

РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ АДАПТАЦИИ РАДИОГЕНОМНОГО ПОДХОДА К ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В РАМКАХ ИНИЦИАЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Н.Е. Маслов^{1,2}, Г.Е. Труфанов¹, В.М. Моисеенко², Д.А. Валенкова³,
А.Ю. Ефимцев¹, Н.А. Плахотина^{1,4}, А.С. Сидорина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия

²Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Ленинградская ул., д. 68А, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»,
ул. Профессора Попова, д. 5Ф, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

⁴Медицинский институт биологических систем имени Сергея Березина,
ул. 6-я Советская, д. 24-26, г. Санкт-Петербург, 191144, Россия

Резюме. Актуальность. Радиомика – стремительно развивающееся направление в сфере онкологической визуализации, благодаря которому становится возможным поиск признаков, прогностически эффективных в отношении конкретных генетических событий, обуславливающих различные характеристики течения заболевания. Согласно данным многочисленных исследований, наличие IDH-мутации при глиальных опухолях ассоциировано с большей общей выживаемостью. Биопсия, являющаяся «золотым стандартом» дифференциальной диагностики опухолей головного мозга, зачастую затруднительна в связи со сложностью оперативного доступа, периодической невозможностью повторной процедуры, серьезными осложнениями и летальностью. *Цель:* поиск визуализационных признаков, предоставляющих прогностические данные о наличии мутаций и уровнях экспрессии молекулярно-генетических маркеров глиом, получаемых с использованием традиционных импульсных МР-последовательностей и характеризующихся отсутствием ограничений по применимости в зависимости от видимых морфологических особенностей новообразований. *Материал и методы:* ретроспективный анализ первичных данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 49 пациентов, соответствующих критериям включения в исследование, с глиальными опухолями и впоследствии идентифицированным статусом целевой иммуногистохимической переменной за 2021–2023 гг. из архива ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (n = 31) и ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» (n = 18); препроцессинг исходных МР-изображений по методике сопоставления гистограмм; определение и посрезовая полуавтоматизированная сегментация зон интереса с последующей экстракцией присущих им радиомических характеристик; поиск радиомических признаков, обладающих прогностической способностью в отношении целевой переменной, с использованием инструментов предиктивного статистического анализа. *Результаты.* Выявлена высокая эффективность радиомического признака Dependence Entropy в качестве предиктора IDH-мутаций (площадь под ROC-кривой – 0,766 [0,627–0,880]). *Выводы.* Обоснованно определены: целевая иммуногистохимическая характеристика для разработки предиктивной модели (IDH-статус), рабочая импульсная последовательность (T2-Tirm), инструмент препроцессинга исходных данных визуализации (методика сопоставления гистограмм), зоны интереса (участки гиперинтенсивности на T2-Tirm, ассоциирующиеся с опухолевым поражением, с захватом связанных кистозных и/или некротических компонентов). В результате выявлена статистически достоверная взаимосвязь между радиомической характеристикой Dependence Entropy и IDH-статусом глиальных опухолей. В ходе дальнейшей работы планируется увеличение базы данных, повышение точности имеющейся статистической модели, поиск релевантных радиомических характеристик, экстрагируемых с использованием иных традиционных импульсных последовательностей, создание комплексной предиктивной радиогеномной модели, разработка автоматизированного программного обеспечения.

Ключевые слова: глиальные опухоли, магнитно-резонансная томография, нейровизуализация, нейроонкология, радиогеномика, радиомика, Dependence Entropy, IDH-мутация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Маслов Н.Е., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М., Валенкова Д.А., Ефимцев А.Ю., Плахотина Н.А., Сидорина А.С. Разработка принципов адаптации радиогеномного подхода к визуализации глиальных опухолей в рамках инициальных диагностических мероприятий. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(1):168–176. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.MIM.3>

RADIOGENOMIC APPROACH TO GLIAL TUMORS IMAGING UNDER CONDITIONS OF INITIAL DIAGNOSTIC MEASURES: ADAPTATION PRINCIPLES DEVELOPMENT

Nikita E. Maslov^{1,2}, Gennadiy E. Trufanov¹, Vladimir M. Moiseenko², Dar'ya A. Valenkova³, Aleksandr Yu. Efimtsev¹, Nadezhda A. Plakhotina^{1,4}, Anastasiya S. Sidorina¹

¹Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia

²Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological), 68A, Leningradskaya str., village Pesochnyi, St. Petersburg, Russia

³Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», 5F, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

⁴Medical Institute named after Berezin Sergey, 24-26, 6th Sovetskaya str., St. Petersburg, 191144, Russia

Abstract. *Introduction.* Radiomics is a rapidly developing field in oncology visualization aimed at searching for prognostically effective imaging features associated with specific genetic events that determine various characteristics of the disease course. According to numerous studies, the presence of IDH mutations in glial tumors determines a longer overall survival. Despite the fact that biopsy is considered to be the «gold standard» for brain tumors differential diagnosis, it is though quite difficult to perform due to the complexity of surgical access, common cases of the repeat procedure impossibility, serious complications and mortality. *Aim:* a search for imaging features providing prognostic data on the presence of certain mutations and gene expression in gliomas, obtained using traditional pulse sequences and characterized by the absence of restrictions on applicability depending on the tumors visible morphological features. *Material and methods:* retrospective analysis of 49 eligible patients' primary brain MRI data between 2021 and 2023 from Almazov National Medical Research Centre (n = 31) and Napalkov Oncological Centre (n = 18) with glial tumors and subsequently identified status of the target variable; preprocessing of MR images using the histogram matching; regions of interest determination and semi-automated slice-by-slice segmentation with subsequent extraction of radiomics features; search for predictive radiomics features regarding the status of target variable using statistical analysis tools. *Results.* Dependence Entropy was found to be highly effective as a predictor of IDH mutations (area under the ROC-curve - 0.766 [0.627-0.880]). *Conclusions.* We determined a target variable for the development of a predictive model (IDH status), a pulse sequence (T2-Tirm), a tool for initial imaging data preprocessing (histogram matching), regions of interest (tumor-associated T2-Tirm-hyperintensity including cystic and/or necrotic lesions). As a result, a statistically significant relationship between the Dependence Entropy feature and IDH status of glial tumors was found. In the course of further work it is planned to increase the size of a database, improve the accuracy of the existing statistical model, search for relevant radiomic features extracted using other traditional pulse sequences, create a comprehensive predictive radiogenomics model and develop a software.

Keywords: glial tumors, magnetic resonance imaging, neuroimaging, neurooncology, radiogenomics, radiomics, Dependence Entropy, IDH mutation.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Maslov N.E., Trufanov G.E., Moiseenko V.M., Valenkova D.A., Efimtsev A.Yu., Plakhotina N.A., Sidorina A.S. Radiogenomic approach to glial tumors imaging under conditions of initial diagnostic measures: adaptation principles development. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(1):168-176. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.MIM.3>

Введение

Радиомика представляет собой количественный подход к интерпретации медицинских изображений, связанный с извлечением из них определённых данных, так называемых «радиомических характеристик», недоступных «невооружённому» глазу, и дальнейшим их преобразованием в цифровые показатели, как правило, с целью последующего радиогеномного анализа, включающего выявление тех из них, которые обладают статистически достоверной взаимосвязью с экспрессируемыми иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими показателями при изучаемой патологии. Таким образом, наиболее стремительно данное направление развивается в сфере онкологической визуализации.

С использованием инструментов радиомики возможен поиск прогностически эффективных визуализационных признаков, отражающих изменения на пиксельном и воксельном уровнях и ассоциирующихся с конкретными генетическими и эпигенетическими событиями, обуславливающими различные клинические характеристики течения заболевания (степени злокачественности новообразований, исхо-

ды, выживаемость и т.д.), благодаря чему в частности становится возможной потенциальная оптимизация сортировки онкологических пациентов по принципу приоритетности проведения хирургического вмешательства, уровню сложности комбинированной терапии, т.н. «виртуальная биопсия».

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики опухолей головного мозга на сегодняшний день является биопсия с последующими иммуногистохимическим и, в ряде случаев, молекулярно-генетическим исследованиями. Однако, возникающие зачастую затруднения обусловлены сложностью оперативного доступа, периодической невозможностью проведения повторной процедуры, а также серьёзными хирургическими и неврологическими осложнениями (по данным долгосрочного исследования Di Bonaventura R. и соавт. (2021), 2,1% и 3,2% соответственно) и летальностью [1].

В то же время в лучевой диагностике методом выбора для характеристики патологического образования головного мозга остаётся магнитно-резонансная томография, обеспечивающая наивысшую степень дифференциации тканей с помощью различных им-

пульсных последовательностей [2]. При этом текущие радиомические исследования отражают обширные возможности выявления взаимосвязей между визуализационными паттернами («простыми»: размер, форма, локализация и т.д., и «сложными» – радиомическими: текстура, интенсивность и т.д.) и иммуногистохимическими/молекулярно-генетическими особенностями глиом с использованием всевозможных методов и методик лучевой диагностики – например, одним из наиболее результативных направлений радиогеномики глиальных опухолей является прогнозирование их типов, классов и степеней злокачественности *in vivo* с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, в частности в сочетании с данными диффузионно-тензорной визуализации [3].

Цель исследования

Таким образом, целью данного исследования является поиск не менее актуальных, на наш взгляд, МР-паттернов, характеризующихся отсутствием ограничений по применимости в зависимости от видимых морфологических особенностей новообразования и предоставляющих прогностические данные о наличии мутаций и уровнях экспрессии иммуногистохимических/молекулярно-генетических маркеров глиом (а стало быть об исходах заболевания и степенях злокачественности опухолей), получаемых с использованием именно традиционных импульсных последовательностей, что, в свою очередь, минимизирует проблему доступности определённых методик, формируя новые возможности оптимизации специализированной медицинской помощи.

Задачи:

- определение целевой иммуногистохимической/молекулярно-генетической переменной для потенциальной разработки предиктивной модели;
- выбор импульсных последовательностей для последующего радиомического анализа;
- создание базы данных первичных МР-изображений головного мозга пациентов с глиальными опухолями и известным статусом целевой переменной;
- препроцессинг исходных данных визуализации с целью их унификации при условии включения в последующий радиомический анализ изображений, полученных с использованием различных МР-томографов;
- определение зон интереса в структуре диагностических изображений и их сегментация;
- извлечение радиомических характеристик, присущих зонам интереса;
- поиск статистически достоверных взаимосвязей между радиомическими характеристиками и целевой переменной.

Материал и методы

Был проведён ретроспективный анализ первичных данных МРТ головного мозга 49 пациентов с глиальными опухолями и впоследствии идентифицированным статусом целевой иммуногистохимической/молекулярно-генетической переменной за 2021–2023 гг. из архива ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ ($n = 31$) и ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» ($n = 18$).

Критерии включения в исследование:

- гистологически верифицированное первичное объёмное образование глиального ряда;
- идентифицированный статус целевой переменной;
- супратенториальная локализация процесса;
- наличие данных следующих импульсных последовательностей в структуре протокола исследования: T2, T2-Tirm (T2-FLAIR), T1-CE, DWI, ADC.

Критерии исключения:

- предшествующие оперативные вмешательства, химио- и радиолечение;
- аномалии развития головного мозга;
- артефакты.

МР-исследования проводились на томографах с силой индукции магнитного поля 1,5 и 3 Тл, с применением специальной МР-катушки для головы «Head Coil», в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях. Традиционный протокол исследования включал следующие импульсные последовательности: T2, T2-Tirm (T2-FLAIR), T1, T1-CE, SWI, DWI, ADC.

Препроцессинг изображений осуществлялся автоматически с использованием программного пакета с открытым кодом по методике сопоставления гистограмм, заключающейся в нормализации значений по шкале серого цвета исходных изображений на основе данных показателей для избранных эталонных изображений (МРТ головного мозга в норме) в пределах одной импульсной последовательности путём автоматизированного преобразования исходных данных визуализации таким образом, чтобы их гистограммы соответствовали таковой для эталонных изображений (фоновые пиксели были исключены как из исходных, так и из эталонной гистограмм) (рис. 1).

Также с помощью вышеупомянутого программного обеспечения посрезово осуществлялось выделение зон интереса по методике полуавтоматизированной сегментации (рис. 2) с последующей экстракцией присущих им радиомических характеристик – по 874 для каждой зоны интереса. Помимо этого, использовалось расширение, инкапсулирующее библиотеку Pyradiomics, где, в сочетании с методами выбора и классификации признаков, полученные данные были изучены с точки зрения их производительности и стабильности для прогнозирования. Функции соответствуют определениям

таковых, описанным Инициативой по стандартизации биомаркеров изображений (The Image Biomarker Standardization Initiative – IBSI).

Поиск релевантных радиомических признаков, характеризующихся наличием статистически достоверной связи с целевой переменной, выполнялся с применением инструментов предиктивного статистического анализа, логистической регрессии. В

качестве регрессионной модели использовался алгоритм Least Absolute Shrinkage and Selection Operation (LASSO). Штрафной коэффициент (лямбда) был выбран таким образом, чтобы быть максимально экономным и обеспечить ошибку оценки ниже одного стандартного отклонения от минимальной ошибки, полученной при 10-кратной перекрёстной проверке.

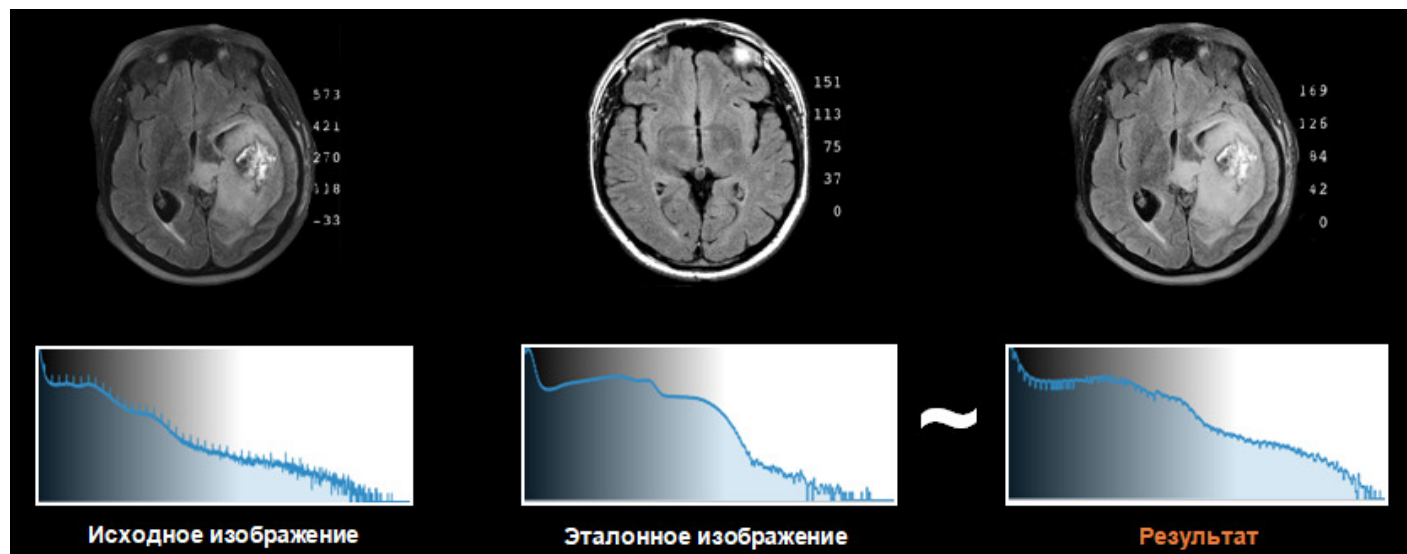


Рисунок 1. Пример применения методики сопоставления гистограмм. Слева направо: гистограмма и исходные МР-изображения головного мозга, взвешенные по T2-Tirm, аксиальный срез, – образование в левой гемисфере; гистограмма и эталонные МР-изображения головного мозга в норме, взвешенные по T2-Tirm, аксиальный срез; результирующие гистограмма и МР-изображения головного мозга для данного пациента, взвешенные по T2-Tirm, аксиальный срез, – после применения методики сопоставления гистограмм

Figure 1. Example of application of histogram matching technique. Left to the right: histogram and original MR images of the brain, weighted by T2-Tirm, axial section, formation in the left hemisphere; histogram and reference MR images of the brain are normal, T2-Tirm weighted, axial slice; resulting histogram and MR-T2-Tirm-weighted brain images for a given patient, axial slice, – after applying the histogram matching technique

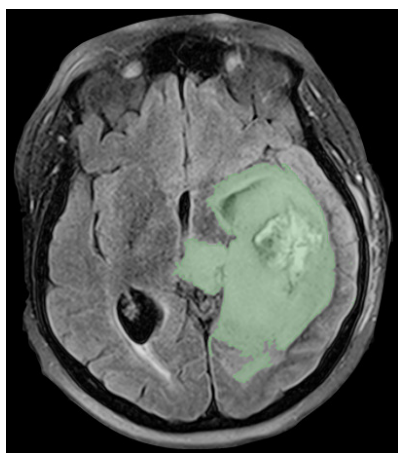


Рисунок 2. Пример выполнения посрезовой полуавтоматизированной сегментации зоны гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-Tirm, ассоциирующей с опухолевым поражением. МР-изображение головного мозга, взвешенное по T2-Tirm, аксиальный срез, после применения методики сопоставления гистограмм – образование в левой гемисфере

Figure 2. An example of performing a slice-by-slice semi-automated segmentation of the zone of hyperintense MR signal on T2-Tirm, associated with tumor lesions. MR image of the head brain, T2-Tirm weighted, axial section, after application of the technique histogram comparisons – formation in the left hemisphere

Результаты

В соответствии с обновлённой классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей центральной нервной системы (ЦНС) (2021), определение IDH-статуса (Isocitrate dehydrogenase) является стартовым дифференциально-диагностическим этапом идентификации степеней злокачественности образований головного мозга. По данным многочисленных исследований, наличие IDH-мутации при глиальных опухолях ассоциировано с большей общей выживаемостью (например, согласно исследованию Han S. и соавт. (2020), значения медианы выживаемости при глиобластоме IDH-дикого и мутантного типов (по классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2016 г.) равны 15 и 31 месяцу соответственно) [4].

Таким образом, в качестве целевой иммуногистохимической переменной для разработки предиктивной модели на основе данных визуализации был определён IDH-статус глиальных опухолей.

Patel S.H и соавт. (2021) разработали простой в использовании МР-паттерн, позволяющий прогно-

зировать IDH-статус глиальных опухолей, – «подавление сигнала от жидкости в контраст-негативной части опухоли» (Fluid attenuation in non-contrast enhancing tumor – далее «FAINCET») [6]. Данный визуализационный маркер применяется по отношению к контраст-негативному компоненту образования и статистически достоверно соотносится с IDH-мутацией при условии наличия зоны гипоинтенсивного МР-сигнала на T2-FLAIR в структуре контраст-негативного участка, характеризующейся гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ. За основу был взят широко известный феномен «T2/FLAIR mismatch», зарекомендовавший себя в качестве высокоспецифичного предиктора IDH-мутантных астроцитом. Зоны некроза, гиперклеточности или гиперваскуляризации, зачастую наличествующие в структуре глиом, демонстрируют визуализационные характеристики, несопоставимые с применением «T2-FLAIR mismatch»: Foltyn M. и соавт. в 2020 г. обнаружили, что данный МР-паттерн не соблюдался ни в одном из 295 случаев глиобластомы, 5 из которых были IDH-мутантными (по классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2016 г.) [5]. Несмотря на то, что феномен подавления сигнала от жидкости в контраст-негативной части опухоли аналогичным образом связан с наличием зоны несоответствия гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и гипоинтенсивного – на T2-FLAIR, для его применения отсутствует необходимость соблюдения данного принципа большей частью опухоли, и кроме того, как было сказано выше, данный паттерн явно применим к участкам, не накапливающим контрастный препарат (рис. 3).

Таким образом, вышеописанный признак визуализации имеет большой потенциал применения по отношению к морфологически неоднородным опухолям, таким как глиобластома [6].

С использованием сформированной базы данных нами был осуществлён предиктивный статистический анализ, в результате которого была подтверждена высокая прогностическая способность вышеописанного МР-паттерна по отношению к наличию IDH-мутаций (табл. 1-3).

Однако, в связи с невозможностью использования FAINCET по отношению к глиальным опухолям без видимого контраст-негативного компонента в структуре, очевидна необходимость разработки предиктивного МР-паттерна, характеризующегося отсутствием ограничений по применимости в зависимости от морфологических особенностей новообразования.

В соответствии с озвученным выше принципом нивелирования проблемы доступности «сложных» диагностических методик, визуализационные данные для радиомического анализа на текущем этапе исследования были получены с использованием импульсной последовательности T2-Tirm (T2-FLAIR) как неотъемлемой составляющей традиционного протокола МР-исследования головного мозга.

В связи с включением в анализ изображений, полученных с помощью различных МР-томографов, была осуществлена их автоматическая нормализация с использованием избранных эталонных изображений по методике сопоставления гистограмм, описанной выше.

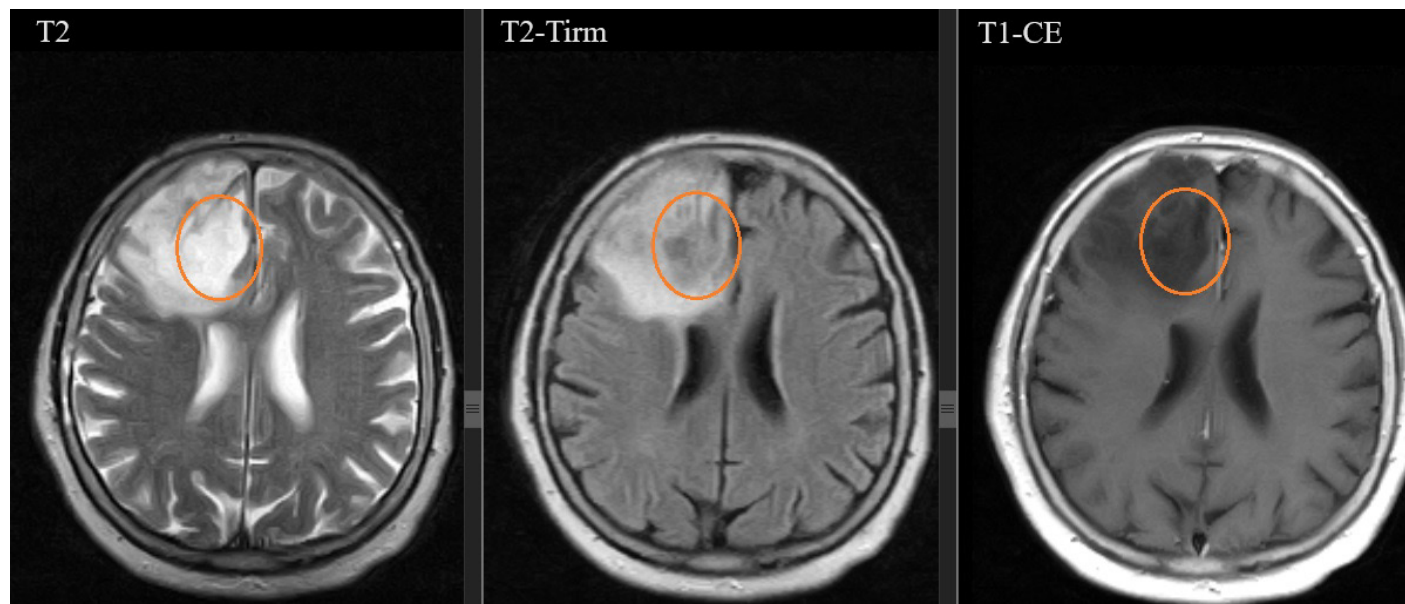


Рисунок 3. Феномен подавления МР-сигнала от жидкости в контраст-негативной части опухоли – диффузная глиома взрослого типа Grade 3 правой лобной доли головного мозга, IDH-mut

Figure 3. The phenomenon of suppression of the MR signal from liquid in contrast negative part of the tumor – diffuse glioma of the adult type, Grade 3, right frontal lobe of the brain, IDH-mut

Таблица 1. Одновариантный предиктивный анализ (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – IDH-мутантные опухоли)
Table 1. Single-variant predictive analysis (IDH 0 - wild-type IDH formations, IDH 1 - IDH-mutant tumors)

	Наличие FAINCET	IDH 0 (n = 27)	IDH 1 (n = 22)	n	p	Тест
FAINCET, n	нет	23 (85%)	8 (36%)	31	<0,001	Chi2
	да	4 (15%)	14 (64%)	18	-	-

Таблица 2. Модель логистической регрессии
Table 2. Logistic regression model

		Отношение шансов	p	Коэффициенты
Intercept		0,348 [0,146; 0,746]	0,01	-1,05
FAINCET	1 vs 0	10,1 [2,75; 44,6]	<0,001	2,29

Таблица 3. Показатели чувствительности и специфичности в соответствии с порогоми вероятности
Table 3. Sensitivity and specificity indicators according to probability thresholds

Порог вероятности	Чувствительность	Специфичность
0,0	100% [85-100%]	0% [0-13%]
0,2	100% [85-100%]	0% [0-13%]
0,4	64% [41-83%]	85% [66-96%]
0,6	64% [41-83%]	85% [66-96%]
0,8	0% [0-15%]	100% [87-100%]
1,0	0% [0-15%]	100% [87-100%]

С момента начала развития радиогеномного подхода к интерпретации данных МРТ при глиальных опухолях сформировались различные принципы определения зон интереса для последующего радиомического анализа, включающие сегментацию зоны перитуморальной гиперинтенсивности на T2-FLAIR, всей зоны гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ, контраст-позитивной части опухоли на T1-CE и т.д. [7-9].

На данном этапе исследования нами была избрана тактика выделения всей зоны гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-Tirm, ассоциирующей с опухолевым поражением, с захватом связанных кистозных и/или некротических компонентов, так как такой подход лимитирует потенциальные разночтения в процессе идентификации тех или иных структурных компонентов образования, возникающие несмотря на полуавтоматизированный характер сегментации, а также существенно ускоряет процесс определения зон интереса.

После осуществления посрезовой полуавтоматизированной сегментации утверждённых зон интереса (IDH-мутантные образования: n = 22; опухоли IDH-дикого типа: n = 27) для каждой из них были извлечены по 874 радиомические характеристики. В результате радиомического анализа было обнаружено, что параметр Dependence Entropy (DE) связан с IDH-статусом со значением $p < 0,01$. Прогнозный анализ основывался на логистической регрессии для получения вероятности принадлежности каждого образования к группе IDH-мутантных; в связи со сравнительно небольшим объёмом выборки был проведён непараметрический тест Мэнна – Уитни (табл. 4, 5, рис. 4).

На основе проведённого анализа распределения данных можно сделать вывод, что две выборки различимы. С целью проверки производительности модели была рассчитана ROC-кривая на основе бутстреп-пересчёта (100 итераций) с использованием тех же процедур выбора переменных и расчёта коэффициентов логистической регрессии (табл. 6, рис. 5).

Таблица 4. Одновариантный предиктивный анализ (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – IDH-мутантные опухоли)
Table 4. Single-variant predictive analysis (IDH 0 - wild-type IDH formations, IDH 1 - IDH-mutant tumors)

	IDH 0 (n = 27)	IDH 1 (n = 22)	n	p	Тест
Dependence Entropy, median [Q25-75]	4,68 [4,62; 4,73]	4,62 [4,55; 4,64]	49	<0,01	Mann-Whitney

Таблица 5. Модель логистической регрессии
Table 5. Logistic regression model

	Отношение шансов	p	Коэффициенты
Intercept	+Inf [+Inf; +Inf]	<0,01	81,5
Dependence Entropy	0 [0; 0,000583]	<0,01	-17,6

Таблица 6. Показатели чувствительности и специфичности в соответствии с порогоми вероятности
Table 6. Sensitivity and specificity indicators according to probability thresholds

Порог вероятности	Чувствительность	Специфичность
0,0	100% [85-100%]	0% [0-13%]
0,2	95% [77-100%]	31% [14-52%]
0,4	77% [55-92%]	65% [44-83%]
0,6	36% [17-59%]	81% [61-93%]
0,8	23% [7,8-45%]	100% [87-100%]
1,0	0% [0-15%]	100% [87-100%]

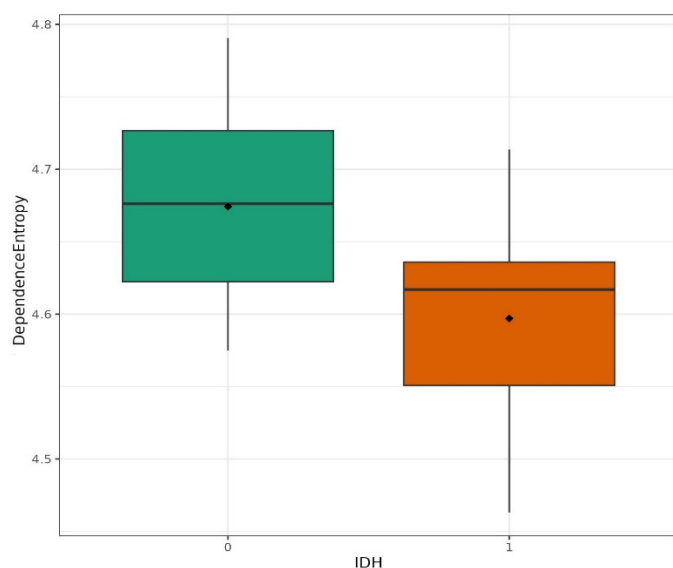


Рисунок 4. Коробчатая диаграмма распределения значений Dependence Entropy в зависимости от IDH-статуса

Figure 4. Boxplot of distribution of Dependence Entropy values depending on IDH status

Показатель Dependence Entropy относится к семейству Gray Level Dependence Matrix (матрица яркостной зависимости), характеризующему пространственные связи между созависимыми пикселями/вокселями относительно расстояния и угла между ними. Энтропия, в свою очередь, отражает неравномерность (хаотичность) текстуры – иными словами, неопределённость в значениях серого в структуре изображения: низкое значение признака соответствует неоднородной текстуре, высокое – однородной [10].

Таким образом, на основе числовых показателей Dependence Entropy для исследуемой когорты пациентов была построена статистическая модель, позволяющая с определённой степенью достоверности неинвазивно прогнозировать IDH-статус глиальных опухолей в соответствии с полученными значениями данного радиомического признака.

Обсуждение

В процессе исследования была выявлена необходимость поиска радиомического признака, не зависящего в своей потенциальной применимости от структурной неоднородности новообразования, а также достоверно ассоциирующегося с IDH-статусом как неотъемлемой стартовой дифференциально-диагностической характеристикой глиальных опухолей [6].

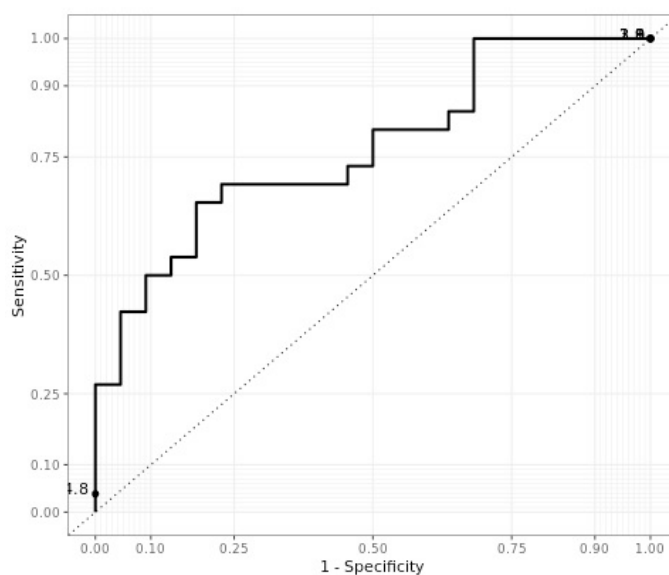


Рисунок 5. ROC-кривая, демонстрирующая предиктивную способность Dependence Entropy в отношении IDH-статуса; площадь под кривой – 0,766 [0,627-0,880]. Значение близко к 1, следовательно, классификатор может правильно различать все положительные и отрицательные точки класса

Figure 5. ROC curve demonstrating predictive ability. Dependence Entropy regarding IDH status; area under the curve – 0.766 [0.627-0.880]. The value is close to 1, therefore the classifier can correctly distinguish between all positive and negative points of the class

С применением инструментов предиктивного анализа, логистической регрессии была доказана возможность достоверного уточнения экспрессии иммуногистохимических/молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей путём использования традиционных импульсных последовательностей, а также дальнейшего изучения определённых наборов визуализационных признаков.

Таким образом, был выявлен радиомический показатель Dependence Entropy, отражающий неравномерность пространственных связей между созависимыми вокселями в пределах зон интереса. Учитывая автоматизированный характер препроцессинга исходных изображений и извлечения радиомических признаков, а также, ввиду обоснованности тактики сегментации всего ассоциирующегося с опухолевым образованием участка гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-Tirm, существенно сократилось время, необходимое для подготовки данных к получению значений Dependence Entropy, что, в условиях отсутствия соответствующего специализированного программного обеспечения, потенциально может ускорить процесс принятия клинических решений в рамках инициальных диагностических мероприятий, оптимизируя маршрутизацию пациентов с опухолями глиального ряда, вследствие чего предполагается улучшение клинических исходов.

Заключение

Проведённое исследование характеризуется рядом общих ограничений, требующих коррекции и зачастую присущих многим разработкам с сфере радиогеномики и радиомики. Так, в ходе дальнейшей работы планируется увеличение базы первичных данных MPT головного мозга пациентов с глиальными опухолями и впоследствии идентифицированным IDH-статусом, повышение точности имеющейся статистической модели путём тестирования дополнительных препроцессинговых методик, а также разработки альтернативных подходов к сегментации зон интереса, в частности – с использованием принципа пороговых значений. Помимо этого, будет осуществлён поиск радиомических характеристик, статистически достоверно соотносящихся с IDH-статусом и экстрагируемых с использованием иных традиционных импульсных последовательностей, с целью финального выделения наиболее практически значимых результатов и создания на их базе комплексной предиктивной радиогеномной модели, модифицирующей дифференциально-диагностический алгоритм интерпретации данных MPT головного мозга при глиальных опухолях в условиях первичного нейровизуализационного исследования и позволяющей осуществлять неинвазивное прогнозирование генотипа новообразований. Впоследствии, на основании полученных результатов, планируется разработка автоматизированного программного обеспечения.

Выводы

На текущем этапе исследования был решён ряд концептуальных задач, благодаря чему становится возможной дальнейшая мультидисциплинарная ра-

бота в соответствии с вышеобозначенными направлениями.

Согласно обновлённой классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2021) и на основании данных многочисленных научных исследований, в соответствии с которыми наличие IDH-мутации при глиальных опухолях ассоциировано с большей общей выживаемостью, в качестве целевой иммуногистохимической характеристики для потенциальной разработки предиктивной модели был определён IDH-статус.

Соблюдая принцип использования для последующего радиомического анализа широко доступных методик нейровизуализации, данные извлекались из изображений, взвешенных по T2-Tirm.

В связи с необходимостью унификации исходных МР-изображений осуществлялся их препроцессинг – в качестве инструмента была избрана методика сопоставления гистограмм.

Несмотря на использование полуавтоматизированной сегментации, с целью ускорения данного процесса и минимизации разночтений, регулярно возникающих при выделении тех или иных структурных компонентов новообразования и неизбежно оказывающих влияние на количественные показатели при разработке и дальнейшем использовании статистической модели, в качестве зон интереса были определены участки гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-Tirm, ассоциирующиеся с опухолевым поражением, а также кистозные и/или некротические компоненты на их фоне.

В результате проделанной работы была найдена статистически достоверная взаимосвязь между радиомической характеристикой Dependence Entropy и IDH-статусом глиальных опухолей.

Литература [References]

- 1 Di Bonaventura R, Montano N, Giordano M, et al. Reassessing the Role of Brain Tumor Biopsy in the Era of Advanced Surgical, Molecular, and Imaging Techniques-A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up. *J Pers Med*. 2021;11(9):909. Published 2021 Sep 12. <https://doi.org/10.3390/jpm11090909>
- 2 Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987;66(6):865-874. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.6.0865>
- 3 Lin K, Cidan W, Qi Y, Wang X. Glioma grading prediction using multiparametric magnetic resonance imaging-based radiomics combined with proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Med Phys*. 2022;49(7):4419-4429. <https://doi.org/10.1002/mp.15648>
- 4 Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1580-1589. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0814-x>
- 5 Foltyn M, Nieto Taborda KN, Neuberger U, et al. T2/FLAIR-mismatch sign for noninvasive detection of IDH-mutant 1p/19q non-codeleted gliomas: validity and pathophysiology. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa004. Published 2020 Jan 10. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa004>
- 6 Patel SH, Batchala PP, Muttikkal TJE, et al. Fluid attenuation in non-contrast-enhancing tumor (nCET): an MRI Marker for Isocitrate Dehydrogenase (IDH) mutation in Glioblastoma. *J Neurooncol*. 2021;152(3):523-531. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03720-y>
- 7 Zinn PO, Mahajan B, Sathyan P, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme [published correction appears in PLoS One. 2012;7(2). <https://doi.org/10.1371/annotation/b5267cb3-6aa7-47fc-a648-47f30a7cff3e>
- 8 Majadan, Bhanu [corrected to Mahajan, Bhanu]. *PLoS One*. 2011;6(10):e25451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025451>
- 9 Aghi M, Gaviani P, Henson JW, Batchelor TT, Louis DN, Barker FG 2nd. Magnetic resonance imaging characteristics predict epidermal growth factor receptor amplification status in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11(24 Pt 1):8600-8605. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0713>
- 10 Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):5213-5218. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801279105>
- 11 Тымчук А.И. О текстурных признаках в задаче сегментации аэрофотоснимков на основе матриц яркостной зависимости. *Кибернетика и программирование*. 2018;6:31-39. Tymchuk AI. Textural signs in the problem of segmentation of aerial photographs based on luminance dependence matrices. *Cybernetics and programming*. 2018;6:31-39. (In Russ). <https://doi.org/10.25136/2644-5522.2018.6.28395>

Авторская справка

Маслов Никита Евгеньевич

Аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова.

ORCID 0000-0001-6098-9146; atickinwallsome@gmail.com

Вклад автора: анализ клинических данных.

Труфанов Геннадий Евгеньевич

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, заведующий НИО лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

ORCID 0000-0002-1611-5000

Вклад автора: анализ данных литературы.

Моисеенко Владимир Михайлович

Член-корр. РАН, профессор, директор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова.

ORCID 0000-0002-2246-0441

Вклад автора: анализ данных литературы, трендов.

Валенкова Дария Андреевна

Инженер информационно-методического центра факультета компьютерных технологий и информатики, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».

ORCID 0009-0005-3042-1476

Вклад автора: анализ данных, обработка изображения.

Ефимцев Александр Юрьевич

Д-р мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, ведущий научный сотрудник НИИ лучевой визуализации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

ORCID 0000-0003-2249-1405

Вклад автора: анализ данных, обработка изображения.

Плахотина Надежда Александровна

Канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики Медицинского института им. Березина Сергея.

ORCID 0000-0001-9131-7924

Вклад автора: анализ данных литературы, трендов.

Сидорина Анастасия Сергеевна

Ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой по специальности «Рентгенология», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

ORCID 0000-0001-5439-4189

Вклад автора: анализ данных литературы, трендов.

Author's reference

Nikita E. Maslov

Postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Certification with the clinic, Almazov National Medical Research Centre; radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological).

ORCID 0000-0001-6098-9146; atickinwallsome@gmail.com

Author's contribution: clinical data analysis.

Gennadiy E. Trufanov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Head of the Research Institute of Radiation Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre.

ORCID 0000-0002-1611-5000

Author's contribution: literature data analysis.

Vladimir M. Moiseenko

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director, Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological).

ORCID 0000-0002-2246-0441

Author's contribution: analysis of literature data, trends.

Dar'ya A. Valenkova

Engineer of the Information and Methodological Center of the Faculty of Computer Technology and Informatics, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI».

ORCID 0009-0005-3042-1476

Author's contribution: data analysis, image processing.

Aleksandr Yu. Efimtsev

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with the clinic, leading researcher at the Institute of Radiation Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ORCID 0000-0003-2249-1405

Author's contribution: data analysis, image processing.

Nadezhda A. Plakhotina

Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Almazov National Medical Research Centre; Radiologist at the Center for Radiation Diagnostics, Medical Institute named after Berezhin Sergey.

ORCID 0000-0001-9131-7924

Author's contribution: analysis of literature data, trends.

Anastasiya S. Sidorina

Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with a clinic specializing in Radiology, Almazov National Medical Research Centre.

ORCID 0000-0001-5439-4189

Author's contribution: analysis of literature data, trends.