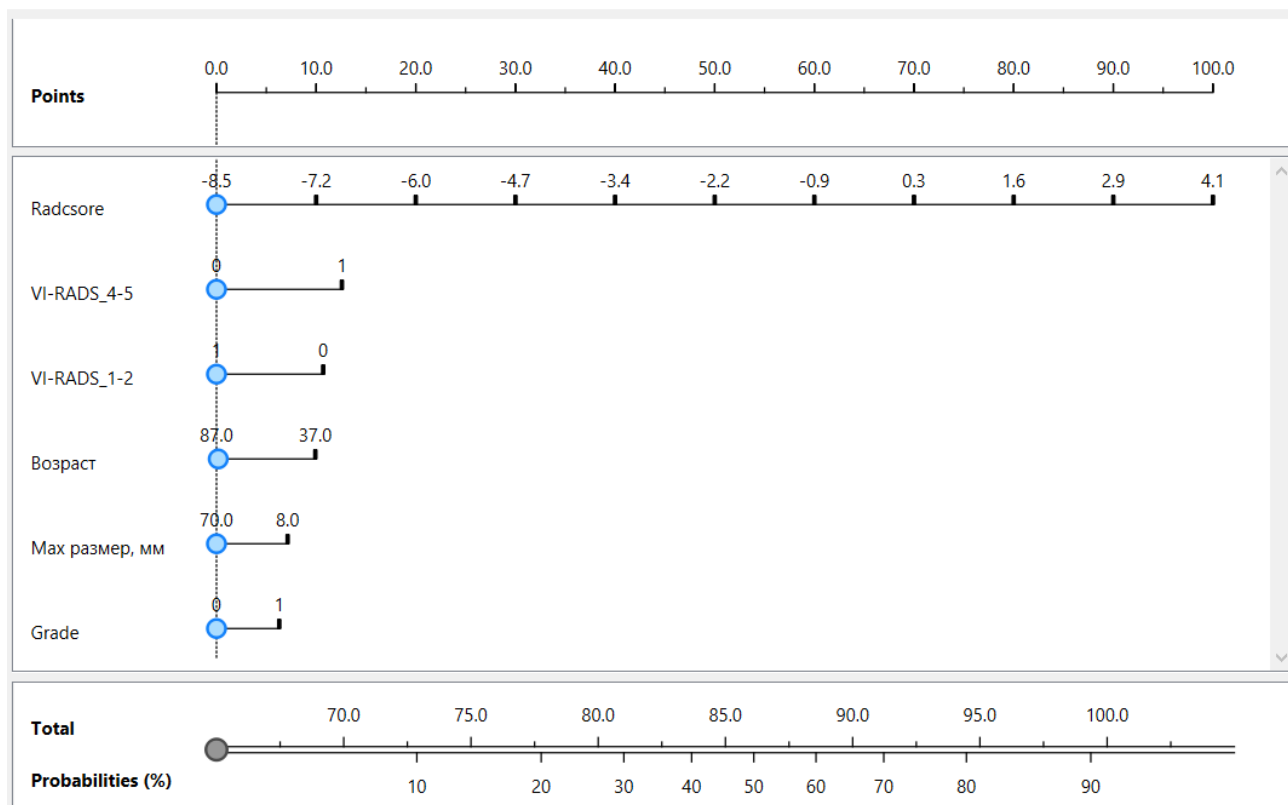


Рисунок 3.9 – Результаты ROC-анализа оценки вероятности мышечной инвазии на основе текстурных признаков и клинично-инструментальных данных

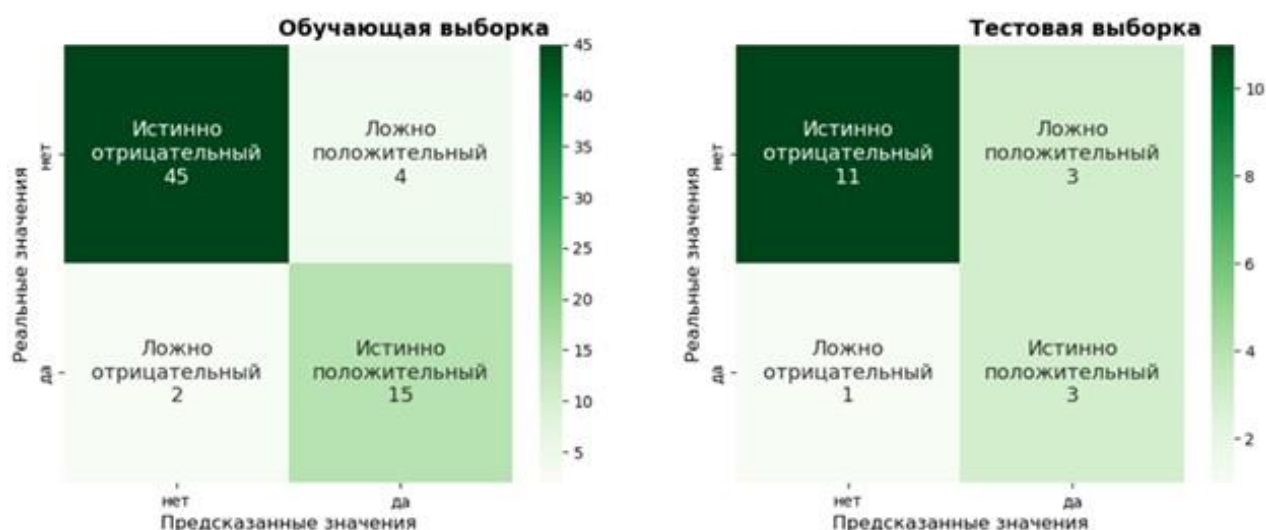


Примечание – Для оценки вероятности мышечной инвазии необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и опустить нормаль на соответствующую шкалу.

Рисунок 3.10 – Номограмма для оценки вероятности мышечной инвазии при раке мочевого пузыря

Для внедрения в клиническую практику прогностическая модель реализована в виде компьютерной программы «Калькулятор для прогнозирования вероятности мышечной инвазии при раке мочевого пузыря» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025661610 от 2025 г).

На рисунке 3.11 представлена матрица вариантов интерпретации результатов модели в обучающей и тестовой выборках. Как видно из результатов, модель корректно интерпретировала данные в 90,9% случаев обучающей выборки и в 77,8% случаев тестовой выборки.



Примечание – Истинные и прогнозируемые классификации подтипов показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно.

Рисунок 3.11 - Матрица вариантов интерпретации результатов комбинированной прогностической модели на обучающей и тестовой выборках

Таблица 3.14 отражает метрики качества клинично-инструментальной, радиомических и комбинированной моделей.

Таблица 3.14 – Сравнительная характеристика диагностической эффективности различных прогностических моделей мышечной инвазии

Мера оценки	Клинично-инструментальная модель	2D-радиомическая модель	3D-радиомическая модель	Комбинированная модель
ROC-AUC	75,0% [50,0; 94,6]	85,7% [57,1; 100,0]	64,3% [42,9; 83,9]	85,7% [57,1; 100,0]
Точность	72,2% [55,6; 88,9]	77,8% [61,1; 94,4]	61,1% [38,9; 77,8]	77,8% [61,1; 94,4]
Чувствительность	50,0% [0,0; 100,0]	75,0% [33,3; 100,0]	75,0% [33,3; 100,0]	75,0% [33,3; 100,0]
Специфичность	78,6% [60,0; 94,1]	78,6% [60,0; 93,8]	57,1% [35,7; 78,6]	78,6% [60,0; 94,1]

С целью демонстрации возможностей разработанного онлайн-калькулятора проведена ретроспективная оценка вероятности мышечной инвазии у 14 пациентов (14,3% от общего числа обследованных) с неинформативным гистологическим заключением. В этой группе мышечная инвазия была

предсказана в 3 случаях (21,4%), тогда как у 11 пациентов (78,6%) вероятность инвазии не превысила порогового значения. Данный результат иллюстрирует, что даже при отсутствии полноценного гистологического заключения предложенный калькулятор позволяет получить количественную оценку риска мышечной инвазии и может служить ориентиром для принятия решения о тактике лечения в клинически сложных ситуациях.

Таким образом, проведенное исследование аргументировало ценность текстурного анализа МРТ для улучшения качества прогноза мышечной инвазии при РМП, не прибегая к инвазивным процедурам. Клиническая важность полученных результатов определяется тем, что дополнение клиническо-инструментальных данных текстурными переменными повышает чувствительность (с 50,0% до 75,0%) метода без статистически значимого снижения специфичности, что способствует минимизации рисков гиподиагностики мышечно-инвазивного рака и повышению обоснованности принятия решений о радикальности хирургического лечения.

3.1.6. Сравнительная оценка точности диагностики мышечной инвазии при раке мочевого пузыря по результатам МРТ и текстурного анализа

В данный раздел включены результаты обследования 78 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РМП. Гистологическое исследование опухоли принималось в качестве «золотого стандарта» диагностики мышечной инвазии. Категория VI-RADS определена врачом-рентгенологом на основании магнитно-резонансной томографии. Результаты текстурного анализа оценены с использованием прогностической 2D-радиомической модели (см. раздел 3.1.3). Определение правильности заключения МРТ и текстурного анализа основывалось на соответствии их бинарной оценки гистологическому заключению (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Результаты сопоставления заключений гистологического исследования, МРТ и текстурного анализа в определении мышечной инвазии

Категория VI-RADS	Число пациентов	Метод	Заключения по результатам инструментального исследования			p
			правильные, абс / %	ложно « - », абс / %	ложно « + », абс / %	
1	11	МРТ	11 / 100,0	-	-	-
		ТА	11 / 100,0	-	-	
2	37	МРТ	31 / 83,8	6 / 16,2	-	0,011*
		ТА	37 / 100,0	-	-	
3	11	МРТ	неопределенное заключение			-
		ТА	10 / 90,9	-	1 / 9,1	
4	16	МРТ	8 / 50,0	-	8 / 50,0	0,05
		ТА	13/81,3	-	3 / 18,7	
5	3	МРТ	3/100,0	-	-	-

Таким образом, таблица 3.15 иллюстрирует меньший процент диагностических ошибок и большую сопоставимость с гистологическим заключением результатов текстурного анализа в сравнении с МРТ в категориях VI-RADS 2,3 и 4. С нашей точки зрения, наиболее практически важные результаты касаются категории VI-RADS 3, когда по результатам МРТ нельзя сделать однозначного заключения о наличии мышечной инвазии опухоли. В этой ситуации текстурный анализ демонстрирует высокую информативность: в 90,9% случаев отмечена согласованность с результатами гистологического заключения.

Для статистически аргументированной оценки согласованности между данными МРТ и текстурного анализа нами дополнительно был рассчитан коэффициент каппа. Все категории VI-RADS были преобразованы в бинарный прогноз: категории 1–3 — «нет инвазии», категории 4–5 — «есть инвазия». При этом надо учитывать, что бинарная трактовка категории VI-RADS 3 является условной, так как эта категория соответствует неопределённому риску, а не бинарному прогнозу. На 78 пациентах наблюдаемая согласованность составила 80,1% (63/78). Полученное значение коэффициента каппа = 0,521 (95% ДИ: 0,303–0,739; $p < 0,0001$) свидетельствует о средней степени согласованности, однако его

интерпретация ограничена условной бинаризацией категории VI-RADS 3, и полученное значение следует интерпретировать как показатель общей тенденции. Полученные значения коэффициента согласованности позволяют сделать вывод о том, что согласованность методов не случайна ($p < 0,001$), текстурный анализ не противоречит данным МРТ, но и не дублирует его заключение полностью, что говорит о его дополнительной ценности.

Таким образом, текстурный анализ не может рассматриваться как альтернатива гистологическому исследованию, однако его использование в качестве дополнительного диагностического инструмента представляется обоснованным, особенно в категориях VI-RADS 2-4, где он способен повысить информативность оценки мышечной инвазии и способствовать более обоснованному выбору тактики ведения пациентов.

Для иллюстрации возможностей текстурного анализа в диагностическом алгоритме при раке мочевого пузыря приводим следующие клинические примеры.

3.1.7. Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение №1

Пациент С., 74 года.

В течение 6 мес. беспокоит примесь крови в моче, учащенное мочеиспускание малыми порциями. При обследовании по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием выявлено экзофитное образование мочевого пузыря в области дна с распространением на мочепузырный треугольник, шейку и интрапростатический отдел уретры, размером 47x11x32 мм, изоинтенсивное на T2-ВИ (рисунок 3.12, а), гиперинтенсивное на ДВИ (рисунок 3.12, б) и гипоинтенсивное на ИКД (рисунок 3.12, в), накапливающее контрастное вещество (рисунок 3.12, г). Образование не имеет сосудистой ножки, широко прилежит к мышечной оболочке, на постконтрастных изображениях

отмечаются локальные участки раннего накопления контрастного вещества вдоль внутренней поверхности мышечной оболочки. На основании данных исследования однозначно высказаться о наличии или отсутствии мышечной инвазии опухоли затруднительно, в связи с чем выставлена категория VI-RADS 3.

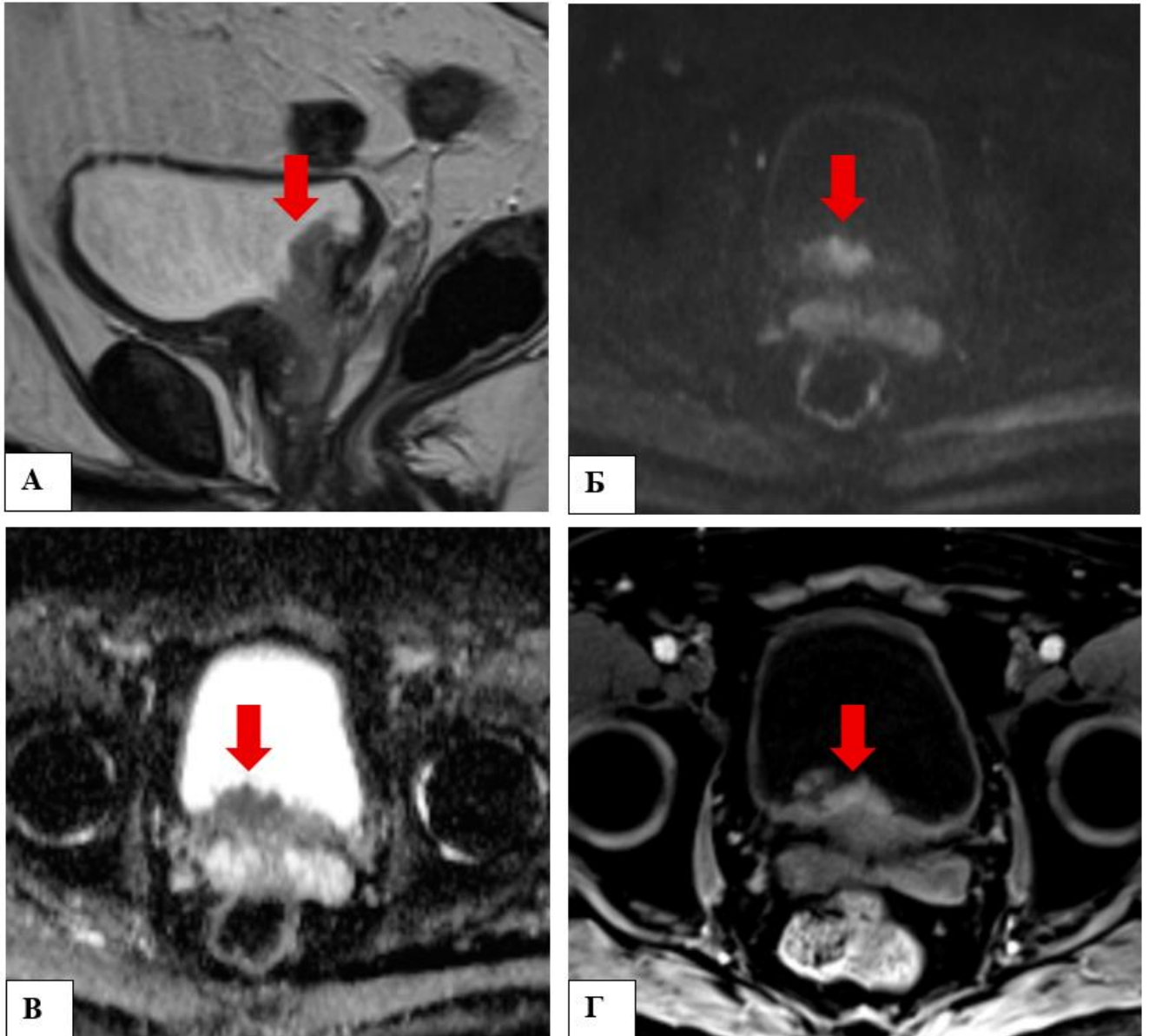


Рисунок 3.12 – Мультипараметрическая МРТ мочевого пузыря: а — Т2-ВИ, сагиттальная плоскость; б — ДВИ ($b=800 \text{ с/мм}^2$), аксиальная плоскость; в — ИКД, аксиальная плоскость; г — постконтрастное Т1-ВИ с жироподавлением, аксиальная плоскость

Выполнено ТУР стенки мочевого пузыря с последующей гистологической верификацией. Результаты гистологического исследования: Фрагменты стенки

мочевого пузыря с участками роста инвазивного уротелиального рака low-grade с ростом в подслизистой основе и мышечной оболочке (pT2) с перифокальной очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и опухолевыми эмболами в лимфатических щелях и кровеносных сосудах венозного типа. Заключение: Инвазивный уротелиальный рак мочевого пузыря low-grade, pT2L1V1.

Ретроспективно апробирован разработанный онлайн-калькулятор и выявлено, что в данном клиническом случае имеется высокая вероятность мышечной инвазии (40,41%). Таким образом, данные гистологического исследования подтвердились текстурным анализом (рисунок 3.13).

Прогнозирование вероятности мышечной инвазии

Возраст, полных лет:
74

Max размер, мм:
47

Grade:
low

VI-RADS:
3

T2 INTENSITY-HISTOGRAM IntensityHistogramMode (IBSI:AMMC)[Intensity]:
45521

ADC INTENSITY-HISTOGRAM IntensityHistogramEntropyLog2 (IBSI:TLU2)[Intensity]:
5

ADC GLSZM ZoneSizeEntropy(IBSI:GU8N):
6

ADC MORPHOLOGICAL SurfaceToVolumeRatio(IBSI:2PR5)[mm]:
2



Примечание – Если вероятность прогноза результата $< 0,32$ (32%), то инвазии в мышечный слой нет; если вероятность прогноза результата $\geq 0,32$ (32%), то инвазия в мышечный слой есть.

Рисунок 3.13 – Прогноз вероятности мышечной инвазии с применением онлайн-калькулятора

Клиническое наблюдение №2

Пациент К., 82 года.

Жалобы на учащенное и болезненное мочеиспускание. По данным анамнеза 10 мес. назад выполнена ТУР-вапоризация стенки мочевого пузыря по поводу новообразования.

При обследовании по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием выявлено контрастнакапливающее образование шейки мочевого пузыря на 11-13 часах условного циферблата, размером 17x11x15 мм (рисунок 3.14). Образование полностью вовлекает шейку, отчетливо не распространяется за пределы стенки, ввиду чего отнесено к категории VI-RADS 4. С учетом выявленных изменений рекомендована ТУР мочевого пузыря.

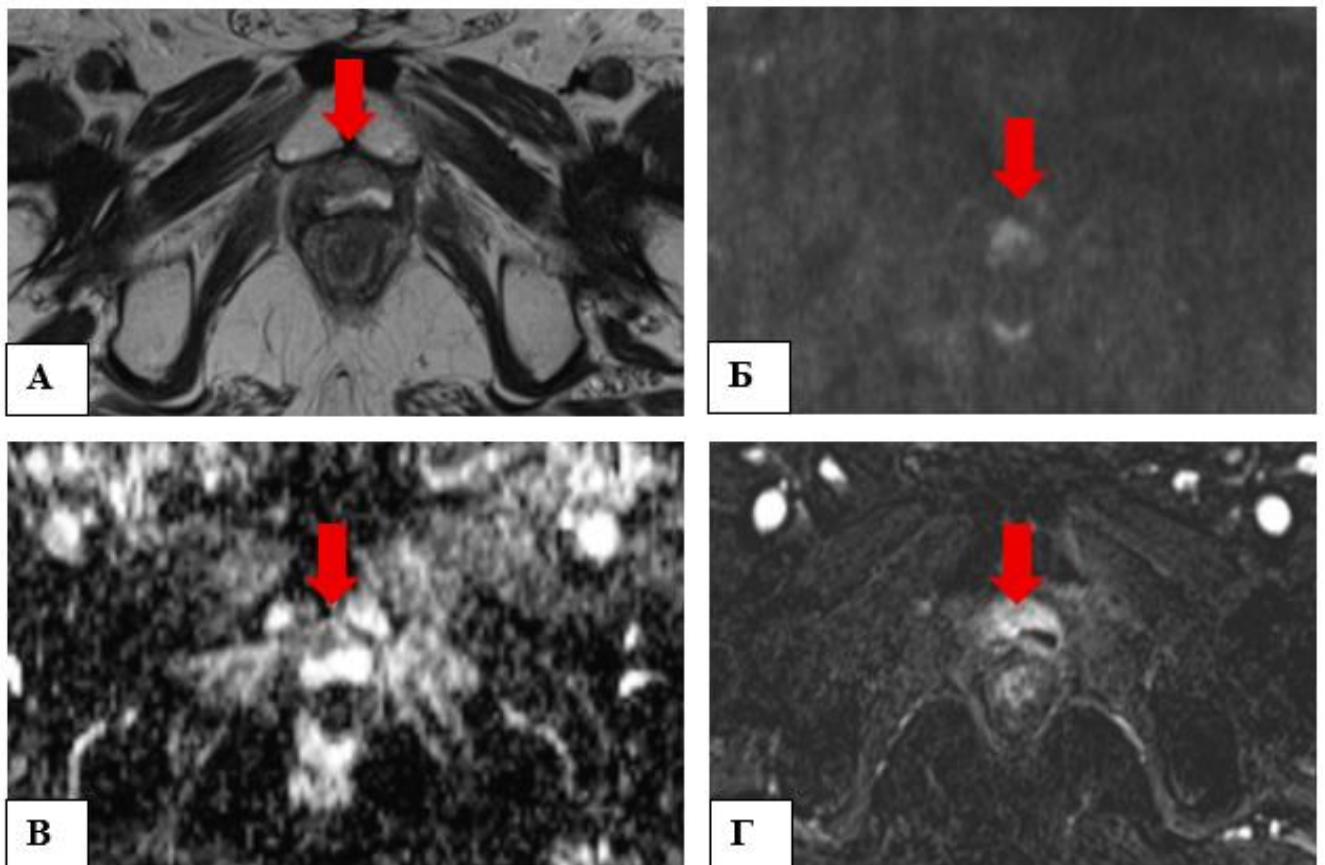
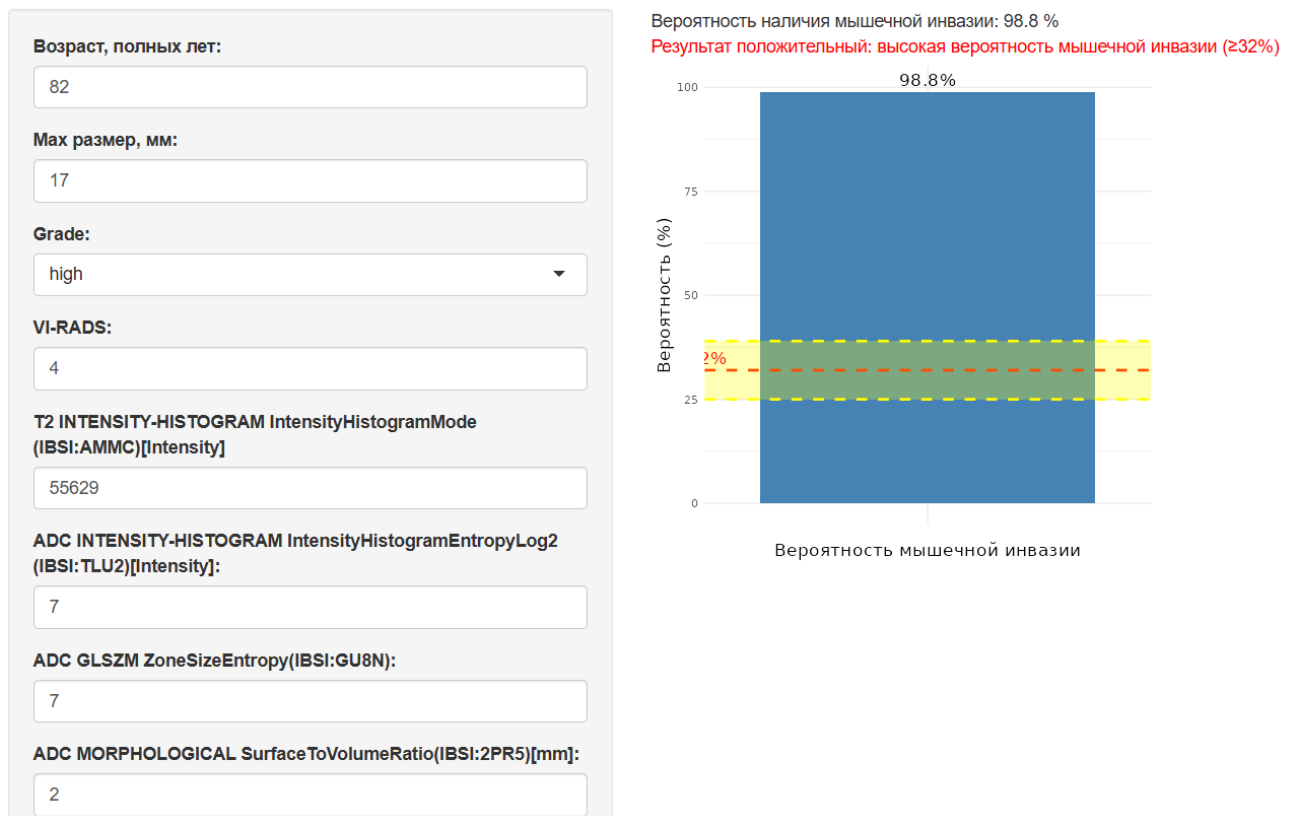


Рисунок 3.14 – Мультипараметрическая МРТ мочевого пузыря: а — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; б — ДВИ ($b=800 \text{ с/мм}^2$), аксиальная плоскость; в — ИКД, аксиальная плоскость; г — постконтрастное Т1-ВИ с жироподавлением в режиме субтракция, аксиальная плоскость

По данным повторной цистоскопии, проведенной через 10 мес. после первичной ТУР, выявлен стеноз шейки мочевого пузыря за счет циркулярной опухоли и рубцовых изменений. Произведена ТУР шейки мочевого пузыря с опухолью, иссечение рубцовых тканей. Ложе удаленной опухоли обработано низкоинтенсивным лазерным излучением. Результаты гистологического исследования: В биоптате фрагменты стенки мочевого пузыря с выраженными искусственными изменениями, участками роста инвазивного уротелиальной карциномы high grade; инвазия опухоли прослеживается в структуры мышечной оболочки. Заключение: Уротелиальная карцинома мочевого пузыря high grade.

Ретроспективно клинические и инструментальные данные, численные значения текстурных показателей включались в онлайн-калькулятор для прогнозирования вероятности мышечной инвазии (рисунок 3.15).

Прогнозирование вероятности мышечной инвазии



Примечание – Если вероятность прогноза результата $< 0,32$ (32%), то инвазии в мышечный слой нет; если вероятность прогноза результата $\geq 0,32$ (32%), то инвазия в мышечный слой есть.

Рисунок 3.15 – Прогноз вероятности мышечной инвазии с применением онлайн-калькулятора

Получен положительный результат и доказана значимость текстурного анализа, вероятность наличия мышечной инвазии у данного пациента составляла 98,8%.

Клиническое наблюдение №3

Пациент Д., 85 лет.

Жалобы на примесь крови в моче.

При обследовании по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием выявлено образование в области устья правого мочеточника, размером 28x28x24 мм, накапливающее контрастное вещество (рисунок 3.16). В образовании отчетливо визуализируется сосудистая ножка. Признаков вовлечения мышечного слоя не выявлено, в связи с чем выставлена категория VI-RADS 2.

Результаты гистологического исследования после ТУР: Определяется множество фрагментов розовой плотной ткани общим размером 4x2,5x0,5 см, имеющей строение уротелиального рака солидно-папиллярного строения, grade 2. Отдельные фрагменты представлены элементами стенки мочевого пузыря с выраженными искусственными изменениями и признаками роста опухоли в пределах слизистой и подслизистой основы; достоверно высказаться о наличии или отсутствии инвазии опухоли в структуры мышечного слоя стенки по данному материалу (из-за выраженных искусственных изменений) не представляется возможным. Заключение: Уротелиальная карцинома мочевого пузыря grade 2.

Применив разработанный онлайн-калькулятор, установлена низкая вероятность наличия мышечной инвазии (5,71%) (рисунок 3.17). Таким образом, использование текстурного анализа в качестве дополнения к МРТ может быть оправдано в случае неполноценного забора материала.

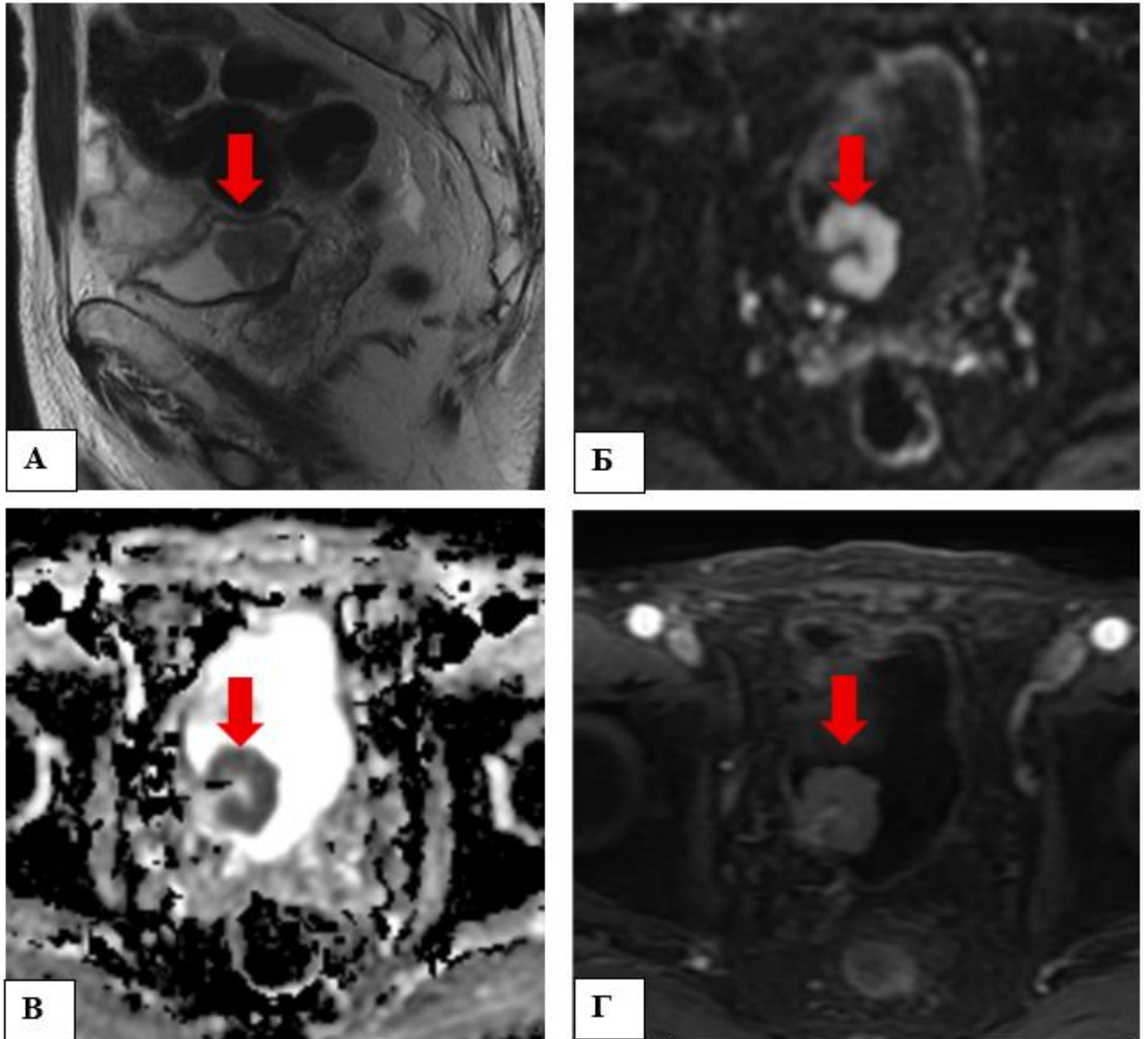


Рисунок 3.16 – Мультипараметрическая МРТ мочевого пузыря: а — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; б — ДВИ ($b=800 \text{ с/мм}^2$), аксиальная плоскость; в — ИКД, аксиальная плоскость; г — постконтрастное Т1-ВИ с жироподавлением в режиме субтракция, аксиальная плоскость

Прогнозирование вероятности мышечной инвазии



Примечание – Если вероятность прогноза результата $< 0,32$ (32%), то инвазии в мышечный слой нет; если вероятность прогноза результата $\geq 0,32$ (32%), то инвазия в мышечный слой есть.

Рисунок 3.17 – Прогноз вероятности мышечной инвазии с применением онлайн-калькулятора

Клиническое наблюдение №4

Пациент Т., 61 года.

Жалобы на примесь крови в моче.

При обследовании по данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием на границе правой боковой и задней стенок определяется утолщение стенки мочевого пузыря до 12 мм на протяжении 36 мм. Измененный участок изоинтенсивен на Т2-ВИ (рисунок 3.18, а), гиперинтенсивен на ДВИ (рисунок 3.18, б) и гипоинтенсивен на ИКД (рисунок 3.18, в), отчетливо накапливает контрастное вещество слизистой (рисунок 3.18, г). Виду того, что образование не имеет выраженного экзофитного компонента, характеризуется широким основанием и локализуется в области перехода боковой стенки в

заднюю достоверно высказаться о вовлеченности подлежащего мышечного слоя затруднительно. Изменений паравезикальной клетчатки не обнаружено. Образование отнесено к категории VI-RADS 3.

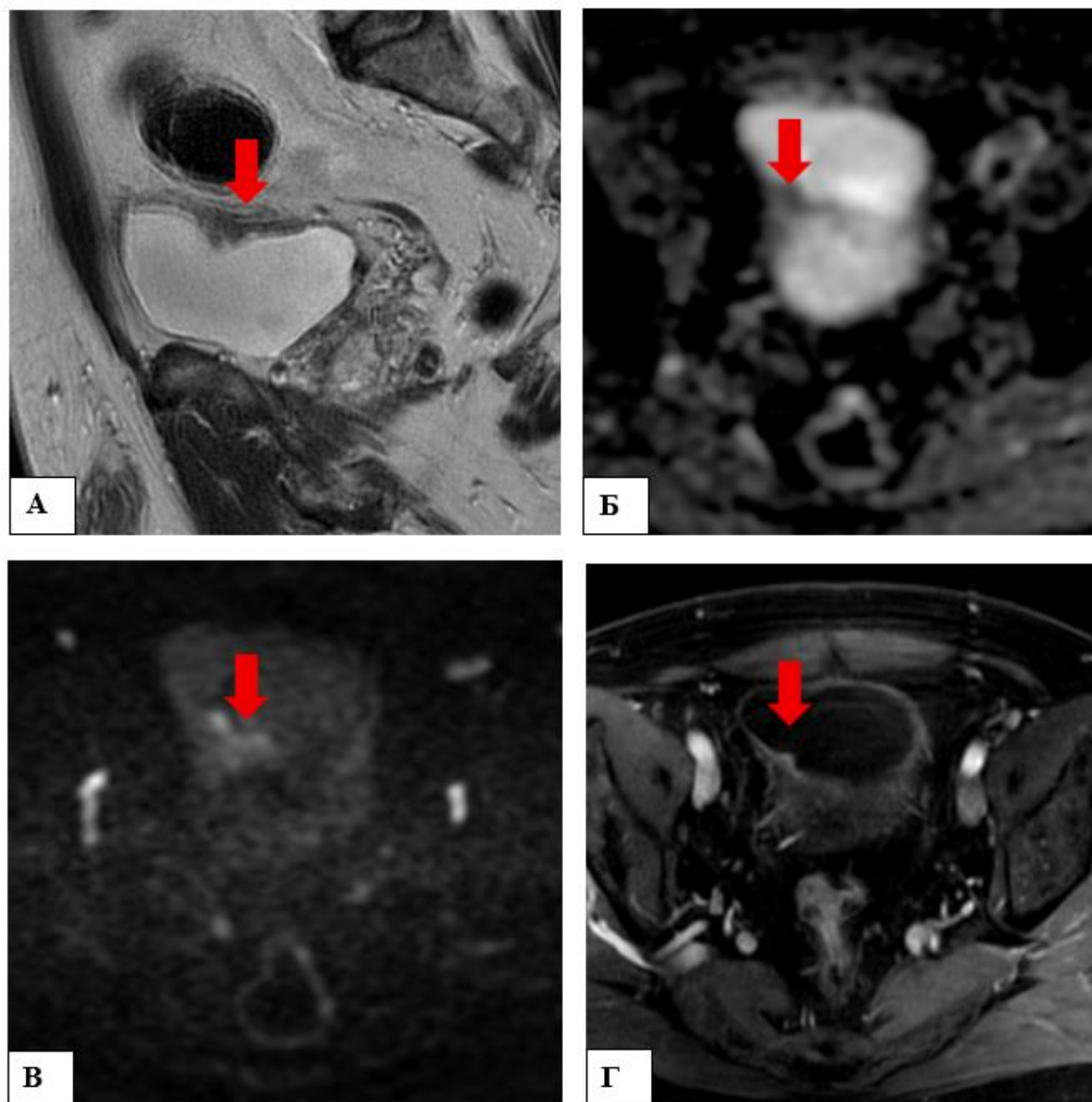


Рисунок 3.18 – Мультипараметрическая МРТ мочевого пузыря: а — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; б — ДВИ ($b=800 \text{ с/мм}^2$), аксиальная плоскость; в — ИКД, аксиальная плоскость; г — постконтрастное Т1-ВИ с жироподавлением в режиме субтракция, аксиальная плоскость

При цистоскопии в области дна справа на 8-9 часах у.ц. обнаружена бугристая опухоль в виде цветной капусты до 1,5см в диаметре, вокруг-стелящиеся нежно-ворсинчатые разрастания на площади до 6см. Произведена

трансуретральная резекция и вапоризация опухоли визуально в пределах неизменной слизистой, инстиляция Доксорубицина.

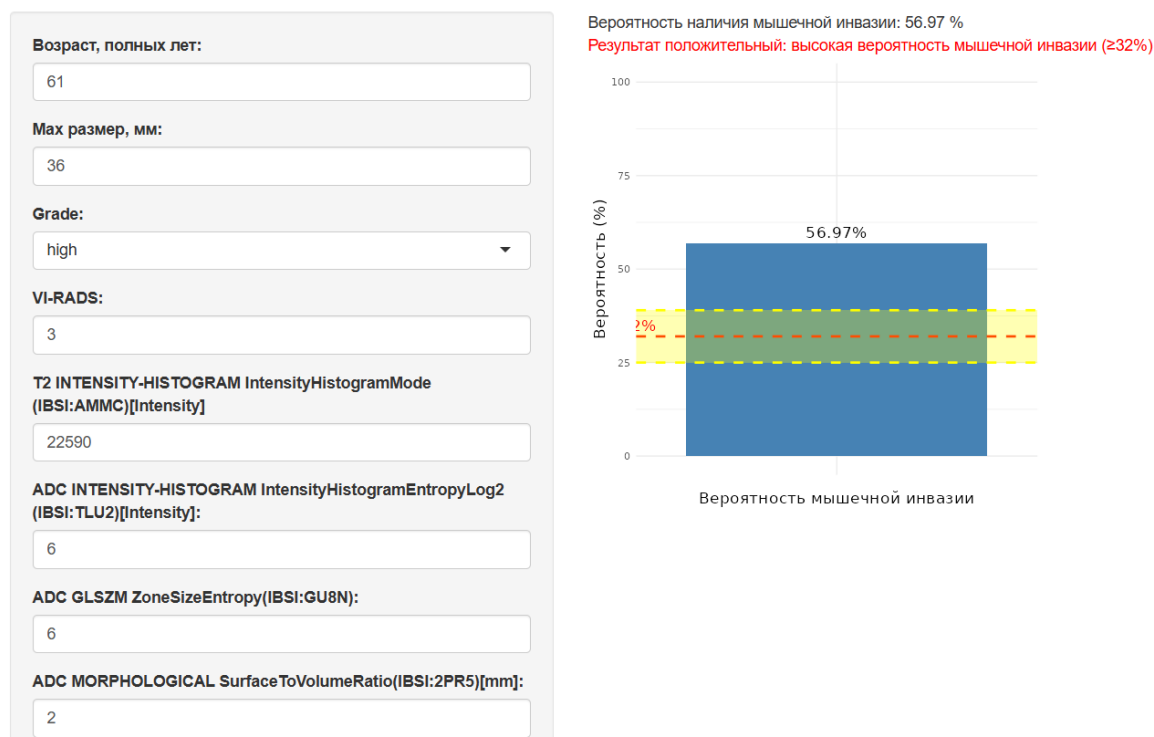
Результаты гистологического исследования: Фрагменты слизистой оболочки с искусственными изменениями (артефакты электрокоагуляции), покровный уротелий на большом протяжении отсутствует, в сохранном - фокусы уротелиальной карциномы *in situ*. Имеется папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности (G3), с инвертированным характером роста и микрофокусами инвазии в собственную пластинку. В собственной пластинке - полнокровные сосуды, лимфоидные фолликулы со светлыми центрами. Мышечный слой в препарате отсутствует. Заключение: Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности (G3).

По данным текстурного анализа установлена высокая вероятность наличия мышечной инвазии (56,97 %) (рисунок 3.19).

По данным очередного контрольного УЗИ и ТУР спустя 7 месяцев после первичной операции и множественных курсов инстиляции химиотерапевтических препаратов выявлена рецидивная опухоль размером 10 мм.

Данный клинический случай – пример неоптимального исхода диагностического алгоритма по данным первичного инструментального обследования. В данном наблюдении сошлось сразу несколько факторов, затрудняющих оценку мышечного слоя – локализация и форма опухоли, неполноценный забор тканей для гистологического исследования. Использование текстурного анализа могло бы быть оправдано в качестве дополнительного инструмента прогнозирования вероятности инвазии в мышечный слой при первичном обследовании пациента.

Прогнозирование вероятности мышечной инвазии



Примечание – Если вероятность прогноза результата $< 0,32$ (32%), то инвазии в мышечный слой нет; если вероятность прогноза результата $\geq 0,32$ (32%), то инвазия в мышечный слой есть.

Рисунок 3.19 – Прогноз вероятности мышечной инвазии с применением онлайн-калькулятора

3.1.8. Обсуждение результатов прогнозирования мышечной инвазии РМП

В ходе нашего исследования первым этапом мы разработали прогностическую модель, основанную на клинико-инструментальных данных, для прогнозирования вероятности мышечной инвазии при РМП. Перечень анализируемых переменных включал – возраст, пол, степень дифференцировки опухоли по данным гистологического заключения, максимальный размер опухоли, количество опухолей и категорию VI-RADS.

Путем поэтапного отбора признаков в итоговую модель вошло шесть переменных - VI-RADS 4-5, grade, максимальный размер опухоли, возраст, VI-RADS 1-2, количество опухолей.

Учитывая, что логистические коэффициенты могут быть интерпретированы как мера влияния признаков на вероятность исхода, целесообразно отметить, что

наибольший вклад в прогноз вероятности мышечной инвазии отводится следующим двум переменным - VI-RADS 4-5 и grade. На тестовой выборке при удовлетворительных показателях специфичности (78,6%) и точности (72,2%) чувствительность клинико-инструментальной модели достигала лишь 50%.

Наши результаты сопоставимы с рядом опубликованных работ, в которых категория VI-RADS [110] и размеры опухоли [48] входили в комбинированные модели прогноза мышечной инвазии.

Нами не найдено ни одной работы, в которой бы в качестве переменной риска мышечной инвазии выступало количество опухолей.

Выбранные для текстурного анализа импульсные последовательности включали T2-ВИ, ДВИ и карты ИКД. Предварительно, каждая анализируемая последовательность была стандартизована путем применения заданного размера вокселя 1x1x1 мм. Подобная предварительная обработка изображений призвана нивелировать различия в толщине срезов. Нами проведено сравнение результатов применения 3D- и 2D-сегментации в дифференциальной диагностике МИРМП и НМИРМП.

2D-текстурный анализ МРТ показал, что между обследованными с МИРМП и НМИРМП имеются статистически значимые (p от $\leq 0,001$ до $\leq 0,005$) различия по 161 показателю (43,0% от всех анализируемых показателей). Преимущественно это были показатели, получаемые в ИКД последовательности (40% от всех показателей, имеющих статистически значимые различия). По данным однофакторного логистического анализа, обследованные с МИРМП имеют статистически значимые (p от $\leq 0,001$ до $\leq 0,005$) различия с пациентами с НМИРМП по 147 показателям, среди которых также преобладают параметры из ИКД (44,9% от всех статистически значимых).

С помощью LASSO-регрессии в итоговую 2D-радиомическую модель прогноза вошло 4 текстурных переменных:

- INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode (из T2-ВИ);

- INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2 (из ИКД);
- GLSZM_ZoneSizeEntropy (из ИКД);
- MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio) (из ИКД).

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode – показатель первого порядка, количественно определяет наиболее часто встречающееся значение интенсивности вокселей или уровней серого в области интереса.

INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2 – показатель первого порядка, измеряет случайность значений интенсивности вокселей в области интереса, рассчитывается с применением формулы энтропии Шеннона.

GLSZM_ZoneSizeEntropy – показатель второго порядка, матрица размера зон уровней серого (GLSZM) является показателем количественного определения зон уровней серого на изображении и определяется как воксели с одинаковым уровнем серого. позволяет оценить изменчивость размеров зон уровня серого на изображении. Она измеряет случайность в распределении размеров зон уровней серого на изображении и отражает гетерогенность структуры образования. Чем выше значение этого показателя, тем более неоднородны размеры зон на изображении.

MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio - отражает отношение площади поверхности опухоли к объему. Считается, что высокое соотношение указывает на сложную и неправильную форму новообразования, также может коррелировать с более агрессивными характеристиками опухоли и инфильтративным ростом [34, 120].

3D-текстурный анализ МРТ показал, что обследованные с МИРМП имеют статистически значимые (p от $\leq 0,001$ до $\leq 0,005$) различия с пациентами с НМИРМП по 163 показателям (41,6% от всех анализируемых показателей). Преимущественно это были показатели, получаемые в ДВИ последовательности (38% от всех показателей, имеющих статистически значимые различия). По данным однофакторного логистического анализа, обследованные с МИРМП

имеют статистически значимые (p от $\leq 0,001$ до $\leq 0,005$) различия с пациентами с НМИРМП по 89 показателям, среди которых также преобладают параметры из ДВИ (38,2% от всех статистически значимых).

С помощью LASSO-регрессии в итоговую 3D-радиомическую модель прогноза вошло 18 текстурных переменных. Четыре показателя выявлены из T2-ВИ, семь - из ИКД, семь - из ДВИ. Восемь показателей являются переменными первого порядка, семь – второго порядка, три – характеристиками формы. Столь существенное количество отобранных итоговых предикторов, в сравнении с 2D-моделью, мы можем связать с фиксируемой большей гетерогенностью тканей путем применения трехмерной области интереса.

В исследовании Wang H et al, (2020), также проводившимся с использованием двухмерной области интереса, количество и характеристики отобранных в итоговую модель текстурных параметров существенно отличались от выявленных нами – среди итоговых тридцати шести предикторов преобладали показатели второго порядка [55]. В нашей же работе в итоговую модель вошло лишь четыре переменные с преобладанием показателей гистограммы. Однако, результаты нашего исследования согласуются с работой коллег в том, что основная часть переменных в исследовании была извлечена из ИКД последовательности. В части других работ также был подтвержден вклад текстурных параметров из ДВИ и ИКД последовательностей в дискриминацию мышечной инвазии [55, 117].

В отличие от исследования Özdemiř H et al, (2023) [103], мы не ограничивали перечень анализируемых текстурных параметров одной категорией и определили, что прогностическую значимость в разграничении МИРМП и НМИРМП имеют различные классы текстурных показателей.

При проведении текстурного анализа в область интереса нами не была включена сосудистая ножка опухоли [55] и паравезикальная клетчатка [147].

Таким образом, согласно результатам проведенной нами работы 2D-радиомическая модель показала преимущество (AUC 85,7%) по сравнению с клинико-инструментальной (AUC 75,0%) и 3D-радиомической моделью (AUC 64,3%) в разграничении МИРМП и НМИРМП. Особенного внимания заслуживает тот факт, что преимуществом применения двухмерной области интереса является существенное сокращение времени сегментации и ускорение процесса текстурного анализа. Сочетание 2D-текстурных показателей совместно с клиническими характеристиками позволило нам добиться наилучшей предсказательной силы модели – AUC 95,6% и 85,7%, точность 90,9% и 77,8%, чувствительность 88,2% и 75,0%, специфичность 91,8% и 78,6% на обучающей и тестовой выборках соответственно.

Наши результаты по дискриминативным характеристикам сопоставимы с уже опубликованными работами. Так, Zheng J et al, (2019) на основании комбинации текстурных характеристик и размера опухоли получили AUC 0,922 и 0,876 на обучающей и тестовой выборках [48]. Xu S et al, (2020) получили в группе валидации комбинированной модели чувствительность 0,964 и точность 0,897 [44].

Наше исследование имело ряд ограничений. МР-изображения, включенные в исследование, были выполнены в разных центрах на различных томографах. С целью стандартизации исследований была применена только нормализация размеров вокселя, мы не использовали различные фильтры и ограничения шкал уровней серого.

Таким образом, текстурные показатели могут использоваться для разграничения МИРМП и НМИРМП. Сочетание текстурных и клинико-инструментальных данных повышает точность прогноза мышечной инвазии при РМП и может использоваться в диагностическом алгоритме.

3.2. Оценка диагностических возможностей текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм в предикции степени дифференцировки опухоли при раке мочевого пузыря

3.2.1. Результаты стандартного клинико-инструментального обследования пациентов

В соответствии с поставленной задачей исследования пациенты по результатам гистологического исследования должны быть разделены на две группы в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Среди 98 обследованных степень дифференцировки опухоли по результатам гистологического исследования определена у 95 пациентов. В соответствии с этим в данный раздел исследования включено 95 пациентов: мужчин – 73 (76,8 %), женщин – 22 (23,2%). Средний возраст составил 68,4 [61,0; 75,7] лет. Высокая и умеренная степень дифференцировки опухоли (G1,G2), соответствующая потенциально низкой степени злокачественности, отмечалась у 56 пациентов (58,9%), низкая степень дифференцировки опухоли (высокая степень злокачественности, G3) – у 39 (41,1%).

Клинико-инструментальная характеристика пациентов представлена в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с РМП в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Показатели		Все обследованные (n=95)	Группа G1, G2 (n=56)	Группа G3 (n=39)	p
Пол	мужской	73 (76,8 %)	40 (71,4%)	31 (79,5%)	>0,05
	женский	22 (23,2%)	16 (28,6%)	8 (20,5%)	>0,05
Возраст		68,4 [61,0; 75,7]	69,0 [61,0; 76,0]	69,0 [61,0; 76,0]	>0,05

Продолжение таблицы 3.16

Критерий инвазии в мышечный слой (n=81)	МИРМП	21 (25,9%)	6 (12,2%)	15 (46,9%)	0,025
	НМИРМП	60 (74,1%)	43 (87,8%)	17 (53,1%)	
VI-RADS (n=94)	VI-RADS 1-3	70 (74,4 %)	47 (83,9 %)	23 (60,5 %)	0,03
	VI-RADS 4-5	24 (25,6 %)	9 (16,1 %)	15 (39,5 %)	

Таким образом, группы не различались по возрастному и гендерному составу. Различия касались гистологических и инструментальных характеристик: в группе high grade была достоверно больше доля пациентов с инвазией опухоли в мышечный слой по результатам гистологического исследования и 4-5 степенью VI-RADS.

3.2.2. Результаты оценки возможностей 2D-текстурного анализа в предикции степени дифференцировки при РМП

Текстурный анализ МР-томограмм выявил существенные различия двух групп обследованных – с высокой/умеренной степенью дифференцировки опухоли и низкой степенью дифференцировки опухоли. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) касались 65 показателей (16,2% от всех анализируемых показателей), в том числе 20 показателей, определяемых в T2-ВИ последовательности (30,8% в структуре статистически значимых), 19 показателей в ДВИ последовательности (29,2%), 26 – в ИКД последовательности (40,0%).

Резюмируя эти данные, нами сделан предварительный вывод о высокой информативности текстурного анализа МРТ в предсказании степени дифференцировки опухоли.

Прогностические модели были построены на основе LASSO-регрессии и с применением ряда алгоритмов машинного обучения – модель «дополнительных

деревьев» (Extra Trees), модель K-ближайших соседей (KNN), модель «случайный лес» (Random Forest), модель экстремального градиентного бустинга (XGBoost) и модель облегченного градиентного бустинга (LightXGB). Многофакторный анализ проводился после разделения обследованных случайным образом на обучающую (n=76) и тестовую (n=19) выборки (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Сравнительная характеристика обучающей и тестовой выборок

Показатели		Все обследованные (n=95)	Обучающая выборка (n=76)	Тестовая выборка (n=19)	p
Степень дифференцировки опухоли	G1, G2	56 (58,9%)	42 (55,3%)	14 (73,7%)	>0,05
	G3	39 (41,1%)	34 (44,7%)	5 (26,3%)	>0,05
Критерий мышечной инвазии (n=81)	МИРМП	21 (25,9%)	16 (25,8%)	5 (26,3%)	>0,05
	НМИРМП	60 (74,1%)	46 (74,2%)	14 (73,7%)	>0,05
VI-RADS (n=94)	VI-RADS 1-3	70 (74,5 %)	57 (76,0 %)	13 (68,4%)	>0,05
	VI-RADS 4-5	24 (25,5 %)	18 (24,0 %)	6 (31,6%)	>0,05

Таблицы 3.18, 3.19 отражают сравнительные характеристики метрик оценки качества различных прогностических моделей на обучающей и тестовой выборках.

Таблица 3.18 – Сравнительная характеристика диагностической эффективности различных прогностических моделей степени дифференцировки опухоли на обучающей выборке

Модели	ROC-AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность
LASSO	76,5% [66,8; 85,0]	68,4% [36,8; 73,7]	67,6% [53,3; 80,0]	69,0% [57,9; 81,1]
LASSO-AutoML	75,6% [65,9; 84,4]	67,1% [57,9; 76,3]	64,7% [51,1; 78,1]	69,0% [51,1; 81,0]

Продолжение таблицы 3.18

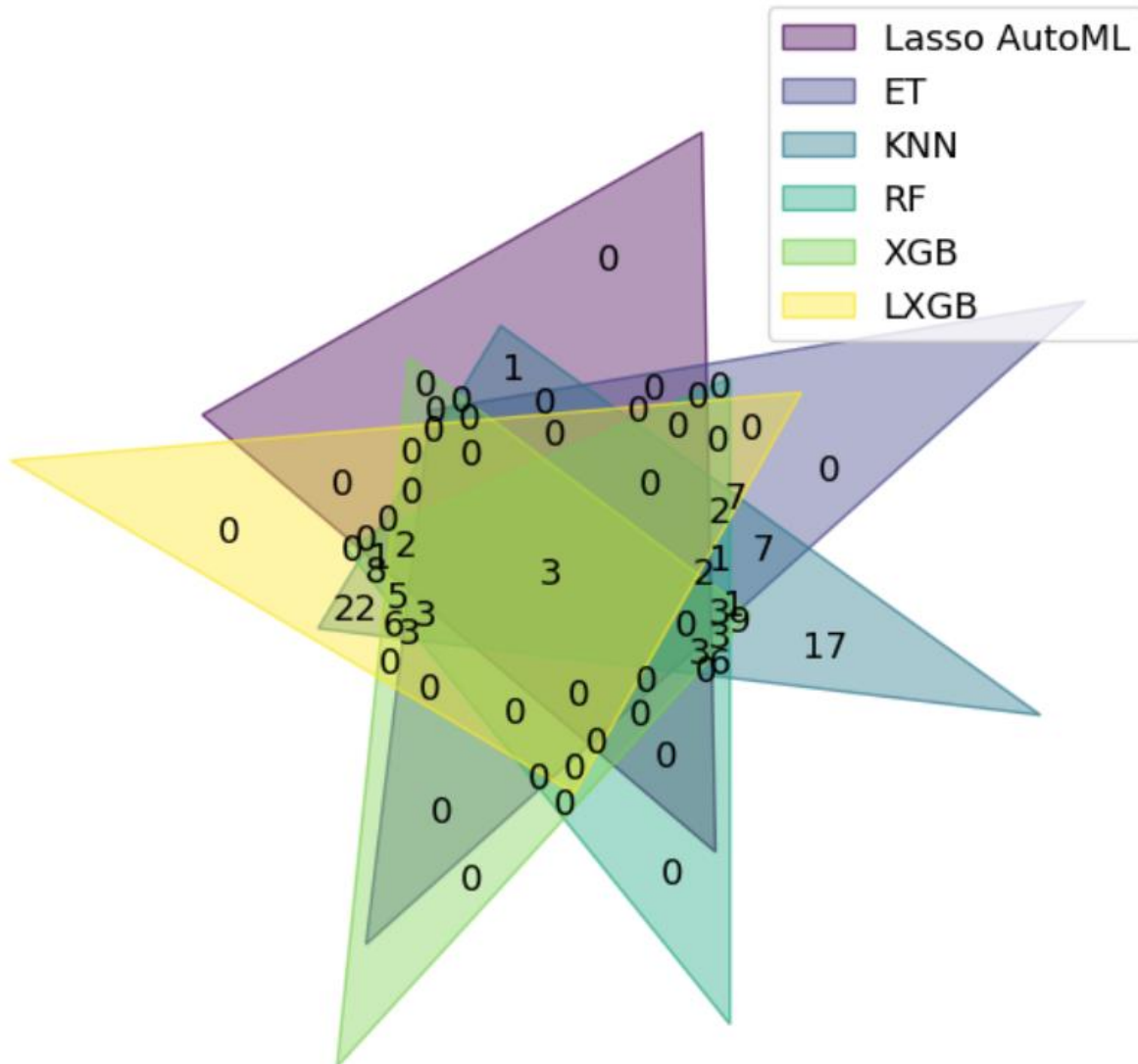
ET	86,4% [78,8; 92,8]	75,0% [65,8; 82,9]	70,6% [56,7; 82,9]	78,6% [67,6; 88,2]
KNN	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]
RF	97,8% [95,1; 99,6]	92,1% [86,8; 97,4]	91,2% [82,4; 97,6]	92,9% [85,7; 98,0]
XGB	100,0% [100,0; 100,0]	98,7% [96,1; 100,0]	97,1% [91,4; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]
LightXGB	89,4% [81,3; 95,9]	82,9% [75,0; 89,5]	76,5% [63,6; 87,9]	88,1% [79,4; 95,7]

Таблица 3.19 – Сравнительная характеристика диагностической эффективности различных прогностических моделей степени дифференцировки опухоли на тестовой выборке

Модели	ROC-AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность
LASSO	70,0% [44,1; 94,1]	57,9% [36,8; 73,7]	80,0% [50,0; 100,0]	50,0% [28,6; 71,4]
LASSO-AutoML	78,6% [60,3; 95,6]	52,6% [31,6; 73,7]	100,0% [100,0; 100,0]	35,7% [14,3; 58,3]
ET	82,1% [60,0; 100,0]	63,2% [42,1; 84,2]	80,0% [40,0; 100,0]	57,1% [35,3; 81,2]
KNN	75,7% [54,2; 94,3]	73,7% [57,9; 89,5]	40,0% [0,0; 80,0]	85,7% [69,2; 100,0]
RF	82,9% [61,1; 100,0]	57,9% [36,8; 78,9]	80,0% [40,0; 100,0]	50,0% [28,6; 75,0]
XGB	72,9% [39,7; 96,9]	78,9% [63,2; 94,7]	80,0% [40,0; 100,0]	78,6% [60,0; 100,0]
LightXGB	77,1% [56,7; 95,8]	68,4% [52,6; 84,2]	80,0% [40,0; 100,0]	64,3% [43,8; 85,7]

Определены три переменные, встречающиеся во всех моделях (рисунок 3.20):

- ИКД_2D_INTENSITY_BASED_25thIntensityPercentile,
- ДВИ_2D_MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoor,
- ИКД_2D_NGTDM_Coarseness.



Примечание – Перекрывающиеся области обозначают элементы, общие для множеств, а неперекрывающиеся области – элементы, уникальные для каждого множества.

Рисунок 3.20 – Диаграмма Венна общих текстурных признаков, выбранных из различных моделей

Признаки, выявленные всеми алгоритмами отбора, были получены из ИКД и ДВИ последовательностей, что подчеркивает важность применения данных последовательностей в прогнозировании степени дифференцировки опухоли.

ИКД_2D_INTENSITY_BASED_25thIntensityPercentile – значения уровня серого 25-ого эмпирического перцентиля при распределении значений уровня серого в заданной области интереса.

ДВИ_2D_MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoor (Maximal intensity coordinates) – координата максимальной интенсивности.

ИКД_2D_NGTDM_Coarseness (Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix Coarseness) – NGTDM определяет сумму различий между уровнем серого пикселей/вокселей и средним уровнем серого соседних пикселей/вокселей на определенном расстоянии. Характеристикой NGTDM является «грубость» (coarseness). Грубость отражает разницу в уровне серого между центральным и соседним пикселем/вокселем и, таким образом, отражает пространственную скорость изменения интенсивности серого. ROI, состоящая из областей с относительно равномерными уровнями серого (т.е. с низкой скоростью изменения пространственной интенсивности), будет иметь высокую значение «грубости».

Основываясь на метриках качества моделей на тестовой выборке, нами сделан вывод о том, что наиболее релевантной оказалась модель экстремального градиентного бустинга XGBoost.

В модель XGBoost вошло 39 текстурных показателей, среди которых 12 показателей определялось в T2-ВИ, 14 – в ИКД и 13 – в ДВИ последовательностях. Следует отметить, что 79,5% текстурных переменных относились к показателям первого порядка и характеристикам формы, 20,5% являлись показателями второго порядка.

Полный перечень текстурных предикторов и соответствующие им коэффициенты, используемые для составления формулы прогноза, представлены на рисунке 3.21.

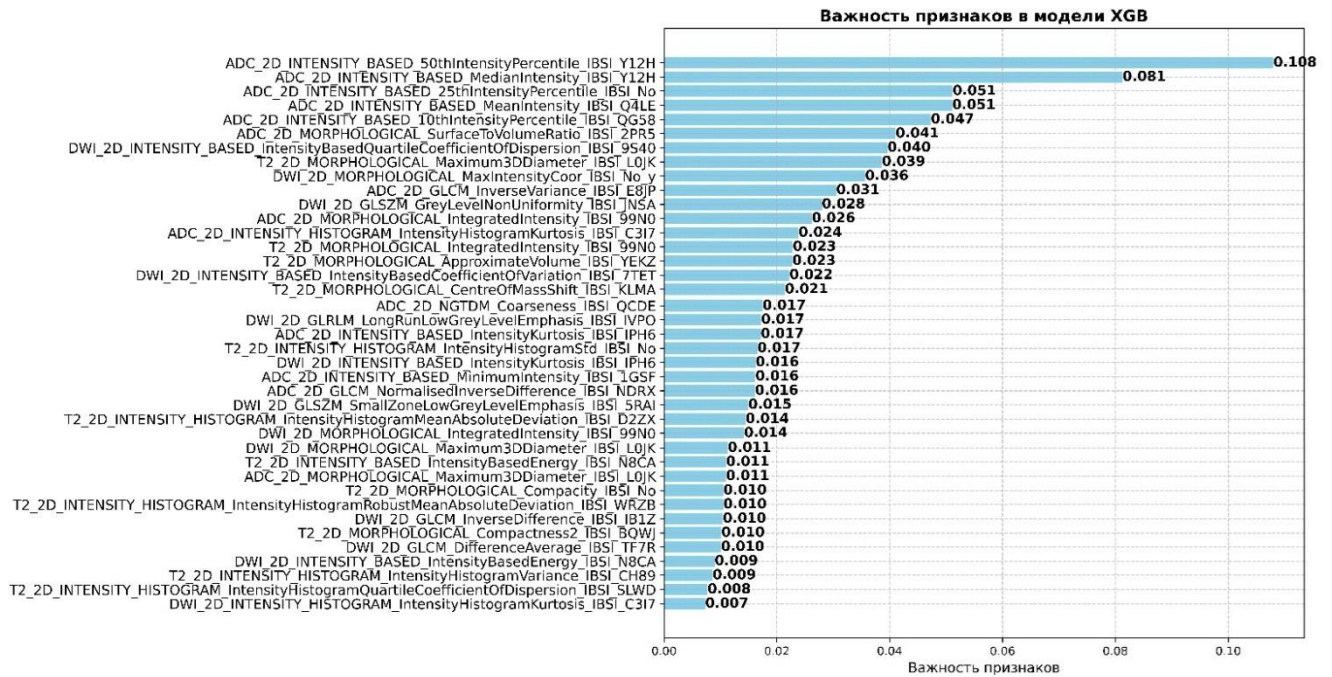


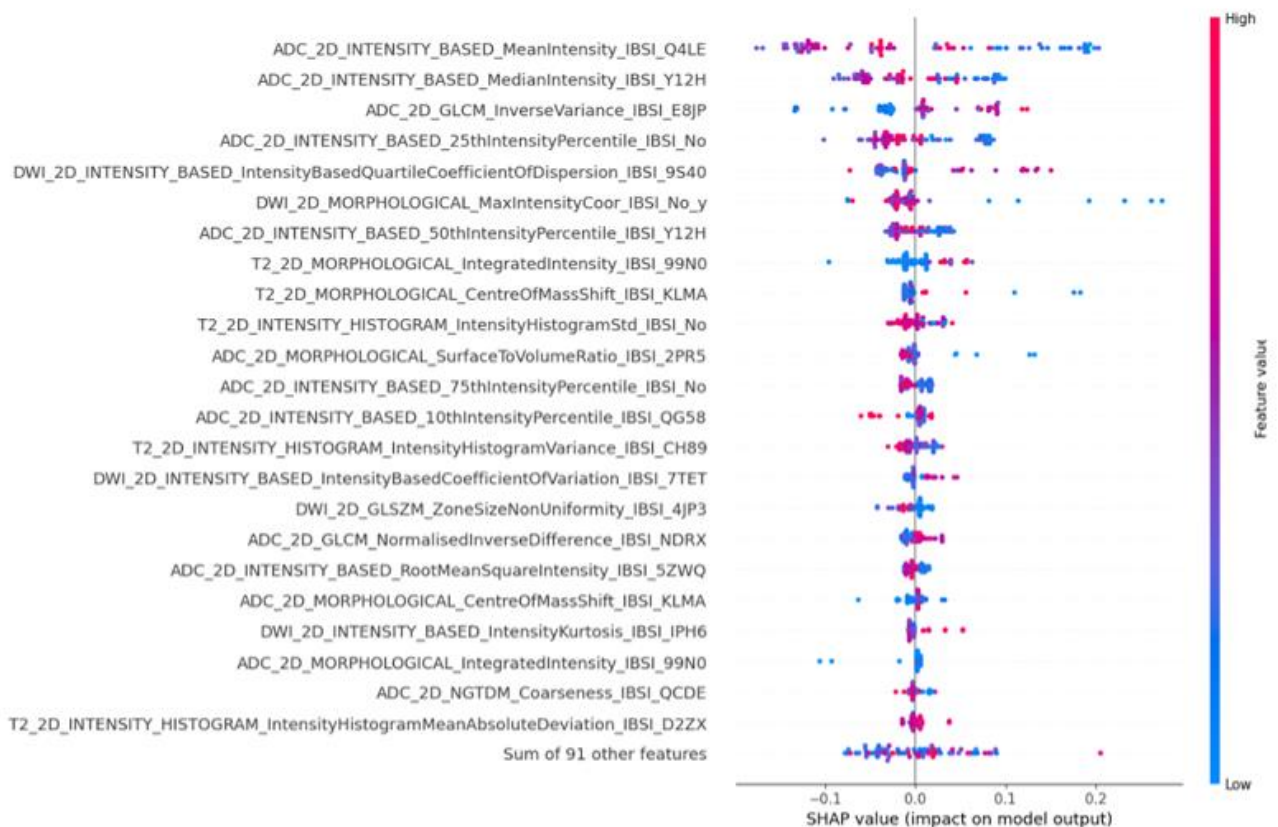
Рисунок 3.21 – Предикторные переменные и значения коэффициентов, используемые для составления формулы прогноза степени дифференцировки опухоли в модели XGBoost

Формула прогноза определяется как сумма произведений коэффициентов каждой предикторной переменной и ее значения.

Определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0,45. Если $ВПП < 0,45$, где ВПП - вероятность прогнозирования результата, то опухоль относится к категории G1,G2; если $ВПП \geq 0,45$, то опухоль относится к категории G3. Полученная модель хорошего качества (70-80%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 72,9%.

Также был выполнен SHAP-анализ для повышения объяснимости модели и оценки важности вклада радиомических признаков на исход события (рис. 3.22). Если коэффициенты модели описывают глобальную важность признаков, то SHAP-значения количественно определяют вклад отдельных признаков в прогноз и подтверждают согласованность глобального ранжирования признаков. Все переменные показаны в порядке глобальной важности, первая из которых – наиболее важная. Каждая точка на горизонтальной оси — это отдельный прогноз в выборке. Расположение по оси X меньше или больше нуля показывает,

увеличивает или уменьшает прогноз признак относительно среднего по выборке. Чем дальше от нуля, тем больше влияние признака на конкретное предсказание. Разброс точек по горизонтальной оси показывает вариабельность влияния признака на прогноз. Цветовая вертикальная ось, проходящая от синего к красному, отражает значение признака от низкого до высокого.



Примечание – Графически представлены данные 23 наиболее важных текстурных параметров, степень вклада которых убывает сверху вниз.

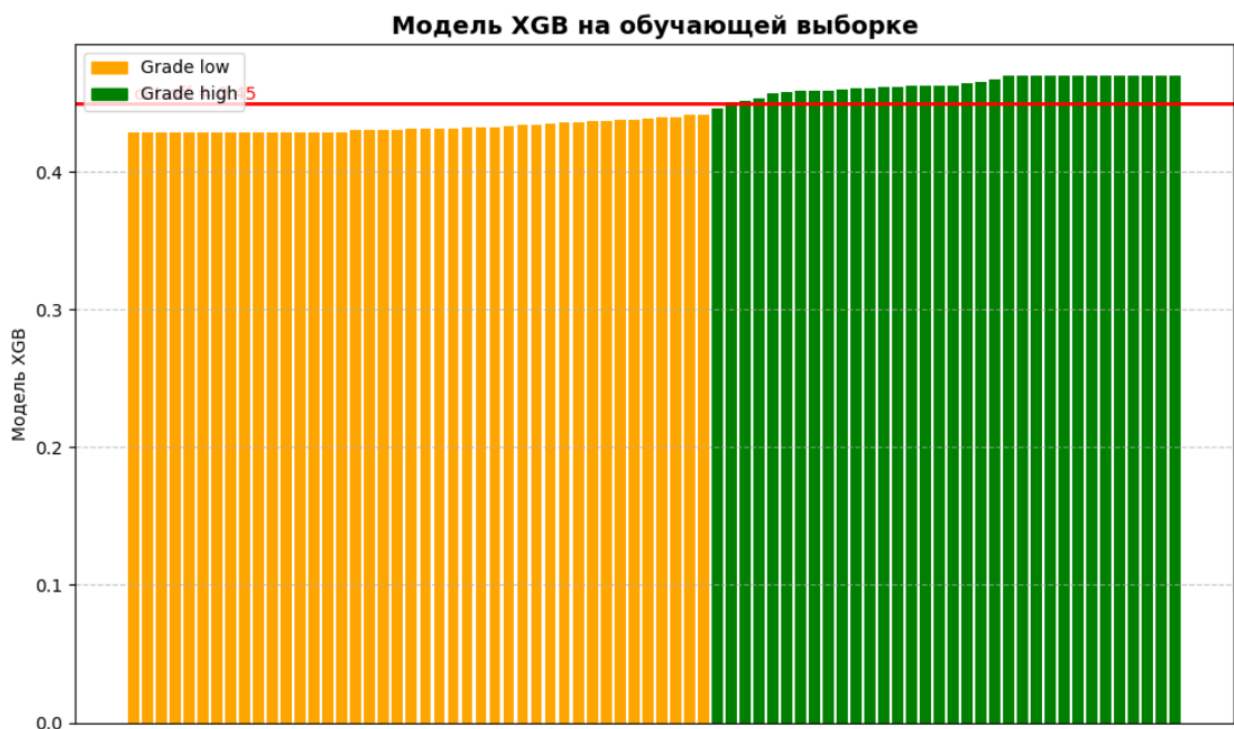
Рисунок 3.22 – Результаты SHAP-анализа

Например, признак ИКД_2D_INTENSITY_BASED_MeanIntensity содержит множество красных точек на отрицательной стороне значений SHAP и множество синих точек на положительной стороне значений SHAP. Это указывает на то, что высокие значения данной переменной имеют высокий отрицательный вклад в прогноз, в то время как низкие значения имеют высокий положительный вклад в прогноз.

Наоборот, признаки ИКД_2D_INTENSITY_BASED_25thIntensityPercentile, ИКД_2D_INTENSITY_BASED_50thIntensityPercentile содержали наибольшее количество синих точек на положительной стороне. Это означает, что эти признаки внесли вклад в конечный результат при низких значениях.

На рисунке 3.22 представлено 23 наиболее важных текстурных признака, среди которых 18 относились к ИКД и ДВИ последовательностям.

В ходе исследования на основании разработанной прогностической формулы определен радиомический профиль (Rad-score) индивидуально каждого обследованного нами пациента (рисунок 3.23) по критерию степени дифференцировки и составлена матрица вариантов интерпретации результатов (рисунок 3.24). Распределение радиомических оценок по каждому клиническому случаю представлено в виде каскадных диаграмм. Графики демонстрируют, что на обучающей выборке зарегистрирован один ложно интерпретируемый результат (один зеленый столбец располагается ниже точки отсечения $\text{cut off}=0,45 - 1,3\%$). В свою очередь на тестовой выборке модель неверно предсказала прогноз в 4 случаях (21,1%).



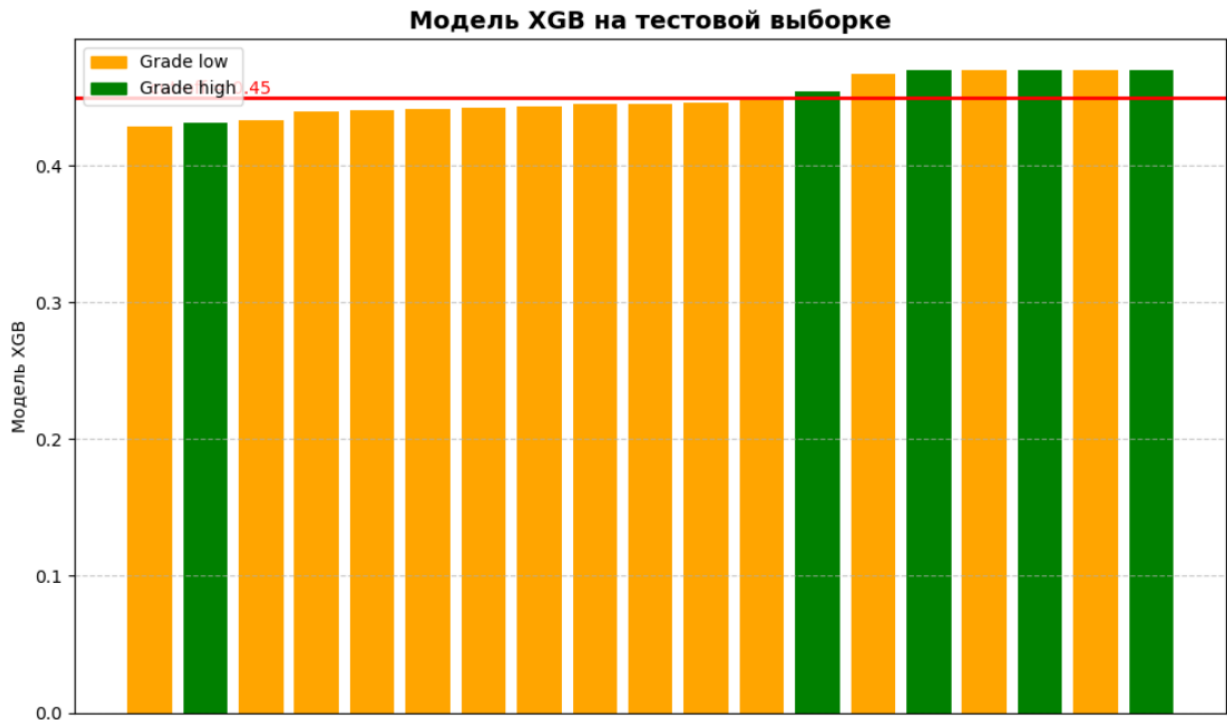
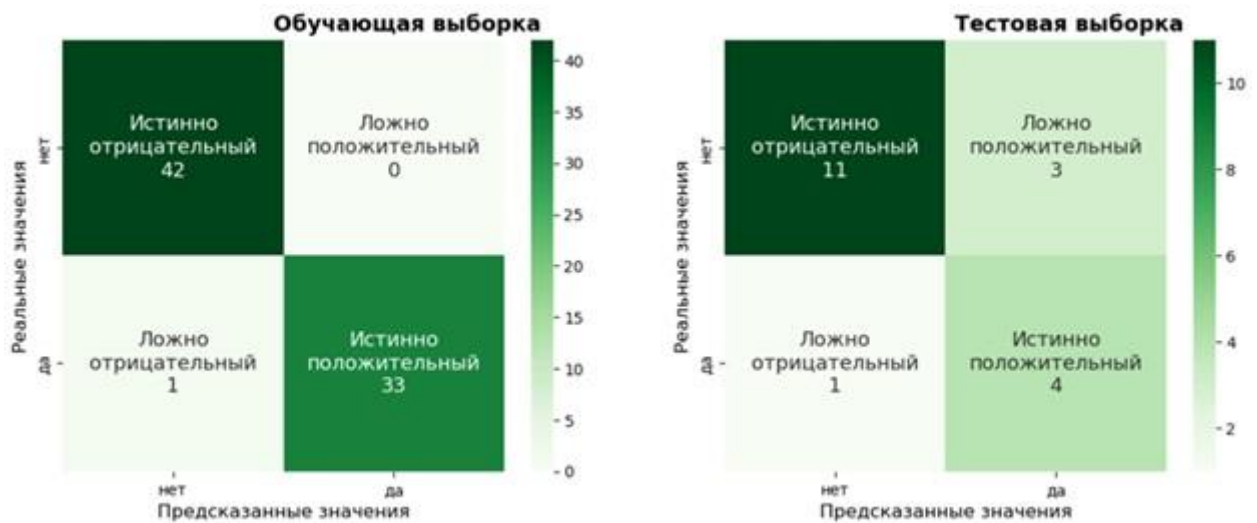


Рисунок 3.23 – Радиомический профиль пациентов в обучающей и тестовой выборках по критерию степени дифференцировки опухоли. Каскадная диаграмма



Примечание – Истинные и прогнозируемые классификации подтипов показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно.

Рисунок 3.24 – Матрица вариантов интерпретации результатов 2D-радиомической прогностической модели по критерию степени дифференцировки опухоли на обучающей и тестовой выборках

3.2.3 Результаты оценки возможностей 3D-текстурного анализа в предикции степени дифференцировки опухоли при РМП

Текстурный анализ МР-томограмм при 3D-сегментации выявил существенные различия двух групп обследованных – с высокой/умеренной (G1,G2) степенью дифференцировки опухоли и низкой (G3) степенью дифференцировки опухоли. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) касались 97 показателей (24,3% от всех анализируемых показателей), в том числе 36 показателей, определяемых в T2-ВИ последовательности (37,1% в структуре статистически значимых), 30 показателей в ДВИ последовательности (30,9%), 31 – в ИКД последовательности (32,0%).

Резюмируя эти данные, нами сделан предварительный вывод о высокой информативности текстурного анализа МРТ в предсказании степени дифференцировки опухоли.

Прогностические модели были построены на основе LASSO-регрессии и с применением ряда алгоритмов машинного обучения – модель «дополнительных деревьев» (Extra Trees), модель K-ближайших соседей (KNN), модель «случайный лес» (Random Forest), модель экстремального градиентного бустинга (XGBoost) и модель облегченного градиентного бустинга (LightXGB).

Таблицы 3.20, 3.21 отражают сравнительные характеристики метрик оценки качества различных прогностических моделей на обучающей и тестовой выборках.

Переменной, встречающейся во всех множествах (моделях), явился показатель T2_3D_INTENSITY_HISTOGRAM_AreaUnderCurveCIVH. Это иллюстрирует рисунок 3.25, на котором представлена диаграмма Венна. Показатель INTENSITY_HISTOGRAM_AreaUnderCurveCIVH (Area under the curve of cumulative intensity volume histogram) описывает взаимосвязь между дискретизированным уровнем серого и долей области интереса, содержащей данный уровень серого.

Таблица 3.20 – Сравнительная характеристика диагностической эффективности различных прогностических моделей степени дифференцировки опухоли на обучающей выборке

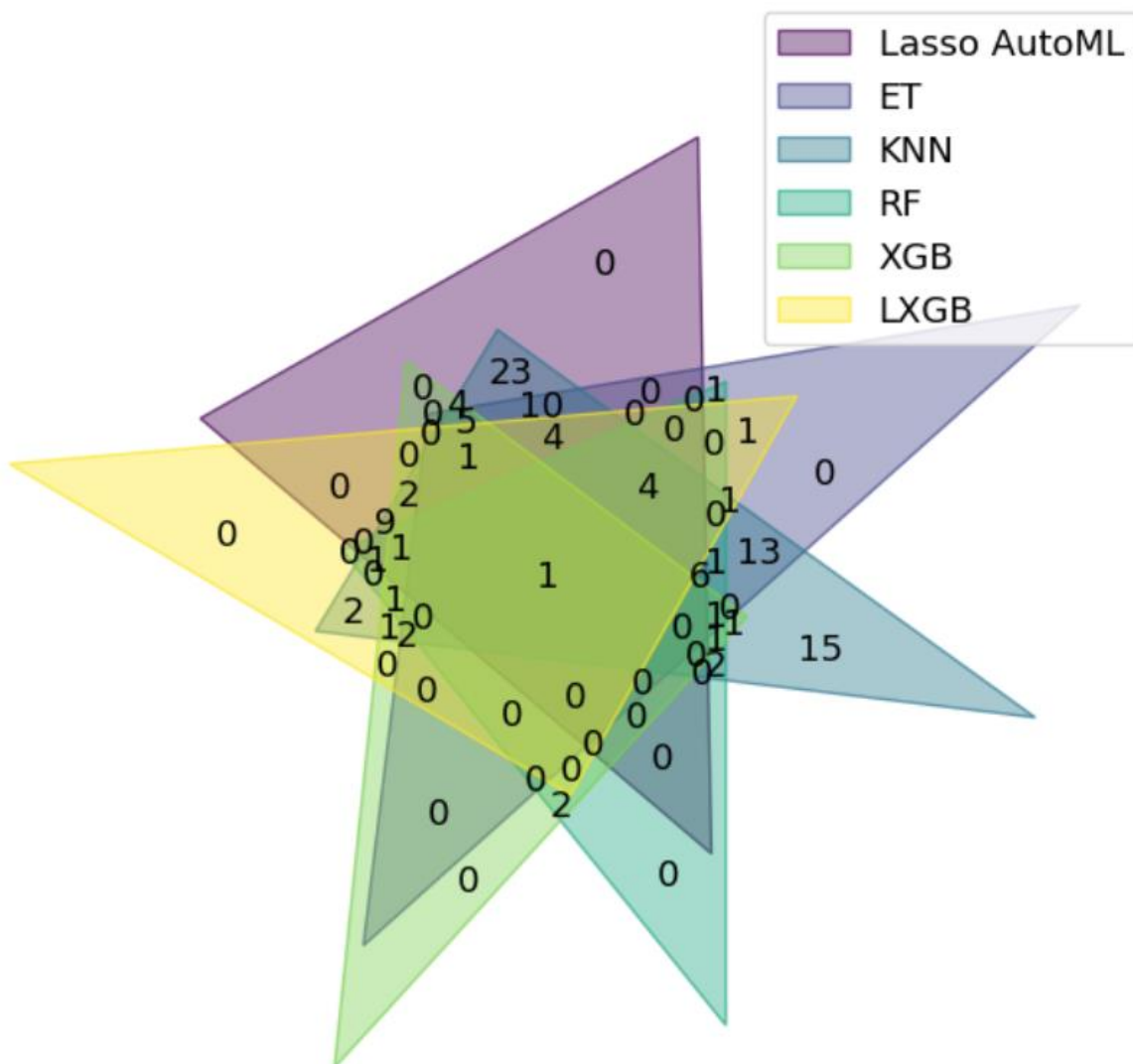
Модели	ROC-AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность
LASSO	74,4% [65,9; 83,3]	67,1% [59,2; 75,0]	64,7% [50,0; 77,8]	69,0% [57,8; 80,0]
LASSO-AutoML	85,3% [78,0; 92,0]	75,0% [67,1; 82,9]	76,5% [63,9; 87,8]	73,8% [62,2; 84,6]
ET	89,8% [83,3; 95,3]	82,9% [75,0; 90,8]	79,4% [65,8; 90,3]	85,7% [76,3; 93,9]
KNN	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]	100,0% [100,0; 100,0]
RF	93,5% [87,8; 97,9]	86,8% [80,3; 92,1]	85,3% [74,2; 94,3]	88,1% [79,5; 95,5]
XGB	91,9% [86,5; 96,7]	82,9% [76,3; 89,5]	76,5% [65,6; 88,6]	88,1% [79,5; 95,5]
LightXGB	89,4% [81,3; 95,9]	82,9% [75,0; 89,5]	76,5% [63,6; 87,9]	88,1% [79,4; 95,7]

Таблица 3.21 – Сравнительная характеристика диагностической эффективности различных прогностических моделей степени дифференцировки опухоли на тестовой выборке

Модели	ROC-AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность
LASSO	72,9% [51,4; 93,3]	57,9% [36,8; 78,9]	80,0% [40,0; 100,0]	50,0% [27,3; 73,3]
LASSO-AutoML	81,4% [62,9; 97,4]	63,2% [47,4; 78,9]	100,0% [100,0; 100,0]	50,0% [28,6; 72,7]
ET	75,7% [52,9; 95,8]	52,6% [36,8; 73,7]	80,0% [40,0; 100,0]	42,9% [21,4; 66,7]
KNN	90,0% [75,6; 100,0]	73,7% [57,9; 89,5]	20,0% [0,0; 57,1]	92,9% [78,6; 100,0]

Продолжение таблицы 3.21

RF	85,7% [67,6; 100,0]	68,4% [52,6; 84,2]	80,0% [40,0; 100,0]	64,3% [43,8; 85,7]
XGB	82,9% [59,4; 100,0]	78,9% [63,2; 94,7]	80,0% [40,0; 100,0]	78,6% [58,8; 94,1]
LightXGB	77,1% [56,7; 95,8]	68,4% [52,6; 84,2]	80,0% [40,0; 100,0]	64,3% [43,8; 85,7]



Примечание – Перекрывающиеся области обозначают элементы, общие для множеств, а неперекрывающиеся области – элементы, уникальные для каждого множества.

Рисунок 3.25 – Диаграмма Венна общих текстурных признаков, выбранных из различных моделей

Основываясь на метриках качества моделей на тестовой выборке, нами сделан вывод о том, что наиболее релевантной оказалась модель экстремального градиентного бустинга XGBoost.

В модель XGBoost вошло 23 текстурных показателя, среди которых 10 показателей определялось в T2-ВИ последовательности, 2 – в ДВИ, 11 – в ИКД. По нашим данным, 69,6% текстурных переменных относились к показателям первого порядка и характеристикам формы, остальные – к показателям второго порядка.

Полный перечень текстурных предикторов и соответствующие им коэффициенты, представлены на рисунке 3.26.

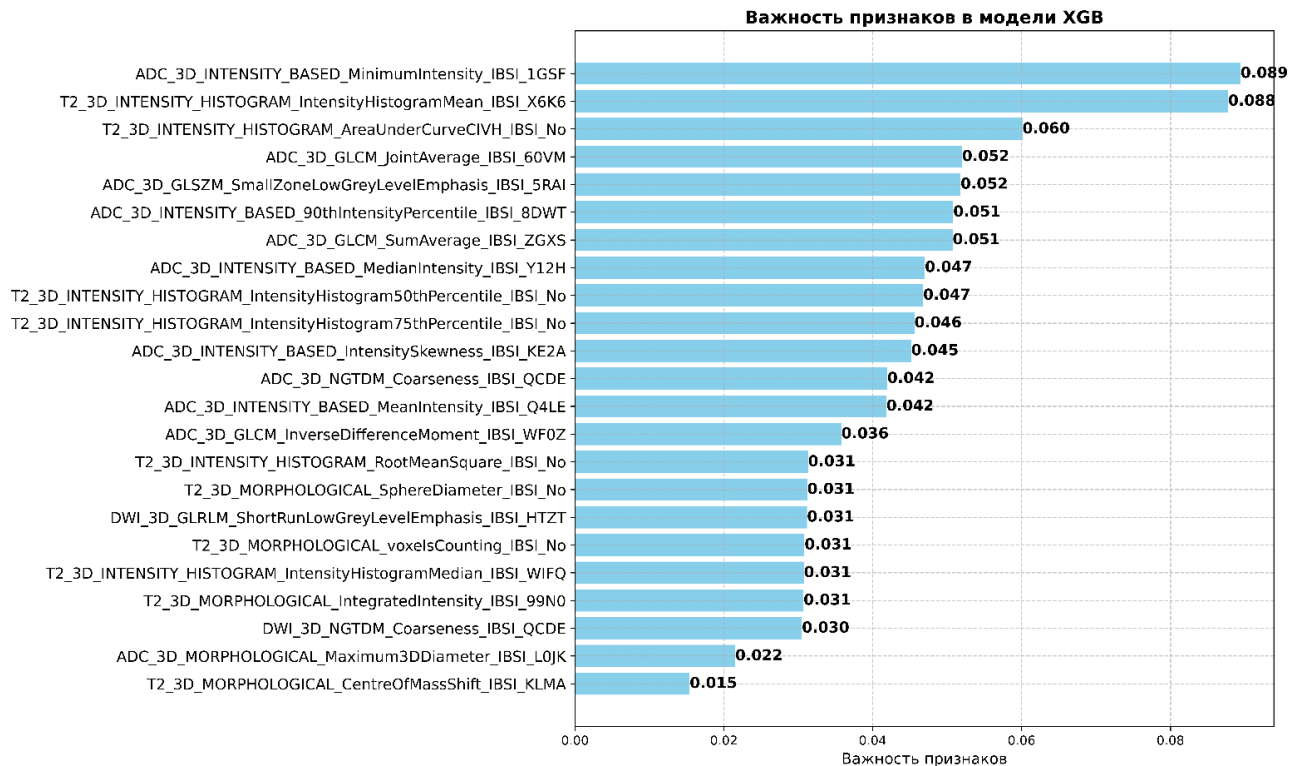
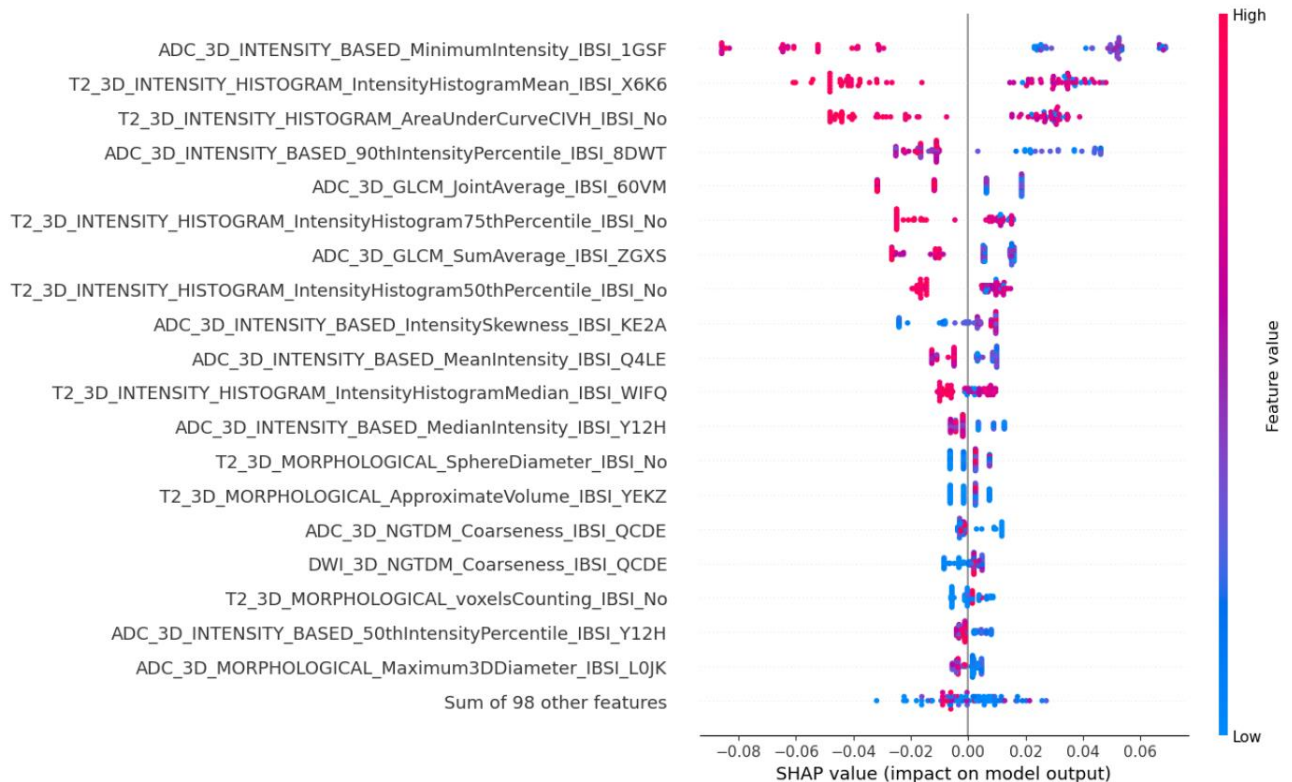


Рисунок 3.26 – Предикторные переменные и значения коэффициентов, используемые для составления формулы прогноза степени дифференцировки опухоли в модели XGBoost

Формула прогноза определяется как сумма произведений коэффициентов каждой предикторной переменной и ее значения.

Определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0,45. Если ВПР < 0,45, где ВПР - вероятность прогнозирования результата, то опухоль относится к категории G1,G2; если ВПР \geq 0,45, то опухоль относится к категории G3. Полученная модель очень хорошего качества (80-90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 82,9%.

Результаты SHAP-анализа графически изображены на рисунке 3.27.



Примечание – Графически представлены данные 19 наиболее важных текстурных параметров, степень вклада которых убывает сверху вниз.

Рисунок 3.27 – Результаты SHAP-анализа

В ходе исследования на основании разработанной прогностической формулы определен радиомический профиль (Rad-score) индивидуально каждого обследованного нами пациента (рисунок 3.28) по критерию степени дифференцировки опухоли и составлена матрица вариантов интерпретации результатов (рисунок 3.29). При установленной точке отсечения cut-off, равной 0,45, количество корректно прогнозируемых исходов моделью достигло 82,9% и 79,0% в обучающей и тестовой выборках соответственно.

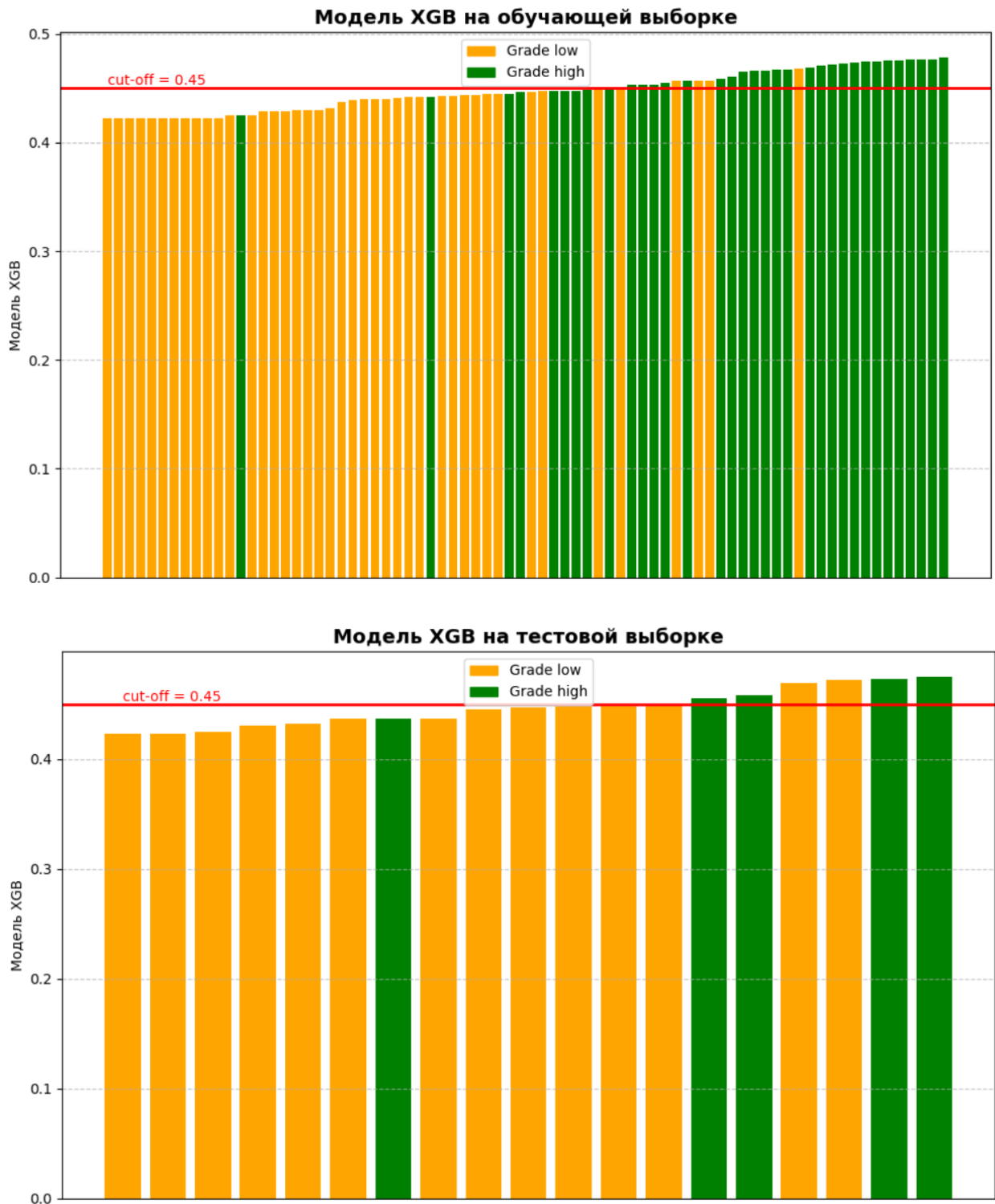
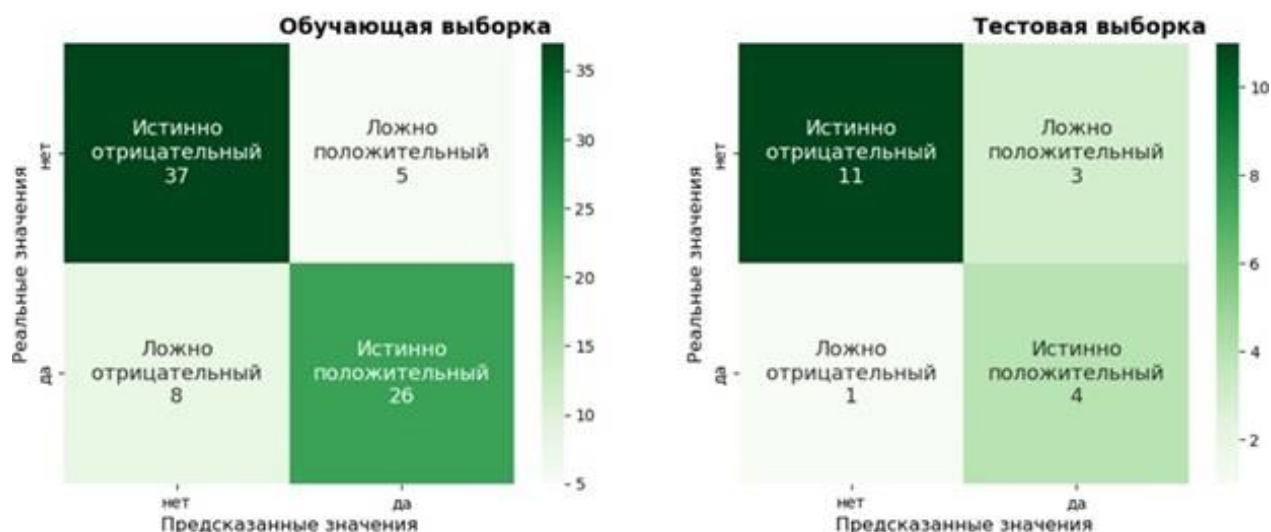


Рисунок 3.28 – Радиомический профиль пациентов в обучающей и тестовой выборках по критерию степени дифференцировки опухоли. Каскадная диаграмма



Примечание – Истинные и прогнозируемые классификации подтипов показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно.

Рисунок 3.29 – Матрица вариантов интерпретации результатов 3D-радиомической прогностической модели на обучающей и тестовой выборках

Сравнение двух прогностических моделей, построенных по результатам текстурного анализа, показало хорошие предиктивные возможности каждой из них, однако некоторым преимуществом обладала 3D-радиомическая модель. Это аргументируется следующими положениями:

1. при сопоставимых показателях точности, чувствительности и специфичности ROC-AUC 3D-модели достигло 82,9%, ROC-AUC 2D модели составило 72,9%;
2. меньшее количество текстурных переменных и закономерно менее громоздкая формула прогноза, что важно для удобства применения в клинической практике.

Однако, недостатком 3D-модели служит более долгий и трудоемкий процесс сегментации изображений.

3.2.4 Обсуждение результатов прогнозирования степени дифференцировки РМП

На основе анализа базовых метрик наилучшие дискриминативные показатели выявлены в ансамблевой модели с градиентным усилением (XGBoost).

В настоящем исследовании 2D-модель имела AUC 100,0% и 72,9%, точность 98,7% и 78,9%, чувствительность 97,1% и 80,0%, специфичность 100,0% и 78,6% на обучающей и тестовой выборках соответственно. Согласно результатам 2D-текстурного анализа в итоговую модель вошло 39 текстурных параметров, соотношение которых по импульсным последовательностям было практически одинаково (12 текстурных показателей из T2-ВИ, 13 - из ДВИ, 14 - из ИКД). По данным SHAP-анализа мы определили, что в топ-23 (по важности предсказания прогноза) вошло 13 ИКД-параметров, 5 ДВИ-параметров и 5-T2-ВИ- параметра. Таким образом, благодаря SHAP-анализу удалось проанализировать и оценить важность вклада определенных признаков в прогноз, продемонстрировать важность ИКД-текстурных параметров в предикции степени дифференцировки опухоли. Помимо этого, было определено 3 признака, встречающихся среди всех анализируемых моделей. К таковым относились:

- ИКД_2D_INTENSITY_BASED_25thIntensityPercentile_IBSI_No,
- ДВИ_2D_MORPHOLOGICAL_MaxIntensityCoor_IBSI_No_y,
- ИКД_2D_NGTDM_Coarseness_IBSI_QCDE'.

Первые два признака занимают 4 и 6 ранговые места по данным SHAP-анализа. Представленные данные открывают перспективы для дальнейших исследований в этом направлении – совершенствование возможностей прогнозирования степени дифференцировки опухоли при РМП с построением формулы, включающей данные стандартного обследования и радиомические показатели.

Согласно результатам 3D-текстурного анализа в итоговую модель вошло 23 текстурных параметра. Текстурным признаком, встречающимся среди всех

анализируемых моделей, оказался параметр T2_3D_INTENSITY_HISTOGRAM_AreaUnderCurveCIVH_IBSI_No, занимающий третье ранговое место в SHAP-анализе. Текстурные признаки, извлеченные из ИКД последовательности, по данным 3D-анализа, также показали важность в предикции степени дифференцировки опухоли. 3D-модель имела AUC 91,9% и 82,9%, точность 82,9% и 78,9%, чувствительность 76,5% и 80,0%, специфичность 88,1% и 78,6% на обучающей и тестовой выборках соответственно.

Наши результаты демонстрируют, что соотношение текстурных предикторов было сопоставимо между 2D- и 3D-моделями - доминировали текстурные параметры первого порядка. Тем не менее, вопрос о приоритетной роли тех или иных классов текстурных параметров в прогнозировании степени дифференцировки РМП остаётся дискуссионным, и в литературе представлены разноречивые результаты [96, 119, 123, 148].

В своей работе мы не включали в оценку пороговые значения ИКД, основываясь на том, что данные величины не являются унифицированными и значительно варьируют в зависимости от оборудования. Также мы не проводили оценку клинично-инструментальных параметров и не интегрировали их в прогностические модели.

При проведении текстурного анализа, основываясь на результатах коллег [108, 118], мы ограничились мультипараметрическим анализом и не ставили целью сравнение прогностического потенциала моделей по отдельным импульсным последовательностям.

Также, как и во многих работах [96, 118, 119, 148], данные нашего исследования подтверждают значимость вклада текстурных показателей ИКД последовательности в разграничении опухолей по степени дифференцировки.

Сравнение двух вариантов сегментации показало, что при применении каждого из них XGBoost моделью достигается высокая точность прогнозирования степени дифференцировки опухоли (от 82,9% до 98,7% на обучающей выборке,

78,9% на тестовой выборке). Однако 3D-модель продемонстрировала несколько большее преимущество в сравнении с 2D-моделью (на тестовой выборке AUC 82,9% против 72,9%).

Наши результаты по дискриминативным характеристикам сопоставимы с работами других авторов. Так, в исследовании Wang H et al, (2019) мультипараметрическая 3D-модель на тестовой выборке имела AUC 0,93, чувствительность 0,77, специфичность 0,88, точность 0,83 [118]. Li L et al, (2024) в бипараметрической модели получили AUC 0,867 [108].

Таким образом, в ходе проведенного научного исследования реализована сформулированная на его начальном этапе рабочая гипотеза и получены доказательства эффективного использования текстурного анализа МР-томограмм в диагностическом алгоритме при РМП для определения мышечной инвазии опухоли и степени ее дифференцировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает одно из ведущих мест по распространенности и смертности среди онкологических заболеваний [70]. К 2040 году ожидается увеличение ежегодного числа новых случаев и летальных исходов, составляющих уже к 2020 году до 991 000 (+ 72,8%) и 397 000 (+86,6%) соответственно [141].

Диагностика РМП, представляя собой комплексную проблему, требует применения различных неинвазивных и инвазивных методов диагностики. Важнейшее значение корректно выполненных и интерпретированных диагностических процедур объясняется тем, что на их основании становится возможным охарактеризовать размер и локализацию опухоли, распространенность, гистологический профиль. Важным в определении тактики лечения и прогноза больных РМП является стратификация пациентов на группы риска, исходя из наличия инвазии в мышечный слой, степени дифференцировки опухоли, множественности и размеров образований [7, 101].

В национальных и международных клинических рекомендациях и консенсусных соглашениях по РМП морфологическое исследование биоптата признается облигатной диагностической процедурой [7, 101]. Однако, её успешность определяется качеством и полноценностью забора материала. Диагностические сложности возникают при термическом повреждении и коагуляционных изменениях тканей, их фрагментации, отсутствии мышечного слоя в препарате, разобщении блока «опухоль-резецированная стенка» [129]. В этой ситуации закономерным является вопрос об альтернативных методах, позволяющих охарактеризовать инвазию опухоли в мышечный слой и степень дифференцировки опухоли, чему и посвящено настоящее исследование.

Следует отметить, что МРТ с внутривенным контрастированием признано научным сообществом «золотым стандартом» в неинвазивной диагностике РМП [101]. Имея преимущества в виде пространственного и контрастного разрешения,

отсутствия лучевой нагрузки, данный метод позволяет полноценно оценить местное распространение опухоли. Внедрение в практику стандартизированной шкалы VI-RADS (The Vesical Imaging – Reporting and Data System) снизило различия в интерпретации исследований и повысило согласованность между рентгенологами. Тем не менее, опыт работы рентгенолога с данной патологией, качество изображений и приверженность выполнения исследований по стандартному протоколу до сих пор сказываются на правильной интерпретации данных [50].

Одним из способов нивелировать сложности интерпретации данных является применение текстурного анализа МР-изображений. Текстурный анализ позволяет извлекать скрытые характеристики тканей с помощью математических алгоритмов и специализированных компьютерных программ. Текстурные параметры призваны облегчить дифференциально-диагностический поиск и минимизировать систематические ошибки в сложных случаях [97].

Текстурный анализ медицинских изображений представляет современное направление в диагностическом поиске при разнообразных нозологиях, прежде всего - при онкологической патологии [122]. Не заменяя традиционной оценки визуализирующих методов, он предполагает новый уровень объективизации полученных данных [122]. Не умаляя достоинств методики, следует обозначить ряд проблем:

- её достаточная трудоёмкость, что требует больших временных затрат исследователя в сравнении с традиционными методами оценки [130];
- влияние ряда факторов объективного и субъективного характера на воспроизводимость результатов (характеристики медицинского оборудования, качество медицинских изображений, используемое программное обеспечение, методология текстурного анализа и др.) [128, 130];
- отсутствие единых согласованных стандартов выполнения исследования при разных нозологиях, в том числе при РПМ [73, 115];

- отсутствие сформулированных показаний к проведению текстурного анализа, включённых в национальные или международные клинические рекомендации.

В связи с обозначенными проблемами становятся понятными неоднозначные результаты применения текстурного анализа, описанные в современной научной литературе, преимущественно зарубежной [115]. Первоначальный анализ литературных источников показал, что использование текстурного анализа МР-томограмм при РМП находится в зоне интересов исследователей, однако, публикации представлены только зарубежными авторами [97]. Исследования нацелены на поиск текстурных предикторов наиболее агрессивных вариантов заболевания - с мышечной инвазией опухоли или низкой дифференцировкой. Однако, полученные результаты неоднозначны и противоречивы [97]. В значительной степени это связано с несогласованностью относительно выполнения этапов текстурного анализа - предварительной обработки изображений, сегментации изображений и т.д. [81, 85]. Тем не менее, критический анализ литературных данных свидетельствует о перспективности этого научного направления и необходимости проведения дальнейших исследований. Важной задачей, на наш взгляд, является адаптация научных данных для внедрения в клиническую практику (создание компьютерных программ, онлайн калькуляторов и т.д.).

Проведенное нами исследование направлено на решение следующей цели - совершенствование диагностики рака мочевого пузыря на основе использования текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм. Для этого были поставлены след задачи:

- провести текстурный анализ МР-томограмм при раке мочевого пузыря и оценить текстурные характеристики в зависимости от типа сегментации (2D- и 3D-сегментация);
- разработать и оценить прогностическую модель для дифференциальной диагностики мышечно-инвазивной и немышечно-

инвазивной форм рака мочевого пузыря при стандартном клинко-инструментальном обследовании и с включением показателей текстурного анализа;

- изучить возможности текстурного анализа в оценке степени дифференцировки рака мочевого пузыря и построить прогностическую модель;
- разработать алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм в диагностике рака мочевого пузыря;
- предложить разработанную компьютерную программу онлайн-калькулятора прогноза мышечной инвазии при раке мочевого пузыря для внедрения в практическое здравоохранение.

При планировании исследования исходили из предположения о возможности совершенствования неинвазивной диагностики рака мочевого пузыря на основе современных методов интерпретации МР-томограмм.

Выбор нозологической формы - рак мочевого пузыря - в настоящем исследовании аргументирован несколькими моментами:

- распространённостью патологии и неуклонным ростом числа больных в большинстве стран мира, включая РФ [70];
- важным значением визуализирующих методов диагностики в сертификации пациентов для определения лечебной тактики;
- разноречивыми данными относительно возможностей текстурного анализа [97].

В соответствии с целью и задачами исследования проведено обследование 98 пациентов с РМП, диагноз которого был верифицирован гистологически.

Методика выполнения текстурного анализа в нашем исследовании предполагала следующее:

- применение специализированного программного обеспечения LIFEx application (version v7.4.0, 7.5.5 www.lifexsoft.org) [91];

- предварительную обработку всех изображений, заключающуюся в использовании заданного размера вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм;
- анализ трех импульсных последовательностей – T2-ВИ, ДВИ с b-фактором 800/1000 с/мм², ИКД;
- выполнение ручной сегментации с использованием двухмерной (2D ROI) и трехмерной (3D-ROI) областей интереса. В случае двухмерной области интереса для анализа выбирался срез, соответствующий максимальному размеру опухоли.

Практически важным разделом диссертационной работы явилась разработка прогностической модели инвазии РМП в мышечный слой. При этом нами было поставлено два вопроса:

- улучшает ли текстурный анализ неинвазивную диагностику МИРМП в сравнении с результатами стандартного обследования;
- какой тип сегментации МР-томограмм является оптимальным при составлении прогноза.

Как показало наше исследование, результаты стандартного клинико-инструментального обследования пациентов дают возможность прогнозировать инвазию опухоли в мышечный слой. Диагностическая модель, позволяющая дифференцировать МИРМП и НМИРМП, включает возраст обследуемого, количество опухолей, максимальный размер опухоли, степень дифференцировки опухоли (grade), категорию VI-RADS и характеризуется следующими метриками качества: точность 72,2%, чувствительность 50,0%, специфичность 78,6%.

На начальном этапе статистической обработки результатов текстурного анализ нами сделан предварительный вывод относительно его информативности в диагностике мышечной инвазии РМП: в зависимости от наличия инвазии опухоли в мышечный слой группы обследованных достоверно отличались по 161 2D-текстурному показателю (43,0% от всех анализируемых показателей) и 163 3D-текстурному показателю (42,0% от всех анализируемых показателей). Включение в прогностическую модель только радиомических показателей улучшает её

характеристики в сравнении с клинико-инструментальной моделью, прежде всего за счёт повышения её чувствительности. При этом оптимальным является выбор 2D-текстурных показателей-предикторов, что аргументировано, по нашему мнению, следующими данными:

- лучшие показатели качества (точность – 72,2%, чувствительность – 75,0%, специфичность – 71,4%) в сравнении с 3D-моделью (точность – 61,1%, чувствительность – 75,0%, специфичность – 57,1%);
- менее громоздкая формула прогноза – 2D-радиомическая модель включает только 4 текстурных показателя-предиктора (INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramMode (T2-ВИ); INTENSITY-HISTOGRAM_IntensityHistogramEntropyLog2 (ИКД); GLSZM_ZoneSizeEntropy (ИКД); MORPHOLOGICAL_SurfaceToVolumeRatio (ИКД)), 3D-радиомическая модель- 18\$
- 2D-тип сегментации является менее трудоемким, что облегчает практическую реализацию полученных научных результатов.

Сочетание 2D-текстурных показателей совместно с клинико-инструментальными характеристиками позволило достичь модели наилучшей предсказательной силы (точность 77,8%, чувствительность 75,0%, специфичность 78,6% на тестовой выборке). Учитывая представленные данные, нами разработан онлайн-калькулятор для внедрения в клиническую практику - «Калькулятор для прогнозирования вероятности мышечной инвазии при раке мочевого пузыря» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (электронной вычислительной машины) № 2025661610, заявка № 2025660579, дата поступления 25 апреля 2025 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07 мая 2025 г.).

Как показал проведённый нами анализ литературных источников, в ряде зарубежных исследований получены данные, свидетельствующие об информативности текстурного анализа в оценке мышечной инвазии опухоли при

РМП [64]. Предприняты попытки построить диагностические модели для реализации этой цели [64]. Акцент при этом делался как на только текстурные показатели, так и на текстурные показатели с учетом инструментальных и клинических данных [55, 64]. Разработанная нами прогностическая формула отличается оригинальностью и не уступает представленным в литературе, может быть реализована в клинической практике благодаря онлайн- калькулятору.

Наши результаты сопоставимы с данными ряда работ, в которых показатели первого порядка, в частности - гистограммы, входили в число предикторов мышечной инвазии [111, 147]. Кроме того, они согласуются с рядом работ [55, 117], подтвердивших вклад текстурных параметров из ДВИ и ИКД последовательностей в дискриминацию мышечной инвазии. В отличие от исследования Özdemir H et al, (2023) [103], мы не ограничивали перечень анализируемых текстурных параметров и определили, что прогностическую значимость в разграничении МИРМП и НМИРМП имеют различные классы текстурных показателей. Как и в работах Zheng J et al, (2019) [48] и Wang H et al, (2020) [55] мы подтвердили, что включение радиомических признаков в прогностические модели мышечной инвазии улучшает их метрики качества.

Второй раздел работы посвящён текстурному анализу МРТ в прогнозировании степени дифференцировки РМП. Решая задачу по построению диагностической модели прогноза степени дифференцировки опухоли, мы столкнулись с необходимостью использования сложных математических приёмов – алгоритмов машинного обучения. На наш взгляд, сложность этой задачи несомненна и связана с попыткой найти инструментальные показатели, эквивалентные гистологическим характеристикам. Среди всех диагностических моделей наилучшими дискриминативными характеристиками как при 2D-сегментации, так и при 3D-сегментации обладала модель, построенная с использованием алгоритма градиентного бустинга XGBoost. В 2D-радиомическую модель XGBoost вошло 39 текстурных показателей. Модель на тестовой выборке характеризовалась AUC 72,9%, точностью 78,9%, чувствительностью 80,0%,

специфичностью 78,6%. В 3D-радиомическую модель XGBoost вошло 23 текстурных показателя. Модели на тестовой выборке присущи AUC 82,9%, точность 78,9%, чувствительность 80,0%, специфичность 78,6%.

В литературе решение этой задачи нашло отражение в ряде исследований зарубежных авторов [63, 64, 74], при этом получены весьма удовлетворительные характеристики качества прогноза: чувствительность в пределах 63,2-78,4%, специфичность – 87,1-100%, точность – 76,5-82,9%. В нашем исследовании показано, что 2D- и 3D-радиомические модели обладают одинаковой прогностической ценностью. Однако некоторое преимущество присуще 3D-радиомической модели. Это аргументируется следующими положениями:

- при сопоставимых показателях точности, чувствительности и специфичности ROC-AUC 3D-модели достигло 82,9%, ROC-AUC 2D модели - 72,9%;
- меньшее количество текстурных переменных-предикторов (23 против 40) и закономерно менее громоздкая формула прогноза, что важно для удобства применения в клинической практике.

Так же, как и во многих работах [96, 118, 119, 148], данные нашего исследования подтверждают значимость вклада текстурных показателей ИКД последовательности в разграничении опухолей низкой и высокой степени дифференцировки. Наши результаты по дискриминативным характеристикам радиомических моделей прогноза степени дифференцировки РМП сопоставимы с уже опубликованными работами [108, 118].

Новизна и уникальность нашего исследования заключается в том, что мы определили собственный, оптимальный набор текстурных показателей-предикторов мышечной инвазии и степени дифференцировки РМП, разработали не повторяющиеся в литературе формулы прогноза. Мы разработали специальную программу онлайн-калькулятора на основе текстурных предикторов и клинико-инструментальных параметров для определения прогноза мышечной инвазии, что делает наш метод доступным для широкого использования и возводит модель в

практико-ориентированную. Впервые в рамках одного исследования проведено прямое сравнительное изучение эффективности 2D- и 3D-текстурного анализа для прогнозирования мышечной инвазии и степени дифференцировки РМП, что является важным для определения оптимальной методологии выполнения текстурного анализа. Новизной исследования явился сравнительный анализ различных алгоритмов машинного обучения и выбор наиболее оптимального для построения модели прогнозирования степени дифференцировки РМП.

Следует отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. На данном этапе представлены результаты ретроспективного исследования, однако полученные положительные результаты могут рассматриваться нами как предпосылка для проспективной внешней валидации на независимой, многоцентровой когорте большего размера. Перспективным направлением дальнейших исследований по диагностике степени дифференцировки опухоли при РМП является, по нашему мнению, разработка прогностической модели на основании комплекса клинических и инструментальных данных. В литературе однозначных сведений по этому вопросу нет.

Таким образом, по полученному результату проведенной работы рабочая гипотеза, сформулированная нами, подтвердилась. Текстурный анализ МР-изображений может стать ценным инструментом в неинвазивном прогнозировании мышечной инвазии и степени дифференцировки РМП в сложных случаях.

ВЫВОДЫ

1. Текстуальный анализ МР-томограмм при раке мочевого пузыря проведен в различных режимах сегментации с единым размером вокселя изображений. Как 2D-, так и 3D-тип сегментации позволяют выявить статистически значимые различия текстурных характеристик в зависимости от инвазии опухоли в мышечный слой и степени ее дифференцировки при раке мочевого пузыря. Оптимальным типом сегментации МР-изображений для оценки инвазии опухоли в мышечный слой является 2D-сегментация, включение 2D-текстуальных показателей в комбинированную диагностическую модель повышает точность прогноза на 5,6%, чувствительность - на 25,0%. В диагностике степени дифференцировки рака мочевого пузыря с использованием возможностей текстурного анализа выбор типа сегментации (2D или 3D) не оказал решающего влияния на его диагностическую точность.
2. Разработаны варианты диагностических моделей для дифференциации мышечно-инвазивных и немышечно-инвазивных форм рака мочевого пузыря, основанные как на результатах стандартного клинико-инструментального обследования, так и с применением текстурного анализа. Доказано, что включение 2D-текстуальных показателей в комбинированную диагностическую модель повышает качество прогноза инвазии опухоли в мышечный слой, увеличивая точность на 5,6% (77,8%), чувствительность на 25,0% (75,0%) при сопоставимой специфичности (78,6%).
3. Построение прогностических моделей степени дифференцировки опухоли при раке мочевого пузыря по результатам 2D- и 3D-текстурного анализа показало одинаковые прогностические возможности каждой из них (точность 78,9%, чувствительность 80,0%, специфичность 78,6%). 3D-радиомическая модель характеризуется менее громоздкой формулой прогноза с меньшим количеством переменных. При сопоставимых метриках

качества выявленная разница в ROC-AUC (82,9% для 3D-модели против 72,9% для 2D-модели) позволяет предположить потенциальное преимущество 3D-сегментации, определяя вектор дальнейших исследований.

4. Разработан алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм при раке мочевого пузыря, который позволяет оптимизировать диагностику в сложных клинических ситуациях: при неоднозначной оценке по шкале VI-RADS (категория 3), невозможности получения достоверного гистологического заключения о мышечной инвазии или степени дифференцировки опухоли.
5. Разработана компьютерная программа онлайн-калькулятора комбинированной модели прогноза мышечной инвазии при раке мочевого пузыря, основанная на использовании оптимальных параметров текстурного анализа, для удобства использования в клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Текстуальный анализ рекомендуется включать в диагностический алгоритм при РМП в случаях неоднозначной оценки по шкале VI-RADS (категория 3), невозможности получения достоверного гистологического заключения о мышечной инвазии или степени дифференцировки опухоли.
2. Для неинвазивной диагностики мышечной инвазии опухоли при РМП на основе текстурного анализа рекомендуется выполнение 2D-сегментации МР-изображений и использование онлайн-калькулятора, доступного по ссылке: https://mrradiomic.shinyapps.io/mri_radiomic_invas/.
3. Для прогнозирования степени дифференцировки опухоли при РМП на основе текстурного анализа рекомендуется использование разработанных прогностических моделей (для 2D- и 3D-сегментации).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ - доверительный интервал

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МИРМП – мышечно-инвазивные формы рака мочевого пузыря

НМИРМП – немышечно-инвазивные формы рака мочевого пузыря

РМП - рак мочевого пузыря

УЗИ – ультразвуковое исследование

2D – двумерная область интереса

3D – трехмерная область интереса

AUC (area under curve) – площадь под кривой

B - коэффициент, полученный в LASSO-регрессии

Exp(B) – экспонированное значение шансов

Grade – степень дифференцировки опухоли по результатам гистологического исследования

Low grade – высокая степень дифференцировки опухоли

High grade – низкая степень дифференцировки опухоли

N – количество обследованных

P – уровень значимости

ROI – область интереса

VI-RADS – Vesical Imaging-Reporting And Data System

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомаркеры мочи при раке мочевого пузыря: обзор текущего состояния и будущих направлений / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Г. Дзидзария [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 37-62.
2. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака мочевого пузыря / А.В. Карман, Е.А. Леусик, С.В. Шиманец [и др.] // Онкологический журнал. – 2021. – Т. 15. – № 1(57). – С. 63-73
3. Возможности радиомики в интерпретации ультразвуковых и КТ-данных у пациентов с хронической болезнью почек / А. В. Проскура, Х. М. Исмаилов, А. Г. Смолеевский [и др.] // Терапевтический архив. – 2025. – Т. 97. – № 6. – С. 503-508. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203259
4. Возможности текстурного анализа изображений (коэффициента структурной гетерогенности и карт исчисляемого коэффициента диффузии) в дифференциальной диагностике метастатического поражения костей по данным магнитно-резонансной томографии / Д. Я. Иозефи, Н. И. Сергеев, В. А. Солодкий, М. А. Винидченко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2022. – Т. 22. – № 3. – С. 1-17. DOI: 10.24412/1999-7264-2022-3-1-17
5. Воробьева, В. О. Текстурный анализ КТ-изображений в дифференциальной диагностике немелкоклеточного рака легкого / В. О. Воробьева, И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2024. – Т. 105, № 6. – С. 335-344. DOI: 10.20862/0042-4676-2024-105-6-335-343
6. Интерпретация биопсийного материала после трансуретральной и лазерной резекции единым блоком немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Л. О. Севергина, Д. А. Кисляков, И. А. Коровин, Н. И. Сорокин // Архив патологии. – 2022. – Т. 84. – № 3. – С. 32-39. DOI: 10.17116/patol20228403132

7. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря: офиц. сайт. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzuzya_23.pdf (дата обращения: 25.05.2026).
8. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования / И. С. Груздев, В. С. Тихонова, К. А. Замятина [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 105-114. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114
9. Магнитно-резонансная томография при раке шейки матки: современные возможности радиомного анализа и перспективы развития методики / А. Е. Солопова, Ю. В. Носова, Б. Б. Бендженова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 500-511. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.440
10. Основы системы VI-RADS - концепция мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при раке мочевого пузыря / А.В. Мищенко, А.В. Васильев, А.С. Петрова, В.В. Данилов // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 3. – С. 5-13. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-3-5-13
11. Применимость текстурных признаков ОФЭКТ/КТ в оценке ответа дифференцированного рака щитовидной железы на радиоiodтерапию / М. С. Мальцев, М. В. Рейнберг, А. А. Трухин [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 4-14. DOI: 10.14341/ket12828
12. Радиомика в дифференциальной диагностике очаговых поражений головного мозга: ретроспективное исследование / Н. В. Нуднов, Е. В. Бит-Юнан, Э. С. А. Шахвалиева [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – № 3(15). – С. 32-38. DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-3-32-38
13. Радиомический анализ многопараметрической МРТ для предоперационной оценки стадии рака мочевого пузыря T1/T2 / Д. О. Кабанов, А. Б. Гольбиц, Н. А. Рубцова // Инновационная медицина Кубани. – 2024. – № 4-1 – С. 31.

14. Результаты использования отечественной флюоресцентной видеосистемы в диагностике и терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / А. Б. Бабаев, О. Б. Лоран, А. А. Костин [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 17-21. – DOI: 10.17116/onkolog2020903117
15. Ролевич, А.И. Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии / А.И. Ролевич // Онкоурология. - 2016. – № 2. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-40-52
16. Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Распространенность, качество учета, годовичная летальность. Часть I / В. М. Мерабишвили, М. В. Беркут, А. К. Носов, С. С. Багненко // Онкоурология. - 2025.- № 1. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-71-83
17. Сравнение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью со стандартной трансуретральной резекцией мочевого пузыря при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / С. В. Котов, Р. И. Гуспанов, С. А. Пульбере [и др.] // Онкоурология. – 2024. – Т. 20. – № 2. – С. 101-109. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-101-109
18. Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря / А. Д. Каприн, О. И. Аполихин, Б. Я. Алексеев [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 162-170. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-162-170
19. Текстуальный анализ данных компьютерно-томографических исследований при светлоклеточном почечно-клеточном раке: воспроизводимость результатов методов 2D- и 3D-сегментации / С. В. Хромова, Г. Г. Кармазановский, Н. А. Карельская, И. С. Груздев // Альманах клинической медицины. – 2024. – Т. 52. – № 1. – С. 25-34. – DOI: 10.18786/2072-0505-2024-52-007
20. Текстуальный анализ изображений при комплексном магнитно-резонансном исследовании и молекулярная классификация гепатоцеллюлярного рака - существует ли между ними корреляционная связь? / В. И. Сташкив, Д. В.

- Калинин, Г. Г. Кармазановский // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 15-22. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-4-15-22
21. Текстуальный анализ КТ-изображений в дифференцировке опухолевых и неопухолевых кистозных образований поджелудочной железы: возможности в условиях предварительной обработки изображений и различных параметров сегментации / А. А. Коваленко, В. С. Петровичев, О. В. Крючкова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – Т. 15 – № 2. – С. 53-64. DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-2-53-64
22. Текстуальный анализ мультипараметрической МРТ в диагностике мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм рака мочевого пузыря: возможности в условиях предварительной обработки изображений / А. А. Коваленко, О. В. Крючкова, В. С. Петровичев, З. А. Коваленко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 4. – С. 34-38. DOI: 10.48612/cgma/4dxa-hbng-6vf4
23. Трансуретральная резекция единым блоком (en bloc) при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря / С. П. Даренков, Е. А. Пронкин, И. Э. Мусаев, В. А. Новиков // Урология. – 2024. – № 2. – С. 83-87. – DOI: 10.18565/urology.2024.2.83-87
24. Трудности и перспективы применения текстурного анализа компьютерно-томографических и магнитно-резонансных изображений в диагностике рака мочевого пузыря / А.А. Коваленко, В.Е. Синицын, В.С. Петровичев // Digital Diagnostics. – 2024. – Т. 5. – № 4. – С. 784–793. DOI: 10.17816/DD633363
25. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Б. Г. Касымов, Н. А. Шаназаров, Т. М. Муратов [и др.] // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 163-174. – DOI: 10.17816/uroved58165
26. Шантаревич, М. Ю. Применение текстурного анализа КТ и МР-изображений для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и его дифференциальной диагностики: обзор литературы / М. Ю. Шантаревич, Г. Г. Кармазановский // Исследования и

- практика в медицине. – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 129-144. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-10
27. A CT-based deep learning model predicts overall survival in patients with muscle invasive bladder cancer after radical cystectomy: a multicenter retrospective cohort study / Z. Wei, Y. Xu, H. Liu [et al.] // International journal of surgery. – 2024. – Vol. 110. – № 5. – P. 2922-2932. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001194
28. A predictive nomogram for individualized recurrence stratification of bladder cancer using multiparametric MRI and clinical risk factors / X. Xu, H. Wang, P. Du [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. – 2019. – Vol. 50. – № 6. – P. 1893-1904. DOI: 10.1002/jmri.26749.
29. A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know / S.A. Halaseh, S. Halaseh, Y. Alali [et al.] // Curēus. – 2022. – Vol. 14. – № 7. DOI: 10.7759/cureus.27330
30. Accuracy of actual stage prediction using Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) before radical cystectomy for urothelial carcinoma in SUPER-UC-Cx / S.H. Kim, J.H. Han, S.H. Jeong [et al.] // Translational andrology and urology. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 168-175. DOI: 10.21037/tau-22-704
31. An Informative Review of Radiomics Studies on Cancer Imaging: The Main Findings, Challenges and Limitations of the Methodologies / R. Fusco, V. Granata, I. Simonetti [et al.] // Current oncology. – 2024. Vol. 31. – № 1. P. 403-424. DOI:10.3390/curroncol31010027
32. An MRI-based radiomics nomogram in predicting histologic grade of non-muscle-invasive bladder cancer / L. Li, J. Zhang, X. Zhe [et al.] // Frontiers in oncology. – 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1025972
33. Application of artificial neural networks for automated analysis of cystoscopic images: a review of the current status and future prospects / M. Negassi, R. Suarez-Ibarrola, S. Hein, Miernik A [et al.] // World journal of urology 1. – 2020. – Vol. 38. – № 10. – P: 2349-2358. DOI: 10.1007/s00345-019-03059-0

34. Beig, N. Introduction to radiomics and radiogenomics in neuro-oncology: implications and challenges / N. Beig, K. Bera, P. Tiwari // *Neuro-oncology advances*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 3-14. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa148
35. Bladder cancer / L. Dyrskjøt, D.E. Hansel, J.A. Efstathiou [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2023. – Vol. 9. – № 1. DOI: 10.1038/s41572-023-00468-9
36. Bladder Cancer Statistics. World Cancer Research Fund International: сайт. URL:<https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/bladder-cancer-statistics/> (дата обращения: 17.11.2025)
37. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / T. Powles, J. Bellmunt, E. Comperat [et al.] // *Annals of oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 3. – P:244-258. DOI :10.1016/j.annonc.2021.11.012
38. Bologna, M. Technical Note: Virtual phantom analyses for preprocessing evaluation and detection of a robust feature set for MRI-radiomics of the brain / M. Bologna, V. Corino, L. Mainardi // *Medical physics*. – 2019. – Vol. 46. – № 11. – P. 5116-5123. DOI: 10.1002/mp.13834
39. Cancer Today: сайт. URL:<http://gco.iarc.fr/today/home> (дата обращения: 17.11.2025)
40. CheckList for EvaluAtion of Radiomics research (CLEAR): a step-by-step reporting guideline for authors and reviewers endorsed by ESR and EuSoMII / B. Kocak, B. Baessler, S. Bakas [et al.] // *Insights Imaging*. – 2023. – Vol.14. – № 1. DOI: 10.1186/s13244-023-01415-8
41. Circulating tumor cells correlating with Ki-67 predicts the prognosis of bladder cancer patients / J. Liu, C. Ma, X. Li [et al.] // *International urology and nephrology*. – 2023. – Vol. 55. – № 2. – P. 309-318. DOI: 10.1007/s11255-022-03406-y
42. Clinical and Pathological Characteristics of Bladder Cancer in Patients Aged 18-45 Undergoing Transurethral Resection of Bladder Tumor / A. Croitor, V. Dema,

- S. Latcu [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 11. DOI: 10.3390/biomedicines12112449
43. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer / G. Dalbagni, K. Vora, M. Kaag [et al.] // *European urology*. – 2009. – Vol. 56. – № 6. – P. 903-910. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.005
44. Combining DWI radiomics features with transurethral resection promotes the differentiation between muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer / S. Xu, Q. Yao, G. Liu [et al.] // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30. – № 3. – P. 1804-1812. DOI: 10.1007/s00330-019-06484-2
45. Combining Multiparametric MRI Radiomics Signature With the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Score to Preoperatively Differentiate Muscle Invasion of Bladder Cancer / Z. Zheng, F. Xu, Z. Gu [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2021. DOI: 10.3389/fonc.2021.619893
46. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? / F K.A. Miles, B. Ganeshan, M.P. Hayball // *Cancer Imaging*. – 2013. – Vol. 13. – № 3. – P. 400-406. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.9045
47. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges / M.G. Lubner, A.D. Smith, K. Sandrasegaran [et al.] // *Radiographics*. – 2017. – Vol. 37. – № 5. – P. 1483-1503. DOI: 10.1148/rg.2017170056
48. Development of a noninvasive tool to preoperatively evaluate the muscular invasiveness of bladder cancer using a radiomics approach / J. Zheng, J. Kong, S. Wu, [et al.] // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125. – № 24. – P. 4388-4398. DOI: 10.1002/cncr.32490
49. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline: 2024 Amendment / J.M. Holzbeierlein, B.R. Bixler, D.I. Buckley [et al.] // *The Journal of urology*. – 2024. – Vol. 211. – № 4. – P. 533-538. DOI: 10.1097/JU.0000000000003846

50. Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement for the Vesical Imaging-Reporting and Data System for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Multireader Validation Study / Y. Ueno, M. Takeuchi, T. Tamada [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 76. – № 1. – P. 54-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.012
51. Diagnostic Performance and Interobserver Agreement of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) in Bladder Cancer Staging: A Systematic Review / A. Nesiu, D. Novacescu, S. Latcu [et al.] // *Medicina*. – 2025. – Vol. 61. – № 3. DOI: 10.3390/medicina61030469
52. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Woo, C.H. Suh, S.Y. Kim [et al.] // *European journal of radiology*. – 2017. – Vol. 95. – P. 46–55. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.021
53. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer, is it time to replace biopsy? / R.S. Al Johi, G.S. Seifeldein, A.M. Moeen [et al.] // *Central European journal of urology*. – 2018. – Vol. 71. – № 1. – P. 31-37. DOI: 10.5173/ceju.2017.1427
54. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. 2026. URL: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>
55. Elaboration of a multisequence MRI-based radiomics signature for the preoperative prediction of the muscle-invasive status of bladder cancer: a double-center study / H. Wang, X. Xu, X. Zhang [et al.] // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30. – № 9. – P. 4816-4827. DOI: 10.1007/s00330-020-06796-8
56. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial / D. D'Andrea, F. Soria, R. Hurle [et al.] // *European urology oncology*. – 2023. – Vol. 6. – № 5. – P. 508-515. DOI: 10.1016/j.euo.2023.07.010
57. Enhancing recurrence risk prediction for bladder cancer using multi-sequence MRI radiomics / G. Yang, J. Bai, M. Hao [et al.] //

- Insights into imaging. – 2024. – Vol. 15. – № 1. DOI: 10.1186/s13244-024-01662-3
58. Epidemiology of Bladder Cancer / K. Saginala, A. Barsouk, J.S. Aluru [et al.] // Medical sciences. – 2020. – Vol. 8. – № 1. DOI: 10.3390/medsci8010015
59. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors / I. Jubber, S. Ong, L. Bukavina [et al.] // European urology. – 2023. – Vol. 84. – № 2. – P. 176-190. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
60. Epidemiology of urothelial carcinoma / J. Miyazaki, H. Nishiyama // International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. – 2017. – Vol. 24. – № 10. – P. 730-734. DOI: 10.1111/iju.13376
61. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) / M. Babjuk, M. Burger, O. Capoun [et al.] // European urology. – 2022. – Vol. 81. – № 1. – P. 75-94. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010
62. Evaluation of Computed Tomography for Lymph Node Staging in Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy / T. Horn, T. Zahel, N. Adt [et al.] // Urologia internationalis. – 2016. – Vol. 96. – № 1. – P. 51-56. DOI: 10.1159/000440889
63. Evaluation of the value of the VI-RADS scoring system in assessing muscle infiltration by bladder cancer / Z. Wang, Y. Shang, T. Luan [et al.] // Cancer imaging. – 2020. – Vol. 20. – № 1. DOI: 10.1186/s40644-020-003043
64. External validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring models to predict recurrence and progression in Japanese patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin / Y. Kohjimoto, H. Kusumoto, S. Nishizawa [et al.] // International journal of urology. – 2024. – Vol. 21. – № 12. – P. 1201-1207. DOI: 10.1111/iju.12572
65. Feasibility Study on Predicting Recurrence Risk of Bladder Cancer Based on Radiomics Features of Multiphase CT Images / J. Qian, L. Yang, S. Hu [et al.] // Frontiers in oncology. – 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.899897

66. Fundamentals of dual-energy computed tomography and its emerging applications in bladder cancer / F. Masino, L. Eusebi, M. Montatore [et al.] // Digital Diagnostics. - 2024. - Vol. 5. - № 3. - P. 551-566. DOI: [10.17816/DD625405](https://doi.org/10.17816/DD625405)
67. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes / J. Dobruch, S. Daneshmand, M. Fisch [et al.] // European urology. - 2016. - Vol. 69. - № 2. - P. 300-310. DOI: [10.1016/j.eururo.2015.08.037](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.037)
68. Gillies, R.J. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data / R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak // Radiology. - 2016. - Vol. 278. - № 2. - P. 563-577. DOI: [10.1148/radiol.2015151169](https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169)
69. Global Burden of Disease Bladder Cancer Collaborators. Global, regional and national burden of bladder cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019 / S. Safiri, A.A. Kolahi, M. Naghavi [et al.] // BMJ global health. - 2021. - Vol. 6. - № 11. DOI: [10.1136/bmjgh-2020-004128](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004128)
70. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. - 2024. - Vol. 74. - № 3. - P. 229-263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834)
71. Global changes in bladder cancer mortality in the elderly / J. Tempo, T.W. Yiu, J. Ischia [et al.] // Cancer epidemiology. - 2023. - Vol. 82. DOI: [10.1016/j.canep.2022.102294](https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102294)
72. Histological variants of non-muscle invasive bladder cancer: Survival outcomes of radical cystectomy vs. bladder preservation therapy / F. Dursun, A. Elshabrawy, H. Wang [et al.] // Urologic oncology. - 2022. - Vol. 40. - № 6. DOI: [10.1016/j.urolonc.2022.02.004](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.02.004)
73. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients / N. Papanikolaou, C. Matos, D.M. Koh [et al.] // Cancer Imaging. - 2020. - Vol. 20. - № 1. DOI: [10.1186/s40644-020-00311-4](https://doi.org/10.1186/s40644-020-00311-4)

74. Hyldgaard J.M. The Inequality of Females in Bladder Cancer / J.M. Hyldgaard, J.B. Jensen. // *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 129. – № 12. – P. 694-699. DOI: 10.1111/apm.13183
75. Imaging of Bladder Cancer: Standard Applications and Future Trends / R.T. Abouelkheir, A. Abdelhamid, M. Abou El-Ghar [et al.] // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57. – P. 229-263. DOI: 10.3390/medicina57030220
76. Impact of Bladder Neck Involvement on Recurrence in Patients With Non-muscle-invasive Bladder Cancer: An Analysis Based on a Time-dependent Model / Y. Waseda, S. Kobayashi, E. Kanda [et al.] // *Clinical genitourinary cancer*. – 2020. – Vol. 18. – № 2. – P. 62-70. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.005
77. Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma / H. Moradmand, S.M.R. Aghamiri, R. Ghaderi // *Journal of applied clinical medical physics*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 179-190. DOI: 10.1002/acm2.12795
78. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years / L. Jacob, M. Freyn, M. Kalder, [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol.9. – № 25. – P. 17420-17429. DOI: 10.18632/oncotarget.24724
79. Impact of tumor size on the oncological outcome of high-grade nonmuscle invasive bladder cancer - examining the utility of classifying Ta bladder cancer based on size / K.H. Tully, M. Moschini, F.E. von Rundstedt [et al.] // *Urologic oncology*. – 2020. – Vol. 38. – №11. – P. 19-25. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.06.034
80. Improving Staging in Bladder Cancer: The Increasing Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging / V. Panebianco, F. Barchetti, R.J. de Haas [et al.] // *European urology focus*. – 2016. – Vol. 2. – № 2. – P. 113-121. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.010
81. Influence of Image Processing on Radiomic Features From Magnetic Resonance Imaging / B.D. Wichtmann, F.N. Harder, K. Weiss [et al.] //

- Investigative radiology. – 2023. – Vol. 58. – № 3. – P. 199-208. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000921
82. Integrating multiparametric MRI radiomics features and the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for bladder cancer grading / Z. Zheng, F. Xu, Z. Gu [et al.] // Abdominal radiology. – 2021. – Vol. 46. – № 9. – P. 4311-4323. DOI: 10.1007/s00261-021-03108-6
83. Integrating radiomics with the vesical imaging-reporting and data system to predict muscle invasion of bladder cancer / W. Wang, W. Li, K. Wang [et al.] // Urologic oncology. – 2023. – Vol. 41. – № 6. – P. 1-8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.024
84. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance / F A. Marusyk, M. Janiszewska, K. Polyak // Cancer cell. – 2020. – Vol. 37. – № 4. – P. 471-484. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.007
85. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels / M. Shafiq-Ul-Hassan, G.G. Zhang, K. Latifi [et al.] // Medical physics. – 2017. – Vol. 44. – № 3. – P. 1050-1062. DOI: 10.1002/mp.12123
86. Introduction to Radiomics / M.E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Lan [et al.] // Journal of nuclear medicine. – 2020. – Vol. 61. – № 4. – P. 488-495. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893
87. Jia, Y. Association between tumor size and prognosis in bladder cancer: novel classifications and insights from a SEER database analysis / Y. Jia, K. Wu, X. Li // Frontiers in surgery. – 2024. – Vol. 11. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1489832
88. Kim, S.H. Validation of vesical imaging reporting and data system for assessing muscle invasion in bladder tumor / S.H. Kim // Abdominal radiology – 2020. – Vol. 45. – № 2. – P. 491-498. DOI: 10.1007/s00261-019-02190-1
89. Kim, S.K. Role of PET/CT in muscle-invasive bladder cancer / S.K. Kim // Translational andrology and urology. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P:2908-2919. DOI: 10.21037/tau.2020.03.31

90. Lai, A.L. VI-RADS in bladder cancer: Overview, pearls and pitfalls / A.L. Lai, Y.M. Law // *European journal of radiology*. – 2023. – Vol. 160. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110666
91. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity / C. Nioche, F. Orlhac, S. Boughdad [et al.] // *Cancer research*. – 2018. – Vol. 78. – № 16. – P. 4786-4789. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125
92. Lin, W.C. Pitfalls and Limitations of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Urinary Bladder Cancer / W.C. Lin, J.H. Chen // *Translational oncology*. – 2015. – Vol. 8. – № 3. – P. 217-230. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.04.003
93. Long-Term Oncological Outcomes in Patients Diagnosed With Nonmetastatic Plasmacytoid Variant of Bladder Cancer: A 20-Year University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience / A. Sood, J.K. Rudzinski, C.V. Labbate [et al.] // *The Journal of urology*. – 2024. – Vol. 211. – № 2. – P. 241-255. DOI: 10.1097/JU.0000000000003778
94. Low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Further prognostic stratification into the "very-low-risk" group based on tumor size / A. Lee, H.J. Lee, H.H. Huang [et al.] // *International journal of urology*. – 2019. – Vol. 26. – № 4. – P. 481-486. DOI: 10.1111/iju.13913
95. Makboul, M. Multiparametric MRI in differentiation between muscle invasive and non-muscle invasive urinary bladder cancer with vesical imaging reporting and data system (VI-RADS) application / M. Makboul, S. Farghaly, I.F. Abdelkawi // *The British journal of radiology*. – 2019. – Vol. 92. DOI: 10.1259/bjr.20190401
96. MRI-based radiomics analysis of bladder cancer: prediction of pathological grade and histological variant / W. Wang, K. Wang, J. Qiu [et al.] // *Clinical radiology*. – 2023. – Vol. 78. – № 11. – P. 889-897. DOI: 10.1016/j.crad.2023.07.020

97. MRI-Based Radiomics in Bladder Cancer: A Systematic Review and Radiomics Quality Score Assessment / B. Boca, C. Caraianni, T. Telecan [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13. – № 13. DOI: 10.3390/diagnostics13132300
98. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System) / V. Panebianco, Y. Narumi, E. Altun [et al.] // *European urology*. – 2018. – Vol. 74. – № 3. – P. 294-306. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.029
99. Multiparametric MRI for Bladder Cancer: Validation of VI-RADS for the Detection of Detrusor Muscle Invasion / H. Wang, C. Luo, F. Zhang [et al.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 291. – № 3. – P. 668-674. DOI: 10.1148/radiol.2019182506
100. Multiparametric MRI of the bladder: inter-observer agreement and accuracy with the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) at a single reference center / G. Barchetti, G. Simone, I. Ceravolo [et al.] // *European radiology*. – 2019. – Vol. 19. – № 10. – P. 5498-5506. DOI: 10.1007/s00330-019-06117-8
101. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024 / W. Flaig, P.E Spiess, M. Abern [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. – 2024. – Vol. 22. – № 4. – P. 216-225. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0024
102. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors / M.R. Raspollini, E.M. Comperat, A. Lopez-Beltran [et al.] // *Pathologica*. – 2022. – Vol. 115. – № 1. – P. 32-40. DOI: 10.32074/1591-951X-838
103. Özdemir, H. Can Only the Shape Feature in Radiomics Help Machine Learning Show That Bladder Cancer Has Invaded Muscles? / H. Özdemir, S. Azamat, M. Sam Özdemir // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 9. DOI: 10.7759/cureus.45488
104. Parekh, V. Radiomics: a new application from established techniques / V. Parekh, M.A. Jacobs // *Expert review of precision medicine and drug development*. – 2016. – Vol. 1. – № 2. – P. 207-226. DOI: 10.1080/23808993.2016.1164013

105. Patient preparation and image quality in female pelvic MRI: recommendations revisited / M. Sheikh-Sarraf, S. Nougaret, R. Forstner, R.A. Kubik-Huch // *European radiology*. – 2020 – Vol. 30. – № 10. – P:5374-5383. DOI: 10.1007/s00330-020-06869-8
106. Predicting recurrence and progression in Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer using EORTC and CUETO scoring models / T. Xu, Z. Zhu, X. Zhang [et al.] // *Urology*. – 2013. – Vol. 82. – № 2. – P. 387-393. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.007
107. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials / R.J. Sylvester, A.P. van der Meijden, W. Oosterlinck [et al.] // *European urology*. – 2006. – Vol. 49. – № 3. – P. 466-477. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
108. Prediction of histopathologic grades of bladder cancer with radiomics based on MRI: Comparison with traditional MRI / L. Li, J. Zhang, X. Zhe [et al.] // *Urologic oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 6. – P. 9-20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2024.02.008
109. Prediction of Ki-67 expression in bladder cancer based on CT radiomics nomogram / S. Feng, D. Zhou, Y. Li [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2024. – Vol. 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1276526
110. Preoperative Prediction of Muscle Invasiveness in Bladder Cancer: The Role of 3D Volumetric Radiomics Using Diffusion-Weighted MRI, the VI-RADS Score, or a Combination of Both / M. Şam Özdemir, S. Azamat, H. Özdemir [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2024. – Vol. 31. – № 9. – P. 5845-5850. DOI: 10.1245/s10434-024-15760-5
111. Preoperative prediction of muscular invasiveness of bladder cancer with radiomic features on conventional MRI and its high-order derivative maps / X. Xu, Y. Liu, X. Zhang [et al.] // *Abdominal radiology*. – 2017. – Vol. 42. – № 7. – P. 1896-1905. DOI: 10.1007/s00261-017-1079-6

112. Prognostic and clinicopathologic value of ki-67 and profilin 1 immunohistochemical expression in primary pT1 urothelial bladder cancer / M. Culpan, T. Turan, S.S. Ozkanl [et al.] // Journal of cancer research and therapeutics. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 434-442. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_408_19
113. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials / J. Fernandez-Gomez, E. Solsona, M. Unda [et al.] // European urology. – 2008. – Vol. 53. – № 5. – P. 992-1001. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.006
114. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection / F. Del Giudice, G. Barchetti, E. De Berardinis [et al.] // European urology. – 2020. – Vol. 77. – № 1. – P. 101-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.029
115. Quality of science and reporting of radiomics in oncologic studies: room for improvement according to radiomics quality score and TRIPOD statement / J.E. Park, D. Kim, H.S. Kim [et al.] // European radiology. – 2020. – Vol. 30. – № 1. – P. 523-536. DOI: 10.1007/s00330-019-06360-z
116. Quantitative Assessment of Bladder Cancer Reflects Grade and Recurrence: Comparing of Three Methods of Positioning Region of Interest for ADC Measurements at Diffusion-weighted MR Imaging. / H. Li, L. Liu, L. Ding [et al.] // Academic radiology. – 2019. – Vol. 26. – № 9. – P. 1148-1153. DOI: 10.1016/j.acra.2018.10.016
117. Quantitative Identification of Nonmuscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Carcinomas: A Multiparametric MRI Radiomics Analysis / X. Xu, X. Zhang, Q. Tian [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. – 2019. – Vol. 49. – № 5. – P. 1489-1498. DOI: 10.1002/jmri.26327

118. log for the preoperative evaluation of pathological grade in bladder cancer tumors / H. Wang, D. Hu, H. Yao [et al.] // *European radiology*. – 2019. – Vol. 29. – № 11. – P. 6182-6190. DOI: 10.1007/s00330-019-06222-8
119. Radiomics assessment of bladder cancer grade using texture features from diffusion-weighted imaging / X. Zhang, X. Xu, Q. Tian [et al.] // *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. – 2017. – Vol. 46. – № 5. – P. 1281-1288. DOI: 10.1002/jmri.25669
120. Radiomics for lung adenocarcinoma manifesting as pure ground-glass nodules: invasive prediction / Y. Sun, C. Li, L. Jin [et al.] // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30. – № 7. – P. 3650-3659. DOI: 10.1007/s00330-020-06776-y
121. Radiomics for the Prediction of Overall Survival in Patients with Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy / P. Woźnicki, F.C. Laqua, K. Messmer [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 18. DOI: 10.3390/cancers14184449
122. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection / J.E. van Timmeren, D. Cester, S.Tanadini-Lang [et al.] // *Insights into imaging*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. DOI: 10.1186/s13244-020-00887-2
123. Radiomics Nomogram Based on High-b-Value Diffusion-Weighted Imaging for Distinguishing the Grade of Bladder Cancer / C. Feng, Z. Zhou, Q. Huang [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12. – № 10. DOI: 10.3390/life12101510
124. Radiomics nomogram for predicting disease-free survival after partial resection or radical cystectomy in patients with bladder cancer / Q. Cai, Y. Huang, J. Ling [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2024. – Vol. 97. – № 1153. – P. 201-209. DOI: 10.1093/bjr/tqad010
125. Radiomics nomogram for preoperative prediction of progression-free survival using diffusion-weighted imaging in patients with muscle-invasive bladder cancer / S. Zhang, M. Song, Y. Zhao [et al.] // *European journal of radiology*. – 2020. – Vol. 131. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109219
126. Re: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8: Urinary and Male Genital Tumours / V. Tateo, V. Mollica, A. Rizzo [et al.] // *European urology*. – 2023. – Vol. 84. – № 3. – P. 348-349. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.030

127. Recent advances in three-dimensional ultrasound virtual cystoscopy in modeling and local staging for urothelial carcinoma with histopathological correlation: a cohort prospective study / H.I. Mohamed, M. Aly, Y. Badran [et al.] // Annals of medicine and surgery. – 2023. Vol. 85. – № 11. P. 5365-5371. DOI:10.1097/MS9.0000000000001345
128. Reliability and prognostic value of radiomic features are highly dependent on choice of feature extraction platform / I. Fornacon-Wood, H. Mistry, C.J. Ackermann [et al.] // European radiology. – 2020. – Vol. 30. – № 11. – P. 6241-6250. DOI: 10.1007/s00330-020-06957-9
129. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review / M.G.K. Cumberbatch, B. Foerster, J.W.F. Catto [et al.] // European urology. – 2018. – Vol. 73. – № 6. – P. 925-933. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.02.014
130. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review / F A. Traverso, L. Wee, A. Dekker [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2018. – Vol. 102. – № 4. – P. 1143-1158. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.053
131. Sherif, A. Treatment of muscle-invasive bladder cancer / A. Sherif, M.N. Jonsson, N.P. Wiklund // Expert review of anticancer therapy. – 2007. – Vol 7. – № 9. – P. 1279-1283. DOI: 10.1586/14737140.7.9.1279
132. Significance of Bladder Neck Involvement in Risk Stratification of Intermediate-Risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer / H. Fukushima, S. Moriyama, Y. Waseda [et al.] // European urology focus. – 2021. – Vol. 7. – № 2. – P. 366-372. DOI: 10.1016/j.euf.2020.01.006
133. Staging of bladder cancer with multiparametric MRI / H. Juri, Y. Narumi, V. Panebianco [et al.] // The British journal of radiology. – 2020. – Vol. 93. DOI: 10.1259/bjr.20200116

134. Support System of Cystoscopic Diagnosis for Bladder Cancer Based on Artificial Intelligence / A. Ikeda, H. Nosato, Y. Kochi [et al.] // *Journal of endourology*. – 2020. - Vol. 34.- № 2. - P: 352-358. DOI: 10.1089/end.2019.0509
135. Survival and Characteristics of Bladder Cancer: Analysis of the Malaysian National Cancer Registry / M.N. Nik Ab Kadir, S. Mohd Hairon, N.M. Yaacob [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18. – № 10. – P. 5237. DOI: 10.3390/ijerph18105237
136. The Additional Value of Tri-parametric MRI in Identifying Muscle-invasive Status in Bladder Cancer / Y. Liu, X. Xu, H. Wang [et al.] // *Academic radiology*. – 2023. – Vol. 30. – № 1. – P. 64-76. DOI: 10.1016/j.acra.2022.04.014
137. The Current Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Diagnosis and Staging of Bladder Cancer: A Review of the Available Literature / V. Santarelli, D. Rosati, V. Canale [et al.] // *Life (Basel)*. – 2024. Vol. 14. – № 7. DOI: 10.3390/life14070857
138. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis / L. Huang, Q. Kong, Z. Liu [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 286. – № 2. – P. 502-511. DOI: 10.1148/radiol.2017171028
139. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015 / K.F. Brown, H. Rungay, C. Dunlop [et al.] // *British journal of cancer*. – 2018. – Vol. 118. – № 8. – P. 1130-1141. DOI: 10.1038/s41416-018-0029-6
140. The global burden of urinary bladder cancer: an update / A. Richters, K.K.H. Aben, L.A.L.M. Kiemeny [et al.] // *World journal of urology*. – 2020. – Vol. 38. – № 8. – P. 1895-1904. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4
141. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040 / Y. Zhang., H. Rungay., M Li [et al.] // *Journal of Global Health*. – 2023. Vol. 13. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
142. The Learning Curve for Transurethral Resection of Bladder Tumour: How Many is Enough to be Independent, Safe and Effective Surgeon? / S. Poletajew,

- W. Krajewski, K. Kaczmarek [et al.] // Journal of surgical education. – 2020. – Vol. 77. – № 4. – P. 978-985. DOI: 10.1016/j.jsurg.2020.02.010
143. The learning curve in bladder MRI using VI-RADS assessment score during an interactive dedicated training program / M.C. da Silva, M. Pecoraro, M.L. Piscioti [et al.] // European radiology. – 2022. – Vol. 32. – № 11. – P. 7494-7503. DOI: 10.1007/s00330-022-08766-8
144. The Use of Artificial Intelligence in Urologic Oncology: Current Insights and Challenges / R. Cicchetti, D. Amparore, F. Tamborino [et al.] // Research and reports in urology. – 2025. - Vol. 17. P: 293-308. DOI: 10.2147/RRU.S526184
145. The value of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of malignant and benign urinary bladder lesions / S. Avcu, M.N. Koseoglu, K. Ceylan [et al.] // The British journal of radiology. – 2011. – Vol. 84. – P. 875-882. DOI: 10.1259/bjr/30591350
146. Transurethral En Bloc Resection Versus Standard Resection of Bladder Tumour: A Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial / J. Yuen-Chun Teoh, C.H. Cheng, C.F. Tsang [et al.] // European urology. – 2024. – Vol. 86. – № 2. – P. 103-111. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.04.015
147. Use of Quantitative T2-Weighted and Apparent Diffusion Coefficient Texture Features of Bladder Cancer and Extravesical Fat for Local Tumor Staging After Transurethral Resection / C.S. Lim, S. Tirumani, C.B. van der Pol [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. – 2019. – Vol. 212. – № 5. – P. 1060-1069. DOI: 10.2214/AJR.18.20718
148. Utility of first order MRI-Texture analysis parameters in the prediction of histologic grade and muscle invasion in urinary bladder cancer: a preliminary study / A. Razik, C.J. Das, R. Sharma [et al.] // The British journal of radiology. – 2021. – Vol. 94. DOI: 10.1259/bjr.20201114
149. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? / Y. Klaile, K. Schlack, M. Boegemann [et al.] // Translational andrology and urology. – 2016. – Vol. 5. – № 5. – P. 692-701. DOI: 10.21037/tau.2016.06.13

150. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? / N. Lobo, S.F. Shariat, C.C. Guo [et al.] // *European urology focus*. – 2020. – Vol. 6. – № 4. – P. 653-663. DOI: 10.1016/j.euf.2019.09.003
151. Yang, Z. Urinary Biomarkers in Bladder Cancer: FDA-Approved Tests and Emerging Tools for Diagnosis and Surveillance / Z. Yang, F. Song, J. Zhong // *Cancers*. – 2025 . –Vol. 17. DOI: 10.3390/cancers17213425
152. Yip, S.S. Applications and limitations of radiomics / S.S. Yip, H.J. Aerts // *Physics in medicine and biology*. – 2016. – Vol. 61. – № 13. – P. 150-166. DOI: 10.1088/0031-9155/61/13/R150

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм в диагностике рака мочевого пузыря (рекомендуемое)

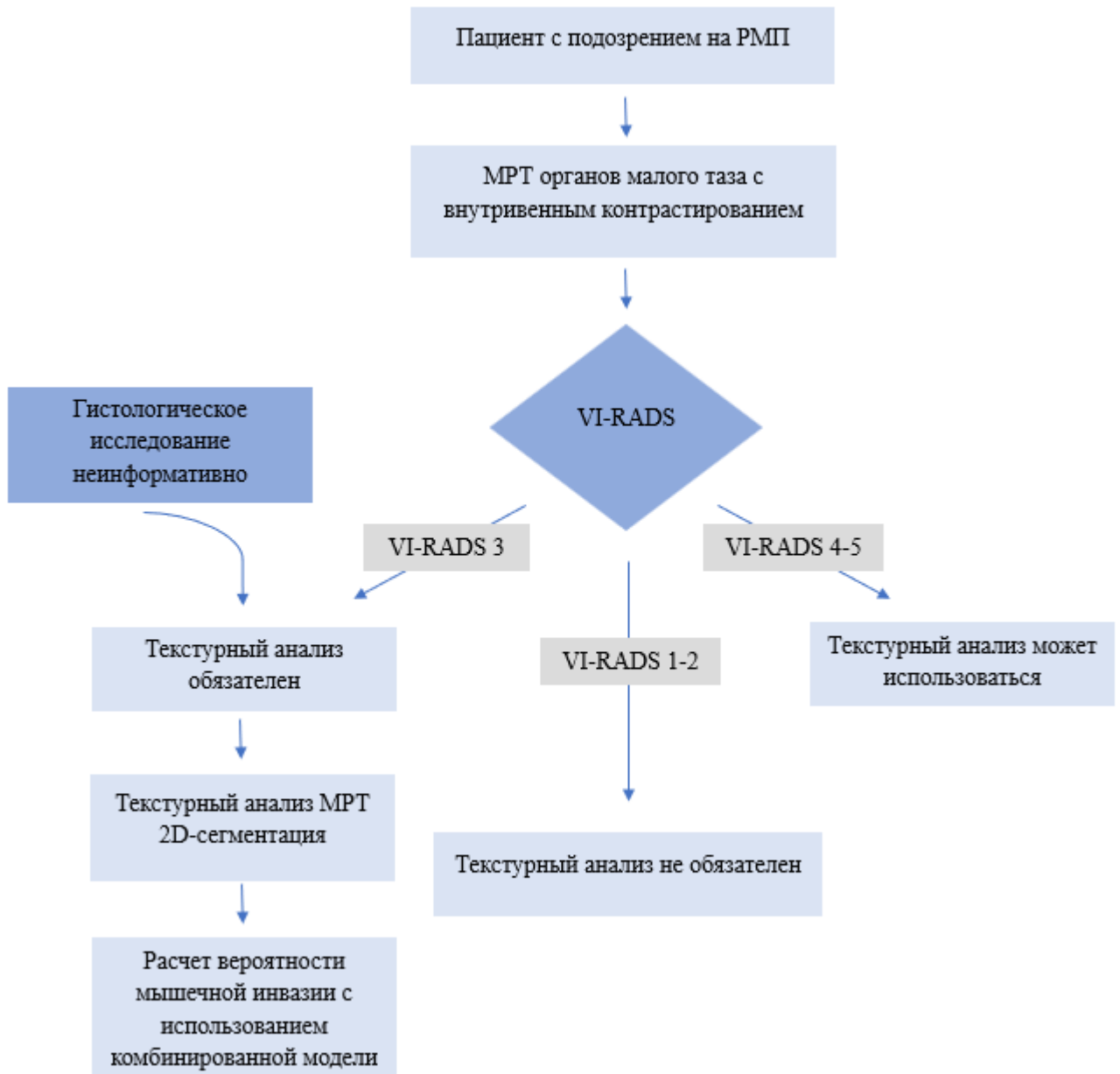


Рисунок А.1 – Предлагаемый алгоритм использования текстурного анализа МР-томограмм в диагностике рака мочевого пузыря

**Приложение Б. Алгоритм работы с программным обеспечением LIFEx
version 7.4.0, 7.4.5 для вычисления текстурных показателей
(рекомендуемое)**

Загрузка изображений и сегментация

Для загрузки изображений в программу МР-исследования должны быть представлены в DICOM-формате. Для загрузки исследования необходимо нажать кнопку Patient и далее DICOMDIR (рисунок Б.1).

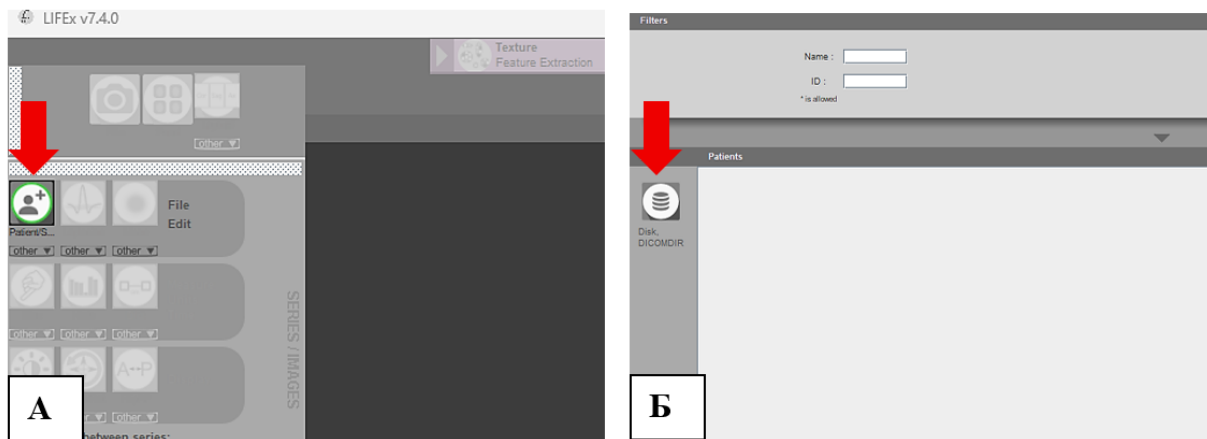


Рисунок Б.1 – Открытие изображений.

В открывшейся картотеке выбрать интересующий файл с исследованием и нажать кнопку Open в правом нижнем углу (рисунок Б.2).

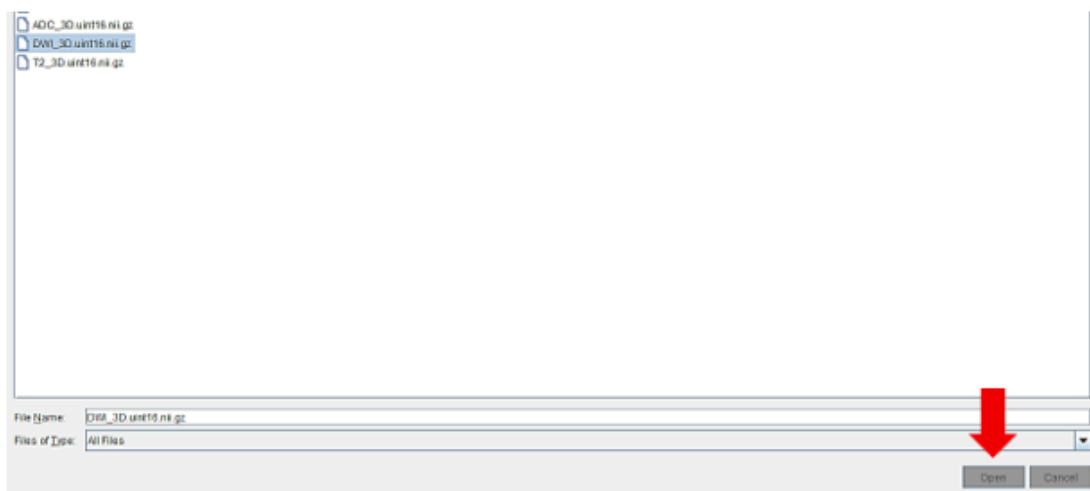


Рисунок Б.2 – Открытие изображений, продолжение

После загрузки исследование откроется в трех окнах в режиме мультипланарной реконструкции (рисунок Б.3).

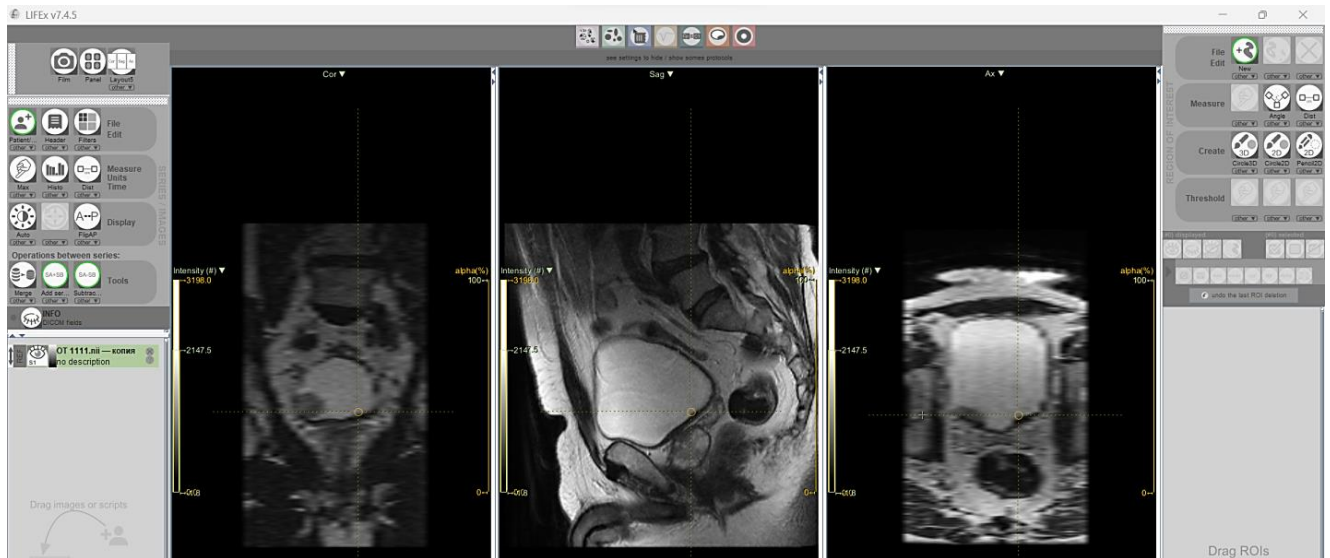


Рисунок Б.3 – Пример загруженного изображения в режиме мультипланарной реконструкции

Для работы с изображениями применяются следующие команды:

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

Для создания области интереса необходимо в правом верхнем углу в панели инструментов File edit выбрать инструмент New. После этого в правом нижнем углу появится новый ROI с именем по умолчанию R1 (рисунок Б.4). Переименовать ROI можно, кликнув на него.

В зависимости от предполагаемого типа сегментации образования необходимо в панели инструментов Create выбрать Circle 3D для трехмерной сегментации или Circle 2D для двухмерной сегментации (Рисунок Б.4).

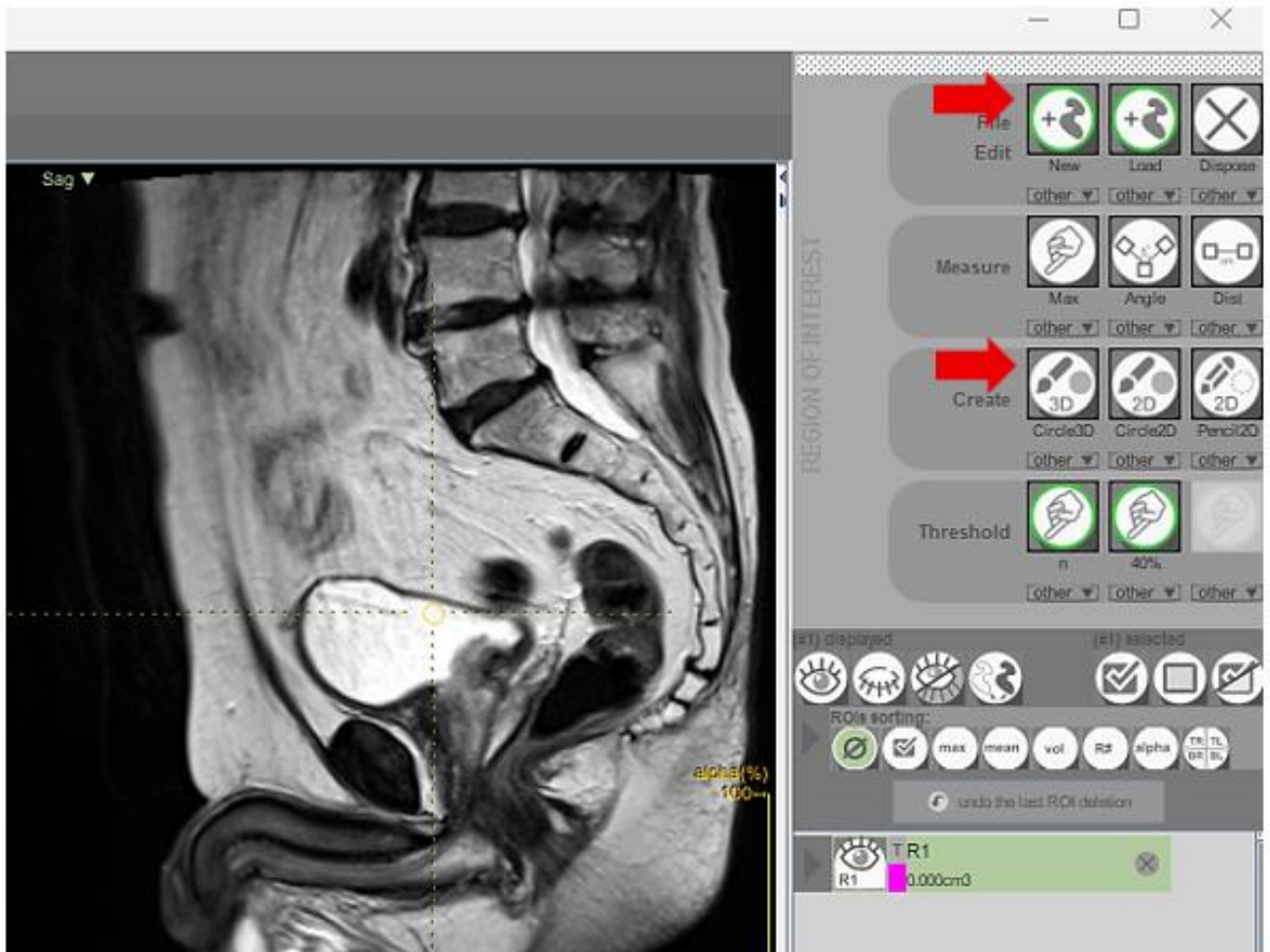


Рисунок Б.4 – Создание ROI и выбор режима сегментации (2D-ROI / 3D-ROI)

При работе с инструментом ROI применяются следующие команды:

- Клавиша SHIFT + ЛКМ – добавление ROI (непосредственно сегментация)
- Клавиша SHIFT + правая кнопка мыши (ПКМ) – удаление ROI
- Клавиша SHIFT + колесико мыши – изменение размера инструмента сегментации

Далее следует отсегментировать интересующую область интереса (рисунок Б.5).

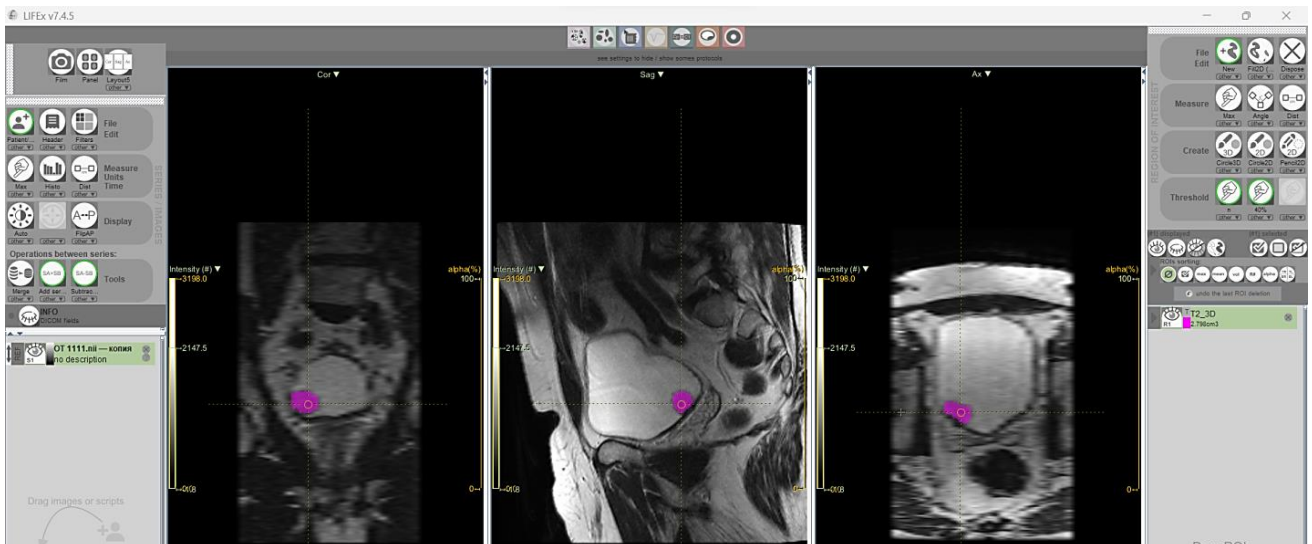


Рисунок Б.5 – Пример отсегментированного изображения в режиме 3D-ROI

С целью ускорения и упрощения процесса сегментации для заполнения невыделенных участков можно воспользоваться инструментами Fill2D / Fill3D в панели инструментов File edit (рисунок Б.6).

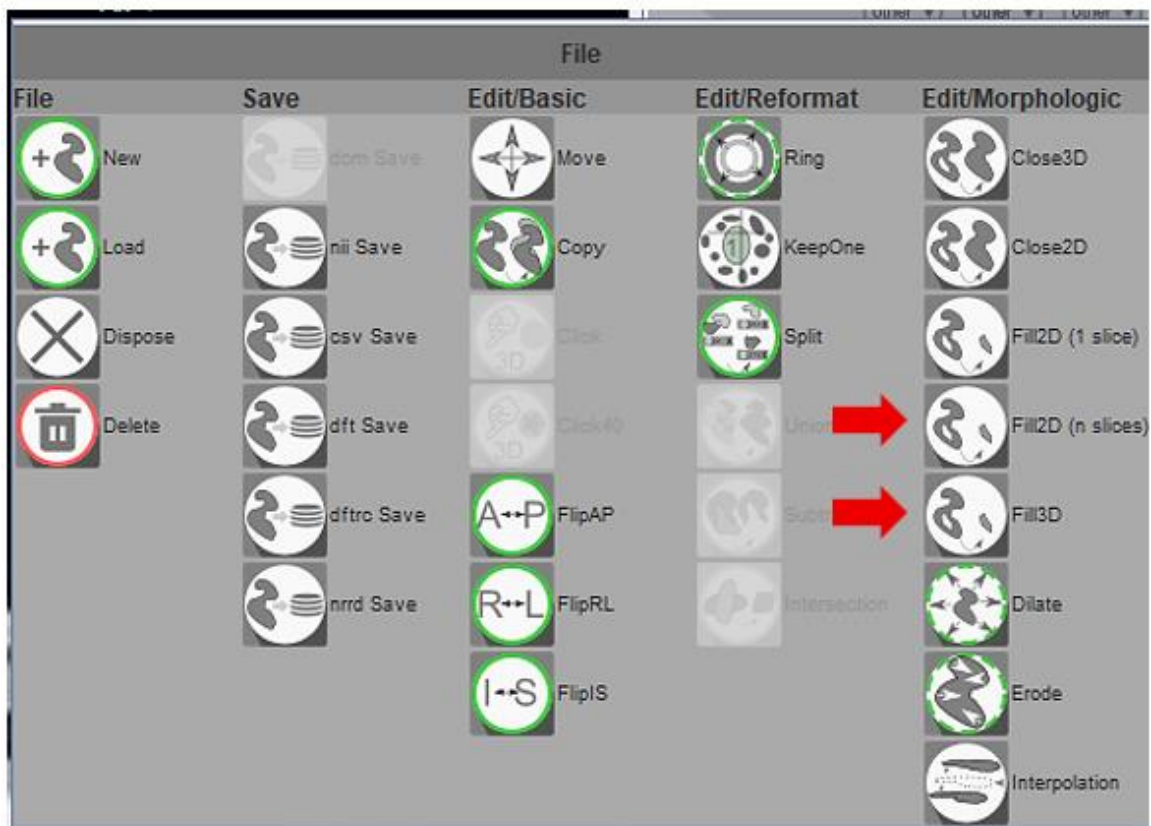


Рисунок Б.6 – Выбор режима автозаполнения сегментации (Fill) на панели инструментов

Чтобы использовать созданное ROI в последующих фазах исследования необходимо создать его копию. Для этого нужно кликнуть на интересующее ROI, чтобы оно стало активным (активность отображается зеленым цветом панели). Далее в панели инструментов «File edit» выбрать инструмент Copy. Копия ROI сразу появится в списке (рисунок Б.7).



Рисунок Б.7 – Создание копии ROI

Работая с несколькими загруженными фазами/ROI, чтобы отключить/включить определенную фазу исследования/ROI, нужно нажать на изображение «глаза» рядом с ними. «Закрытый глаз» соответствует отключенной фазе/ROI, при этом изображение исчезает на основном рабочем поле. «Открытый глаз» соответствует включенной и доступной для визуализации фазе/ROI.

В случае открытых нескольких фаз/ROI они будут накладываться друг на друга (режим фьюжн). В процессе работы с определенной фазой исследования/ROI необходимо следить, чтобы они были активны (активна фаза соответствует зеленому цвету) (рисунок Б.7).

Приведение изображения определенному размеру вокселя

Для приведения изображения к вокселю определенного размера необходимо выбрать инструмент Resampling на панели инструментов File edit слева, задать нужные значения размера вокселя в трех плоскостях и нажать Apply (рисунок Б.8).

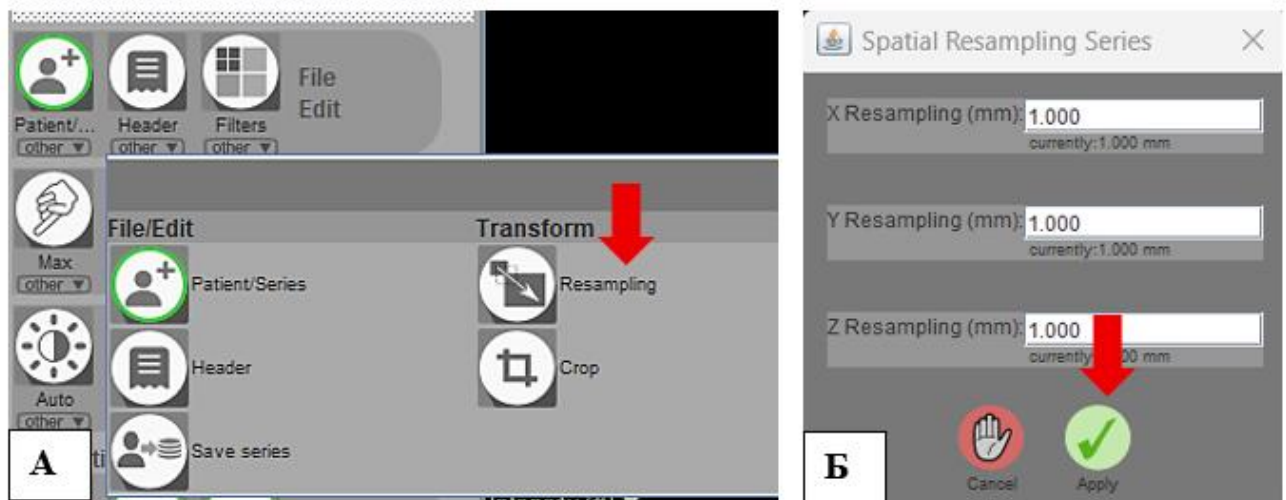


Рисунок Б.8 – Выбор режима resampling для дальнейшей установки определенного размера вокселя (в данном случае 1x1x1 мм) изображения

В списке открытых фаз исследования в левом нижнем углу появится новая фаза исследования с заданным размером вокселя, отображаемая на панели зеленым цветом.

Вычисление текстурных признаков

Для вычисления текстурных признаков следует выбрать необходимую фазу в списке слева и необходимую ROI в списке справа. Чтобы отключить неактивные фазы исследования и ROI необходимо нажать на изображения «глаза» рядом с ними. Активные фаза и ROI исследования будут обозначаться открытым «глазом» и зеленым цветом. Далее следует запустить текстурный анализ, перейдя в верхнюю панель Texture, выбрав используемый тип сегментации в Dimension processing и нажав кнопку Run (рисунок Б.9).

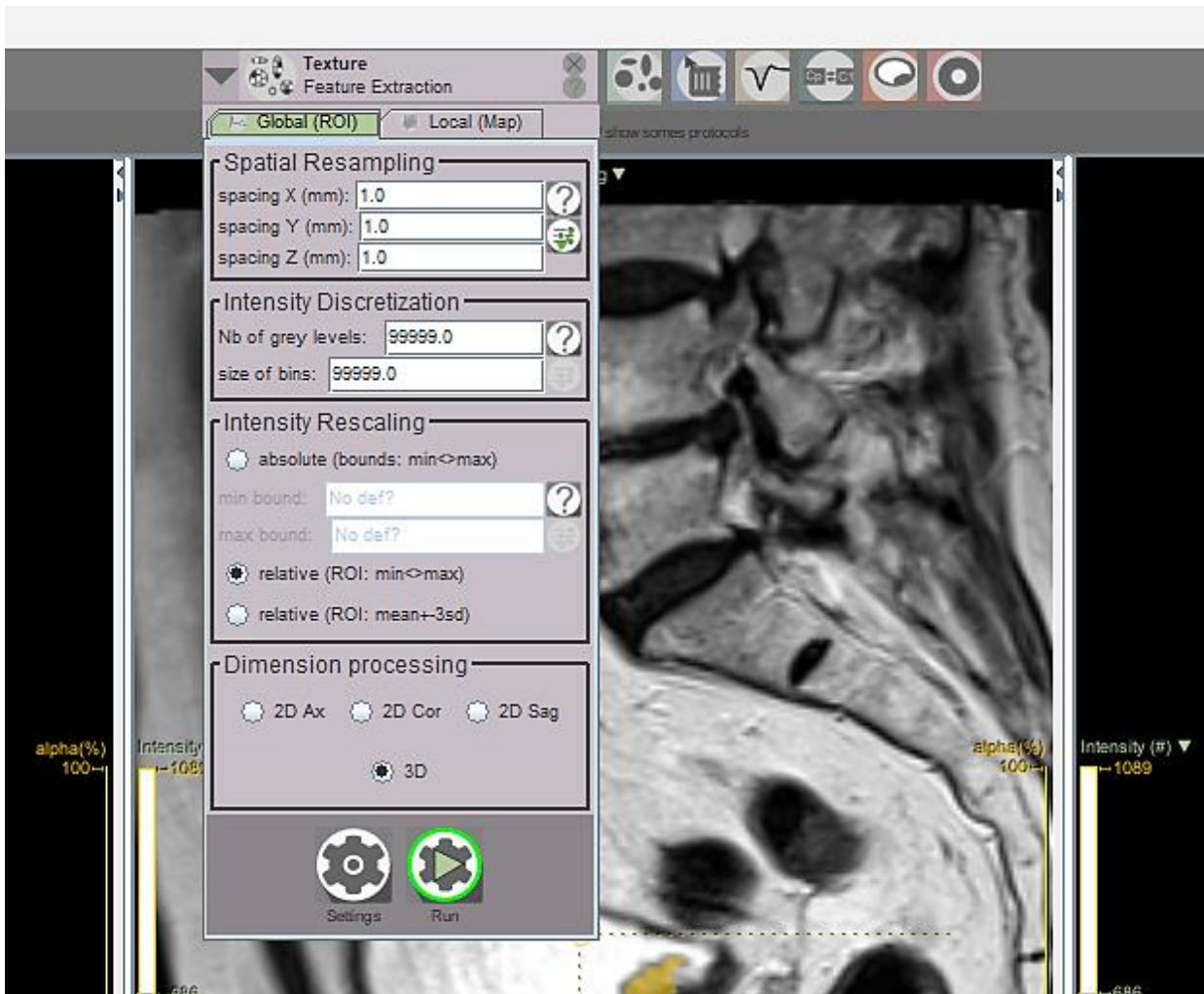


Рисунок Б.9 – Процесс запуска текстурного анализа

Полученные результаты текстурного анализа автоматически открываются и сохраняются в файлах .xls (ПО Excel, Microsoft) (рисунок Б.10).

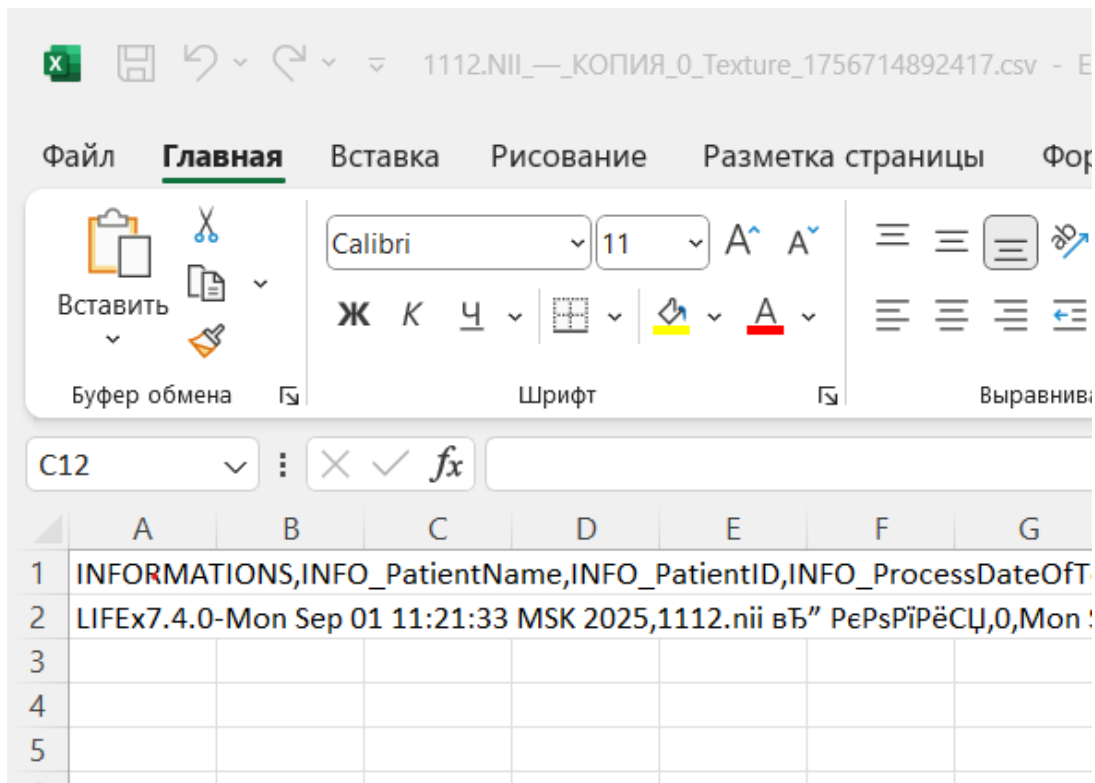


Рисунок Б.10 – Результаты текстурного анализа в файле .xls

Сохранение фаз исследования и масок сегментации

Для сохранения новых фаз исследования (т.е. полученных после изменения размера вокселя/применения фильтров) необходимо кликнуть на нужную фазу, слева в панели инструментов File edit выбрать Save series, задать нужный формат для сохранения и нажать Save (рисунок Б.11).

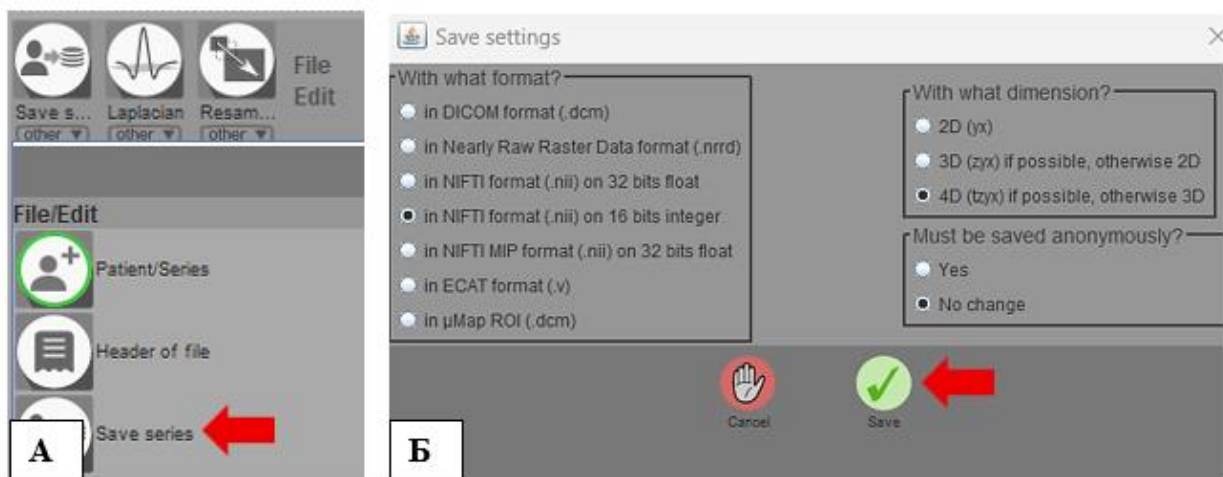


Рисунок Б.11 – Сохранение фазы исследования

Для сохранения масок сегментации (ROI) необходимо кликнуть на нужную ROI, справа в панели инструментов File edit выбрать опцию Save в интересующем формате (рисунок Б.12).



Рисунок Б.12 – Сохранение ROI

Приложение В. Свидетельство о государственной регистрации программы
для ЭВМ

(справочное)

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025661610

**Калькулятор для прогнозирования вероятности
мышечной инвазии при раке мочевого пузыря**

Правообладатель: *Коваленко Анастасия Андреевна (RU)*

Авторы: *Коваленко Анастасия Андреевна (RU), Кузнецов
Антон Игоревич (RU)*



Заявка № **2025660579**

Дата поступления **25 апреля 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **07 мая 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов