

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616.36-006

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-15-22>

© Сташків В.И., Калинин Д.В., Кармазановский Г.Г., 2021 г.

## ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОМ ИССЛЕДОВАНИИ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА — СУЩЕСТВУЕТ ЛИ МЕЖДУ НИМИ КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ?

<sup>1</sup>В. И. Сташків, <sup>1</sup>Д. В. Калинин, <sup>1,2</sup>Г. Г. Кармазановский\*<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, Москва, Россия<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

**Введение.** Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — самая распространенная первичная злокачественная опухоль печени, обычно развивающаяся в контексте хронического заболевания печени, наиболее часто связанного с инфицированием вирусом гепатита В (HBV) или С (HCV), употреблением алкоголя или метаболическим синдромом. Гепатоцеллюлярный рак — очень гетерогенный рак как на гистологическом, так и на молекулярном уровне. По данным последних научных исследований, основанных на профилировании экспрессии генов, независимо от номенклатуры, используемой разными авторами, ГЦР можно разделить на две основные подгруппы: непролиферативный тип и пролиферативный тип (или класс).

**Цель исследования:** обзор и анализ имеющейся иностранной литературы, посвященной текстурному анализу магнитно-резонансных томограмм в неинвазивной предикции течения заболевания и молекулярной классификации гепатоцеллюлярного рака.

**Материалы и методы.** Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2016–2021 гг. по ключевым словам: «mri» (МРТ), «radiomics» (радиомика), «texture analysis» (текстуальный анализ), «radiogenomics» (радиогеномика), «HCC» (гепатоцеллюлярный рак), «proliferative» (пролиферативный), «nonproliferative» (непролиферативный), «molecular» (молекулярная). После исключения исследований, посвященных техническим аспектам и описанию отдельных клинических наблюдений, для анализа было отобрано 16 статей.

**Результаты исследования.** Представленный обзор продемонстрировал широкие возможности и перспективы применения текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм при изучении гепатоцеллюлярного рака, в том числе получены первые результаты в исследовании молекулярных особенностей (сигнатур) этой опухоли. Показана корреляция текстурных характеристик с экспрессией генов иммуноотрапевтических мишеней CTLA-4 и PD-1, а также корреляция между кольцевидным контрастированием опухоли в артериальную фазу при МРТ с гадоксетовой кислотой (гепатоспецифический контрастный препарат) и ГЦР пролиферативного класса. Показатели текстурного анализа были преобладающим независимым предиктором микроваскулярной инвазии, который был основным независимым фактором риска послеоперационного рецидива.

**Заключение.** Хотя текстурный анализ в изучении ГЦР является активно развивающейся областью, необходимо дальнейшее изучение строения этой опухоли уже на молекулярном уровне для разработки адекватного персонализированного лечения, дополнения или замены биопсии опухоли, а также для разработки новых прогностических биомаркеров у пациентов с ГЦР.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, текстурный анализ, радиомика, МРТ

\*Контакт: Кармазановский Григорий Григорьевич, [karmazanovsky@yandex.ru](mailto:karmazanovsky@yandex.ru)

© Stashkiv V.I., Kalinin D.V., Karmazanovsky G.G., 2021

## MRI-BASED RADIOMICS AND MOLECULAR CLASSIFICATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA — IS THERE A CORRELATION BETWEEN THEM?

<sup>1</sup>Vladislava I. Stashkiv, <sup>1</sup>Dmitry V. Kalinin, <sup>1,2</sup>Grigory G. Karmazanovsky\*<sup>1</sup>A. V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant liver tumor, usually developing in the context of chronic liver disease, most commonly associated with hepatitis B (HBV) or C (HCV) infection, alcohol use, or metabolic syndrome. Hepatocellular carcinoma is a very heterogeneous cancer, both at the histological and molecular level. According to recent scientific studies based on gene expression profiling, regardless of the nomenclature used by different authors, HCC can be divided into 2 main subgroups: the non-proliferative type and the proliferative type.

**Purpose.** A review and analysis of the available foreign literature on the textural analysis of magnetic resonance imaging in non-invasive prediction of molecular classification and molecular structure of hepatocellular carcinoma.

**Material and methods.** We searched for scientific publications and clinical guidelines in the PubMed information and analytical system for 2016–2021 using the keywords: «MRI», «radiomics», «texture analysis», «radiogenomics», «HCC», «proliferative»,

«nonproliferative», «molecular». After excluding studies devoted to technical aspects and the description of individual clinical observations, 16 articles were selected for analyzes.

**Results.** The presented review has demonstrated the broad possibilities and prospects of the use of texture analysis of magnetic resonance imaging in the study of hepatocellular cancer, including the first results in the study of molecular characteristics (signatures) of this tumor. Correlation of textural characteristics with the expression of genes of immunotherapeutic targets CTLA-4 and PD-1 was shown, and a correlation was also shown between ring enhancement of a tumor in the arterial phase by MRI with gadoteric acid (hepatospecific contrast agent) and proliferative HCC. Texture analysis scores were the predominant independent predictor of microvascular invasion, which was the main independent risk factor for postoperative recurrence.

**Conclusion.** Although texture analysis in the study of HCC is an actively developing field, further study of the structure of this tumor at the molecular level is necessary to develop an personalized treatment, supplement or replace tumor biopsy, as well as to develop new prognostic biomarkers in patients with HCC.

**Key words:** HCC, texture analysis, radiomics, MRI

\*Contact: Karmazanovsky Grigory Grigorievich, karmazanovsky@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сташків В.І., Калінін Д.В., Кармазановський Г.Г. Текстурний аналіз зображень при комплексному магнітно-резонансному дослідженні і молекулярна класифікація гепатоцелюлярного раку — існує чи між ними кореляційна зв'язок? // *Лічуща діагностика і терапія*. 2021. Т. 12, № 4. С. 15–74, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-15-22>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Stashkiv V.I., Kalinin D.V., Karmazanovsky G.G. MRI-based radiomics and molecular classification of hepatocellular carcinoma — is there a correlation between them? // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021. Vol. 12, No. 4. P. 15–74, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-15-22>.

**Введение.** Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — самая распространенная первичная злокачественная опухоль печени, обычно развивающаяся в контексте хронического заболевания печени, наиболее часто связанного с инфицированием вирусом гепатита В (HBV) или С (HCV), употреблением алкоголя или метаболическим синдромом [1, с. 616].

В РФ ГЦР занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди всех причин смерти. Ежегодно в РФ прижизненно регистрируется более 6 тыс. новых случаев ГЦР. Летальность больных в течение года с момента постановки диагноза за 2019 г. составила 66,5% [2, с. 449].

Клинические исходы ГЦР остаются неблагоприятными, поскольку лишь для трети пациентов доступно лечение, такое как чрескожная абляция, хирургическая резекция или трансплантация печени [3, с. 1245].

На сегодняшний день в базе данных медицинских и биологических публикаций Pubmed по запросу HCC radiomicsmri (гепатоцеллюлярная карцинома радиомика МРТ) можно найти 85 результатов, которые датируются с 2016 года, при этом при добавлении в запрос molecular (молекулярная), proliferative/nonproliferative (пролиферативный/непролиферативный) количество публикаций сокращается до 27. Оригинальных статей, в которых бы был проведен текстурный анализ МРТ при ГЦР в оценке молекулярной дифференцировки опухоли, на момент написания обзора не выпущено. Большинство публикаций датируются 2021 годом. Статьи выпущены преимущественно исследователями из Китая (24), США (13), Южной Кореи (5), Германии (3) и Франции (2). В общей сложности 30 учреждений опубликовали рукописи независимо или совместно [4, с. 1].

Гепатоцеллюлярный рак — очень гетерогенный рак как на гистологическом, так и на молекулярном уровне. По данным последних научных исследований, основанных на профилировании экспрессии генов, независимо от номенклатуры, используемой разными авторами, ГЦР можно разделить на две основные подгруппы: непролиферативный тип и пролиферативный тип (или класс) [1, с. 616]. Первая группа сохраняет экспрессию маркеров гепатоцеллюлярной дифференциация (класс с низким уровнем пролиферации). Эти опухоли имеют стабильный набор хромосом и, как правило, ассоциированы с хорошо дифференцированным фенотипом опухоли. В этом классе выделяются ГЦР с активацией пути Wnt/ $\beta$ -катенина, которые составляют однородную подгруппу с низким уровнем пролиферации (подгруппа G4), характеризуются профилем генной экспрессии, который близок к нормальному профилю печени без опухоли — они, как правило, небольшие, без узелков-сателлитов и сосудистой инвазии. Вторая группа характеризуется активацией сигнальных путей, участвующих в прогрессии клеточного цикла, и связана с более агрессивным фенотипом (класс высокой пролиферации). К основным молекулярным особенностям этого класса относятся хромосомная нестабильность, мутации гена *TP53*, сверхэкспрессия генов, вовлеченных в клеточный цикл и выживание, и активация сигнальных путей PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы)/АКТ и/или MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа). У пациентов с пролиферативным ГЦР обычно наблюдаются более высокие показатели альфа-фетопroteина в сыворотке крови, также для них прогнозируется неблагоприятный клинический исход. Чаще всего эти опухоли низкодифференцированы (рис. 1).

Проллиферативные опухоли				Непролиферативные опухоли			
Гистологические особенности	Плохо дифференцированные опухоли			Хорошо дифференцированные опухоли			
	Прогениторная ГЦК	MTM-ГЦК		Стеатогепатическая ГЦК	Подтип с мутацией в CTNNB1		
	Скirrosная ГЦК						
Молекулярные подгруппы	Boyault et al.	G1	G2	G3	G4	G5	G6
	Hoshida et al.	S2	S1		S3		
	Wheeler et al.	iClust1	iClust3		iClust2		
	Lee et al.	Кластер А			Кластер В		
	Chiang et al.	Проллиферация			Интерферон, Poly7, CTNNB1		
	Sia et al.	Сильная и средняя иммунная реакция				Нет иммунной реакции	
Генетические изменения	Хромосомная нестабильность			Хромосомная стабильность			
	Мутация TP53			Мутация CTNNB1			
	FGF19 аплификации						
Онкогенные пути	Повышенная регуляция генов клеточного цикла			Поддерживаются гепатоцитарные маркеры			
	TGF-β сигнальный путь						
	RAS/MAPK, PI3K/AKT			JAK/STAT	Сигнальный путь Wnt/β		
	NOTCH, IGF2	Ангиогенез					

**Рис. 1.** Сводная таблица гистологических и молекулярных особенностей, транскриптомной классификации и генетических изменений при ГЦР (адаптировано из [1])

**Fig. 1.** Summary table of histological and molecular features, transcriptome classification, and genetic changes in HCC (adapted from [1])

В последние годы в связи с развитием рентгенологических и магнитно-резонансных методов исследования диагноз ГЦР ставится с помощью методов визуализации, в то время как пункционные биопсии, с помощью которых можно оценить гистологическую структуру опухоли, проводятся крайне редко. Большинство данных о гистологической структуре опухоли основаны на послеоперационных гистологических исследованиях, которые не могут помочь в принятии предоперационного решения [5, с. 479]. Также ГЦК демонстрирует внутриопухолевую гетерогенность, особенно после химиотерапевтического лечения, поэтому материал, взятый из одного участка опухоли, может достоверно не коррелировать с гистологической структурой всей опухоли [6, с. 2019]. Именно поэтому появляется необходимость оценки возможностей методов визуализации, в частности магнитно-резонансной томографии с применением текстурного анализа, в предикции молекулярной дифференцировки, а также молекулярного строения гепатоцеллюлярного рака.

Текстурный анализ (радиомика) — это количественный подход к медицинской визуализации, направленный на улучшение существующих данных, доступных

для клиницистов, с помощью передового математического анализа. Путем математического извлечения пространственного распределения интенсивности сигналов и взаимосвязи пикселей, радиомика количественно определяет текстурную информацию, используя методы математического анализа [7, с. 72457].

**Цель исследования:** анализ международных публикаций, посвященных молекулярной классификации гепатоцеллюлярного рака, а также применению текстурного анализа при магнитно-резонансной томографии для неинвазивной предикции молекулярной дифференцировки ГЦР.

**Материалы и методы.** Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2016–2021 гг. по ключевым словам: «mri» (МРТ), «radiomics» (радиомика), «texture analysis» (текстурный анализ), «radiogenomics» (радиогеномика), «HCC» (гепатоцеллюлярный рак), «proliferative» (пролиферативный), «nonproliferative» (непролиферативный), «molecular» (молекулярная). После исключения исследований, посвященных техническим аспектам и описанию отдельных клинических наблюдений, для анализа были отобраны 16 статей из 85 доступных.

**Результаты и их обсуждение.** В научных публикациях приводятся примеры успешного применения текстурного анализа для неинвазивного прогнозирования иммуноонкологических характеристик ГЦР, в частности S. J. Hectors и соавт. была показана корреляция текстурных характеристик с экспрессией генов иммунотерапевтических мишеней CTLA-4 и PD-1 [8, с. 3759]. Это ретроспективное исследование включало 48 пациентов с верифицированным ГЦР. Для текстурного анализа применялись T1-взвешенные и диффузионно-взвешенные изображения. Всего было извлечено 218 признаков, состоящих из 196 текстурных, 14 качественных и 8 количественных признаков. Размер опухоли  $\geq 5$  см был единственной нетекстурной характеристикой, которая показала значительную связь с рецидивом ГЦР.

Эти результаты предполагают, что текстурный анализ МРТ можно использовать для прогнозирования экспрессии мишеней иммунотерапии при ГЦР, что может помочь в стратификации пациентов с ГЦР для иммунотерапии.

В исследовании Нюо-Жин Канг и соавт. была показана корреляция между кольцевидным контрастированием опухоли в артериальную фазу при МРТ с гадоксетовой кислотой (гепатоспецифический контрастный препарат) и ГЦР пролиферативного класса [9, с. 572]. В этом ретроспективном когортном исследовании оценивались пациенты с хирургически удаленным и не подвергавшимся лечению единичным ГЦР ( $\leq 5$  см), перенесшие резекцию печени с января 2010 г. по февраль 2013 г. и имеющие результаты предоперационного МРТ-исследования с внутривенным контрастированием гадоксетовой кислотой. Всего было обследовано 158 пациентов (средний возраст  $57 \pm 11$  лет; 128 мужчин и 30 женщин). Опухолью пролиферативного класса оказались 42 из 158 ГЦР (26,6%). Класс пролиферации был связан с худшим прогнозом общей выживаемости и более высокой частотой внутрипеченочных отдаленных рецидивов. Кольцевидное контрастирование опухоли и высокий уровень  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке были независимыми предикторами пролиферативного ГЦР.

Также в литературе представлены данные о корреляции клинических и патологических данных у пациентов с ГЦР, вторичным по отношению к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), эти параметры были сопоставлены с иммуногистохимическими маркерами, характерными для пролиферативного класса ГЦР. По данным авторов, ГЦР, связанный с НАЖБП, был обнаружен у пациентов без цирроза печени в 42% случаев, уровень  $\alpha$ -фетопротеина был в пределах нормальных значений у 63%, а «стеатогепатитный ГЦР» был преобладающим гистологическим типом. Иммуноэкспрессия K19 и/или Ki-67 была обнаружена в 32% узлов ГЦР и была связана с внутриопухолевым воспалением, что позволяет предположить, что ГЦР, вторичный по отношению к НАЖБП, может быть преимущественно «воспалительным, непролифератив-

ным подтипом ГЦР», что является хорошим прогностическим маркером [10, с. 729].

Текстурный анализ позволяет оценить также сосудистую и лимфатическую микроваскулярную инвазию. Например, в исследовании Huan-HuanChong и соавт. изучалась оценка предоперационной микроваскулярной инвазии и прогнозирования безрецидивной выживаемости у пациентов с солитарным гепатоцеллюлярным раком  $\leq 5$  см [11, с. 4824]. В исследование было включено 356 пациентов с подтвержденным одиночным ГЦР  $\leq 5$  см, которым была выполнена предоперационная МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом. Для текстурного анализа были использованы диффузионно-взвешенные изображения, T1-ВИ в артериальную фазу, венозную и гепатобилиарную фазу в областях всей опухоли, перитуморальной области ( $\leq 10$  мм) и случайно выбранной зоны в неизменной ткани печени. Предоперационная номограмма на основе радиомики с использованием алгоритма машинного обучения «случайный лес» является потенциальным биомаркером прогноза микроваскулярной инвазии и безрецидивной выживаемости для одиночного ГЦР  $\leq 5$  см. По результатам авторов, показатели текстурного анализа были преобладающим независимым предиктором микроваскулярной инвазии, который был основным независимым фактором риска послеоперационного рецидива.

Представляет интерес обзорное обобщенное исследование Т. Wakabayashi и соавт., посвященное применению текстурного анализа при ГЦР [12, с. 546]. Среди 23 исследований, вошедших в обзор, только в 7 был использован текстурный анализ магнитно-резонансных томограмм, в двух исследованиях радиомика применялась при изучении данных позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В остальных 14 статьях текстурный анализ проводился с помощью компьютерной томографии (КТ). Восемь исследований касались взаимосвязи между молекулярными характеристиками и результатами визуализации, и их можно классифицировать как радиогеномные исследования. Для каждого исследования, включенного в обзор [12, с. 546], был рассчитан показатель качества радиомики (RQS), как было предложено Lambin и соавт. [13, с. 441]. Было обнаружено, что показатель качества радиомики RQS (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) составило  $8,35 \pm 5,38$  (из возможного максимального значения 36).

Хотя эти оценки довольно низкие и радиомика еще не достигла клинического применения при ГЦР, важно подчеркнуть тот факт, что эти ранние исследования открывают путь для радиомики с акцентом на ГЦР. Радиомика — все еще очень молодая область, но она остается очень многообещающей для разработки адекватного персонализированного лечения, для дополнения или замены биопсии опухоли в качестве неинвазивного подхода, а также для



разработки новых прогностических биомаркеров у больных с ГЦР.

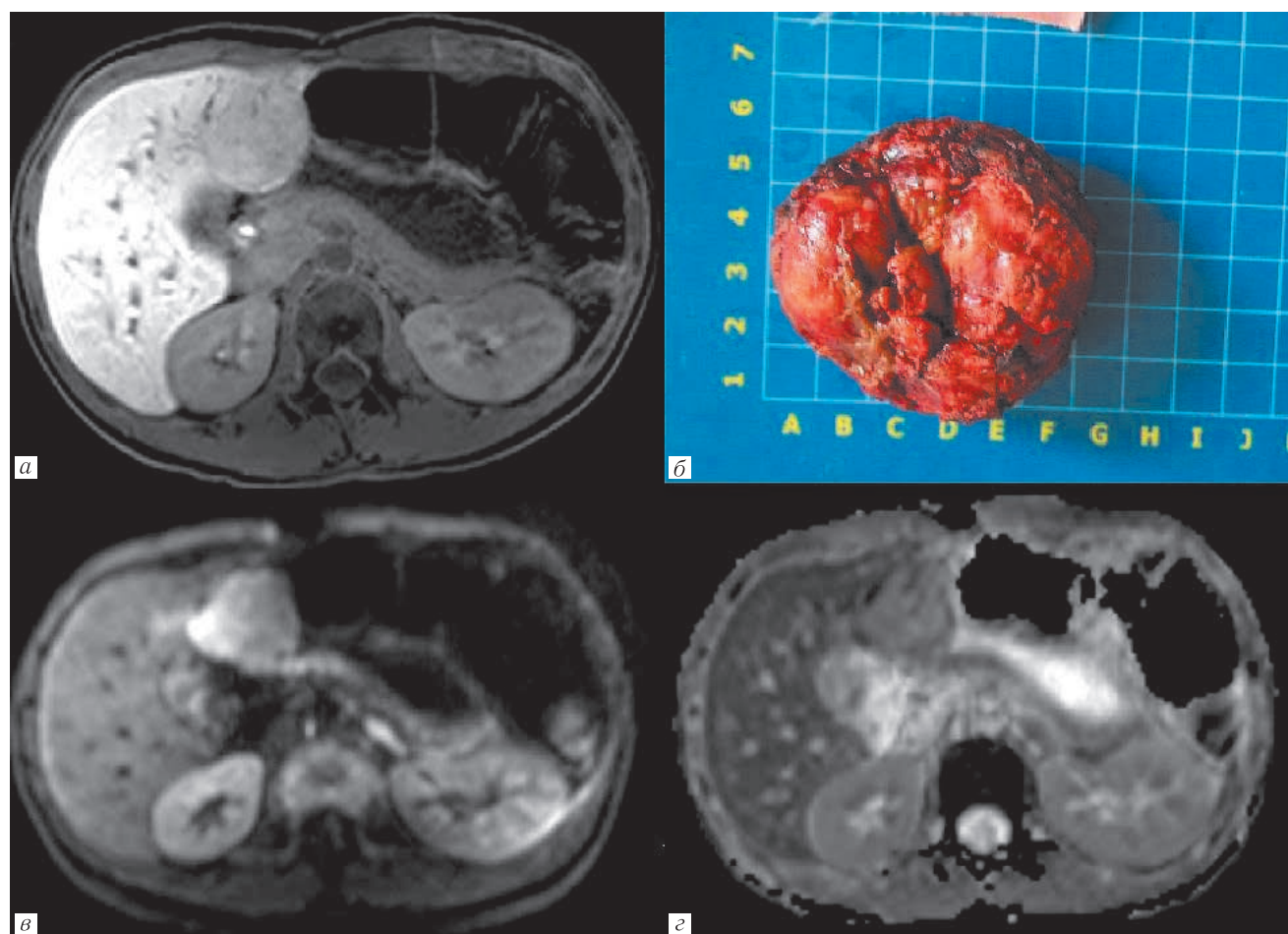
Все еще существует неудовлетворенная потребность в эффективной системной терапии пациентов с прогрессирующим ГЦР. Были изучены многочисленные генетические пути наряду с изучением лекарств, направленных на воздействие на эти пути, но до сих пор с минимальным успехом изучались препараты, нацеленные на пролиферацию клеток и ангиогенез [14, с. 243]. В настоящее время иммунотерапия проходит клинические испытания и демонстрирует эффективность.

Таким образом, накапливаются данные о том, что молекулярные типы ГЦР оказывают важное влияние на клинические исходы, и их применение в ходе предварительного обследования, вероятно, будет способствовать разработке более персонализированных терапевтических стратегий. Пациенты с высокоагрессивными подтипами (макротрабекулярный массивный ГЦР, ГЦР прогениторного типа) могут, например, воспользоваться преимуществами адъювантной терапии и/или предварительной

регистрации в очереди на трансплантацию печени после резекции или чрескожной абляции.

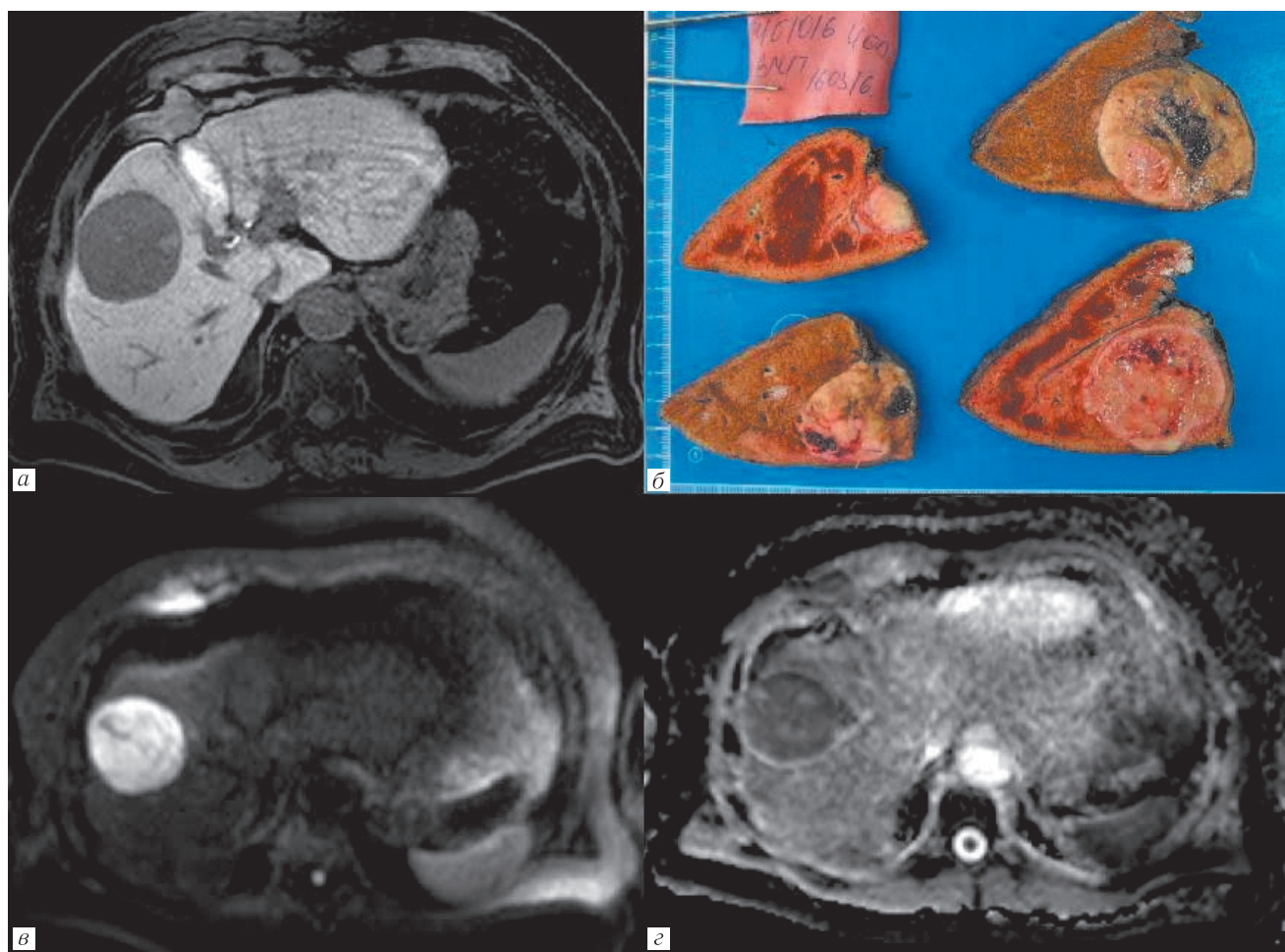
Основная проблема заключается в определении наиболее важных характеристик ГЦР для персонализированной медицины: мутации/изменения генов, транскриптомные подклассы или гистологические/фенотипические подтипы? Опыт работы с другими злокачественными новообразованиями показывает, что генетические изменения являются ключевым фактором, определяющим чувствительность опухолей к таргетной терапии. Например, мутации в генах *KRAS* и *NRAS* указывают на устойчивость к антителам anti-EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) при колоректальном раке, а агенты, направленные на опухоли, которые содержат мутации EGFR или перестройки ALK, показали впечатляющую эффективность у пациентов с аденокарциномой легких [15, с. 2385].

За последние два десятилетия значительно улучшилось наше понимание гистологического и молекулярного строения ГЦР. Основные генетические изменения и подклассы опухолей в настоящее время хоро-



**Рис. 2.** Высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. При магнитно-резонансной томографии с применением гепатоспецифического контрастного вещества в S8 печени определяется очаг ГЦР, в гепатоспецифическую фазу (а) образование не накапливает контрастное вещество, а при сравнении ДВИ (в) и ИКД-карт (г) ограничивает диффузию; б — макропрепарат опухоли

**Fig. 2.** High-grade hepatocellular cancer. Magnetic resonance imaging with hepatospecific contrast agent. In the S8 liver detects a HCC focus, in the hepatospecific phase (a) the mass does not accumulate contrast agent, it limits diffusion when comparing DWI (в) and ADC (г); б — gross examination of the tumor



**Рис. 3.** Низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак. При магнитно-резонансной томографии с применением гепатоспецифического контрастного вещества в S5–6 печени определяется очаг ГЦР, в гепатоспецифическую фазу (а) образование не накапливает контрастное вещество, а при сравнении ДВИ (в) и ИКД-карт (г) ограничивает диффузию; б — макропрепарат опухоли. При сравнении с рис. 2 (а) определяется более низкий сигнал от опухоли в гепатоспецифическую фазу, что может быть связано с мутацией большого количества белков-транспортеров печени

**Fig. 3.** Low-grade hepatocellular cancer. Magnetic resonance imaging with hepatospecific contrast agent. In the S5–6 liver detects a HCC focus, in the hepatospecific phase (a) the mass does not accumulate contrast agent, it limits diffusion when comparing DWI (в) and ADC (г); б — gross examination of the tumor. When compared with Fig. 2 (a), a lower signal from the tumor in the hepatospecific phase is determined, which may be associated with the mutation of a larger number of liver transporter proteins

шо изучены, мы уже начинаем понимать, как они связаны с фенотипом и гистологическими особенностями ГЦР. К сожалению, эти растущие знания пока не привели к открытию биомаркеров и улучшению клинической помощи, как это произошло с другими злокачественными новообразованиями, например раком легкого или колоректальным раком. Следует способствовать проведению интегративных патологических и молекулярных исследований с целью составления согласованной морфологической и молекулярной классификации ГЦР, которая могла бы использоваться в текущих терапевтических исследованиях. Текстурированный анализ магнитно-резонансных изображений показал первые удачные результаты в оценке экспрессии генов иммунотерапевтических мишеней, он представляет уникальную возможность для достижения этой цели в ближайшем будущем.

В лучевой диагностике также существуют критерии оценки целлюлярности опухоли-это оценка диф-

фузионно-взвешенных изображений. В тканях с повышенной клеточностью, например, в опухолевых образованиях, диффузия молекул воды будет ограничена. И, напротив, в тканях с меньшей клеточностью или в тканях, где нарушена целостность клеточных мембран (например, в зоне некроза), диффузия молекул воды будет иметь более свободный характер [16, с. 1001]. Поскольку низкодифференцированные опухоли имеют высокую целлюлярность, то можно предположить, что оценить молекулярный класс опухоли (пролиферативный или непролиферативный) можно при оценке диффузионно-взвешенных изображений. Вместе с тем литературный поиск не показал данных на эту тему. Можно предположить, что исследования на эту тему могут оказаться эффективными. В том числе мы знаем, что с падением дифференцировки ГЦР происходит мутация большого количества белков-транспортеров, поэтому, оценивая сигнал опухоли в гепатоспеци-



ческую фазу сканирования, может быть получена корреляция между молекулярным классом опухоли и интенсивностью ее сигнала в гепатоспецифическую фазу [17, с. 824]. Это предположение так же подтверждается нашими данными. При сравнении высокодифференцированного ГЦР (рис. 2, а) и низкодифференцированного ГЦР (рис. 3, а) интенсивность сигнала опухоли выше в первом случае.

**Заключение.** На момент написания обзора не опубликовано данных о комплексном применении магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа ГЦР в неинвазивной оценке молекулярной классификации ГЦР, поэтому встает вопрос о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы. При этом обнадеживающие результаты

текстурного анализа ГЦР позволяют надеяться, что в скором времени текстурный анализ станет важным диагностическим средством радиологии. Также многообещающие результаты могут быть достигнуты при оценке диффузионно-взвешенных изображений и интенсивности сигнала опухоли в гепатоспецифическую фазу магнитно-резонансной томографии, что может коррелировать со степенью молекулярной дифференцировки опухоли. Разработка визуальных симптомокомплексов медицинских изображений ГЦР, характерных для разных молекулярных подтипов рака, будет способствовать уточненной диагностике разных проявлений рака, выбору адекватной лечебной тактики, способствующей увеличению продолжительности жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Calderaro J., Ziol M., Paradis V., Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer // *J. Hepatol.* 2019. Sep. Vol. 71, No. 3. P. 616–630. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.001. Epub 2019 Jun. 10. PMID: 31195064.
- Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2020. Т. 10. С. 449. [Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO*, 2020, Vol. 10, p. 449 (In Russ.).]
- Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* 2012. Mar. 31. Vol. 379, No. 9822. P. 1245–55. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22353262.
- Gong X.Q., Tao Y.Y., Wu Y.K., Liu N., Yu X., Wang R., Zheng J., Liu N., Huang X.H., Li J.D., Yang G., Wei X.Q., Yang L., Zhang X.M. Progress of MRI Radiomics in Hepatocellular Carcinoma // *Front Oncol.* 2021. Sep. 20. Vol. 11. P. 698373. doi: 10.3389/fonc.2021.698373. PMID: 34616673. PMCID: PMC8488263.
- Clark T., Maximin S., Meier J., Pokharel S., Bhargava P. Hepatocellular carcinoma: review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2015. Vol. 44. P. 479–486.
- Zhang Q., Lou Y., Yang J., Wang J., Feng J., Zhao Y., Wang L., Huang X., Fu Q., Ye M., Zhang X., Chen Y., Ma C., Ge H., Wang J., Wu J., Wei T., Chen Q., Wu J., Yu C., Xiao Y., Feng X., Guo G., Liang T., Bai X. Integrated multiomic analysis reveals comprehensive tumour heterogeneity and novel immunophenotypic classification in hepatocellular carcinomas // *Gut.* 2019. Nov. 68, No. 11. P. 2019–2031. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318912. Epub 2019 Jun. 21. PMID: 31227589. Vol. PMCID: PMC6839802.
- Zhang B., Ouyang F., Gu D., Dong Y., Zhang L., Mo X., Huang W., Zhang S. Advanced nasopharyngeal carcinoma: pre-treatment prediction of progression based on multi-parametric MRI radiomics // *Oncotarget.* 2017. Aug. 2. Vol. 8, No. 42. P. 72457–72465. doi: 10.18632/oncotarget.19799. PMID: 29069802. PMCID: PMC5641145.
- Hectors S.J., Lewis S., Besa C., King M.J., Said D., Putra J., Ward S., Higashi T., Thung S., Yao S., Laface I., Schwartz M., Gnjatic S., Merad M., Hoshida Y., Taouli B. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma // *Eur. Radiol.* 2020. Jul. Vol. 30, No. 7. P. 3759–3769. doi: 10.1007/s00330-020-06675-2. Epub 2020. Feb. 21. PMID: 32086577. PMCID: PMC7869026.
- Kang H.J., Kim H., Lee D.H., Hur B.Y., Hwang Y.J., Suh K.S., Han J.K. Gadolinium-enhanced MRI Features of Proliferative Hepatocellular Carcinoma Are Prognostic after Surgery // *Radiology.* 2021. Sep. Vol. 300, No. 3. P. 572–582. doi: 10.1148/radiol.2021204352. Epub 2021. Jul. 6. PMID: 34227881.
- De Campos P.B., Oliveira C.P., Stefano J.T., Martins-Filho S.N., Chagas A.L., Herman P., D'Albuquerque L.C., Alvares-da-Silva M.R., Longatto-Filho A., Carrilho F.J., Alves V.A.F. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — pathological evidence for a predominance of steatohepatitic inflammatory non-proliferative subtype // *Histol. Histopathol.* 2020. Jul. 35, No. 7. P. 729–740. doi: 10.14670/HH-18-194. Epub 2019. Dec. 20. PMID: 31858523.
- Chong H.H., Yang L., Sheng R.F., Yu Y.L., Wu D.J., Rao S.X., Yang C., Zeng M.S. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadolinium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤5 cm // *Eur. Radiol.* 2021. Jul. Vol. 31, No. 7. P. 4824–4838. doi: 10.1007/s00330-020-07601-2. Epub 2021. Jan. 14. PMID: 33447861. PMCID: PMC8213553.
- Wakabayashi T., Ouhmich F., Gonzalez-Cabrera C., Felli E., Saviano A., Agnus V., Savadjev P., Baumert T.F., Pessaux P., Marescaux J., Gallix B. Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review // *Hepatol. Int.* 2019. Sep. Vol. 13, No. 5. P. 546–559. doi: 10.1007/s12072-019-09973-0. Epub 2019. Aug. 31. PMID: 31473947.
- Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenau R., Carvalho S., van Stiphout R.G., Granton P., Zegers C.M., Gillies R., Boellard R., Dekker A., Aerts H.J. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis // *Eur. J. Cancer.* 2012. Mar. 48, No. 4. P. 441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036. Epub 2012. Jan. 16. PMID: 22257792. PMCID: PMC4533986.
- Desai J.R., Ochoa S., Prins P.A., He A.R. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update // *J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Apr. Vol. 8, No. 2. P. 243–255. doi: 10.21037/jgo.2017.02.01. PMID: 28480064. PMCID: PMC5401854.
- Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crino L., Ahn M.J. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 2385–2394.
- Koh D.M., Scurr E., Collins D., Kanber B., Norman A., Leach M.O., Husband J.E. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients // *A.J.R. Am. J. Roentgenol.* 2007. Apr. Vol. 188, No. 4. P. 1001–1008. doi: 10.2214/AJR.06.0601. PMID: 17377036.
- Tsuboyama T., Onishi H., Kim T., Akita H., Hori M., Tatsumi M., Nakamoto A., Nagano H., Matsuura N., Wakasa K., Tomoda K. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadolinium-enhanced MR imaging — correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation // *Radiology.* 2010. Jun. Vol. 255, No. 3. P. 824–833. doi: 10.1148/radiol.10091557. PMID: 20501720.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 18.12.2021 г.

### Вклад авторов:

Вклад в концепцию и дизайн исследования — Д.В.Калинин, Г.Г.Кармазановский. Вклад в сбор и обработку данных — В.И.Сташків. Вклад в написание текста — В.И.Сташків. Вклад в редактирование и утверждение окончательного варианта текста — Г.Г.Кармазановский.

### Сведения об авторах:

Сташків Владислава Ивановна — аспирант по специальности «Лучевая диагностика» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 27; e-mail: vladastashkiw@gmail.com; ORCID 0000-0002-7349-1192;

*Калинин Дмитрий Валерьевич* — кандидат медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 27; e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com; ORCID 0000–0001–6247–9481;

*Кармазановский Григорий Григорьевич* — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 27; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: karmazanovsky@yandex.ru; ORCID 0000–0002–9357–0998.



#### Авторы:

Н. А. Беляков, Т. Н. Трофимова, Е. Н. Кулагина, Д. В. Митюрин,  
А. К. Тучапский, В. В. Фирсов, Ю. Б. Шелаев, Е. П. Шелаева

В издании собраны и изложены в исторической последовательности материалы, относящиеся к эпидемиям и пандемиям наиболее опасных для человечества заболеваний. Показано, какое влияние оказывали они на общий ход истории и различные стороны человеческого бытия, на развитие науки, прежде всего медицины, техники, производства, как отразились в искусстве и литературе. Представлена целая галерея ученых, внесших весомый вклад в борьбу со смертоносными инфекциями. В книгу вошло около 430 иллюстраций. Издание рассчитано на медицинских работников и широкий круг читателей.

**ПРИБРЕСТИ КНИГУ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ  
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА  
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55**