

На правах рукописи

МАСЛОВ

НИКИТА ЕВГЕНЬЕВИЧ

РАДИОГЕНОМИКА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

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

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Официальные оппоненты: Трофимова Татьяна Николаевна
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, главный научный сотрудник ФГБУН
«Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой»
РАН

Пронин Игорь Николаевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в ___ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Радиогеномика определяется как связь визуализационных характеристик опухолей (фенотипов или радиофенотипов) с их генотипом (Thrall J.H., 2015; He W. et. al., 2024). Она двунаправлена: как «от фенотипа к генотипу», так и наоборот – «от генотипа к фенотипу». Такие взаимосвязи могут быть установлены с использованием определённых методов медицинской визуализации, в частности компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Sun X. et al., 2013).

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики опухолей головного мозга является биопсия с последующими иммуногистохимическим, а также молекулярно-генетическим исследованиями (Wang Z. et. al., 2025). Однако возникающие зачастую затруднения обусловлены сложностью оперативного доступа, периодической невозможностью проведения повторной процедуры, серьёзными хирургическими и неврологическими осложнениями – 2,1% и 3,2% соответственно (Di Bonaventura R. et al., 2021), а также летальностью. Помимо этого, высокозлокачественные образования центральной нервной системы (ЦНС) характеризуются выраженной внутриопухолевой гетерогенностью, которая не только обуславливает диагностические неудачи, но и по-прежнему остаётся одним из ведущих аспектов снижения эффективности лечения и возникновения рецидивов (Мацко Д.Е. и соавт., 2021; Fu Y. et al., 2025).

К настоящему времени появилось значительное количество исследований, демонстрирующих взаимосвязь конкретных визуализационных признаков и геномных особенностей (Patel S.H. et al., 2021; Dagher S.A. et al., 2023; Ahanger A. B. et al., 2025). Известно, что при применении некоторых методов лучевой диагностики становится возможным выявление определённых геномных характеристик опухолей и их микроокружения, а также обеспечение неинвазивного «портрета» образований *in vivo*, включая информацию об их метаболических свойствах (Colen R.R. et al., 2014; Пронин И.Н. и соавт., 2016; Пронин И.Н. и соавт., 2020).

Радиомика представляет собой количественный подход к интерпретации медицинских изображений, связанный с извлечением из них определённых данных (так называемых «радиомических характеристик») и дальнейшим их

преобразованием в цифровые показатели, как правило, с целью последующего статистического радиогеномного анализа (Wang Z. et. al., 2025).

Однако на сегодняшний день нет однозначного мнения относительно того, какие визуализационные признаки наиболее важны для прогнозирования выживаемости, а оптимальный метод их идентификации, вероятно, потребует интеграции множества информативных функций визуализации (Taha B. et al., 2021). Инструменты машинного обучения доступны для определения относительной важности каждого предиктивного фактора, что является одним из направлений настоящего исследования (Fu X. et. al., 2024).

Помимо этого, актуален поиск таких магнитно-резонансных (МР-) паттернов, которые могли бы предоставлять прогностические данные о степени злокачественности опухолей, наличии мутаций, экспрессии наиболее актуальных генетических маркеров и т.д. (Ghimire P. et al., 2024).

Степень разработанности темы

Методом выбора в диагностике опухолей головного мозга, по мнению большинства ученых, является МРТ, обеспечивающая наивысшую степень дифференциации тканей с помощью различных импульсных последовательностей (ИП) (Трофимова Т.Н. и соавт., 2016; Лихтерман Л.Б. и соавт., 2023; Улитин А.Ю. и соавт., 2024). В дополнение к традиционной морфологической визуализации активно используются специальные ИП и методики, позволяющие получать информацию о неоваскуляризации (МР-перфузия), ограничении диффузии (диффузионно-взвешенные изображения), изменении метаболизма (МР-спектроскопия) и т.д. (Трофимова Т.Н. и соавт., 2016). Многообещающие результаты с точки зрения выявления структурных изменений и метаболических особенностей глиом демонстрирует применение диффузионно-куртозисной МРТ и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с ¹¹C-метионином (Пронин И.Н. и соавт., 2016, 2020).

Многие исследователи предоставляют данные об использовании инструментов радиомики и радиогеномики с целью дифференциальной диагностики глиальных опухолей, идентификации мутаций и амплификаций, подбора терапии, выявления опухолевой прогрессии, псевдопрогрессии, прогноза течения заболевания (Пронин И.Н. и соавт., 2016; Brat D.J. et al., 2015; Dong F. et al., 2018; Tian Q. et al., 2018; Chen C. et al., 2019; Sanchez I. et. al., 2024; Fathi Kazerooni A. et al., 2025).

Одним из наиболее результативных направлений радиогеномики глиальных опухолей на сегодняшний день является прогнозирование типов, классов, степеней злокачественности новообразований головного мозга *in vivo* с помощью протонной МР-спектроскопии (Подопригора А.Е., 2002; Трофимова Т.Н. и соавт., 2016; Прокудин М.Ю. и соавт., 2018; Бахритдинов Б.Р. и соавт., 2025).

Нерешённым остаётся вопрос оптимальной комбинации доступных инструментов анализа первичных данных медицинской визуализации с сохранением высоко достоверной прогностической эффективности.

Цель исследования

Улучшить диагностику и прогноз при диффузных глиомах взрослых с использованием разработанной радиомической модели на основе данных традиционных магнитно-резонансных импульсных последовательностей.

Задачи исследования

1. Выявить эффективные и устойчивые радиомические характеристики диффузных глиом взрослых, достоверно ассоциированные с их молекулярно-генетическими особенностями (IDH-статус), с использованием традиционных технически разнородных данных МРТ головного мозга.

2. Определить оптимальную комбинацию методов предварительной обработки исходных МР-изображений, выделения зон интереса и классификационной модели машинного обучения при определении IDH-статуса диффузных глиом взрослых на основе традиционных данных МРТ головного мозга.

3. Разработать предиктивную радиомическую модель для определения IDH-статуса и прогноза при диффузных глиомах взрослых.

4. Уточнить взаимосвязи значений радиомических характеристик зон интереса и патоморфологических особенностей глиом в зависимости от IDH-статуса.

5. Оценить диагностическую значимость радиомической модели на основе соответствующих альтернативных визуализационных и молекулярно-генетических данных.

Научная новизна исследования

Впервые доказана возможность определения IDH-статуса при подозрении на диффузную глиому взрослых в условиях первичного диагностического поиска посредством получения и интерпретации значений определённого набора количественных радиомических признаков на основе данных традиционной

импульсной МР-последовательности T2-FLAIR без включения в анализ дополнительных клинико-анамнестических данных (точность – 0,867, точность истинных предсказаний – 0,875, полнота – 0,875, F1-мера – 0,874).

Доказана актуальность проведения радиомических исследований, направленных на идентификацию IDH-статуса, в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., для исключения из дифференциально-диагностического поиска на начальных его этапах такого патоморфологического типа, как глиобластома WHO G4 ($AUC = 0,845 \pm 0,056$, $p = 0,005$).

Установлена высокая статистически достоверная эффективность применения методов масштабирования интенсивности и «Посрезового калькирования» в качестве инструментов предварительной обработки изображений и сегментации зон интереса соответственно ($p < 0,01$), а также классификационной модели «Случайный лес» при радиогеномном определении IDH-статуса диффузных глиом взрослых ($p = 0,005$; эффективность применения совокупности данных методов превышает таковую при использовании других проанализированными комбинаций на 15,5%).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан алгоритм углубленной полуавтоматизированной интерпретации традиционных данных МРТ головного мозга, позволяющий неинвазивно получать информацию о более вероятном IDH-статусе при подозрении на диффузную глиому взрослых ($AUC = 0,845 \pm 0,056$, $p = 0,005$).

Сочетание разработанных методических подходов с практическими рекомендациями позволило внедрить комплексный метод определения более вероятного IDH-статуса по данным МРТ при подозрении на диффузную глиому взрослых в клиническую практику.

С помощью разработанной радиомической модели возможно достоверное исключение из дифференциально-диагностического поиска на начальных его этапах такого патоморфологического типа, как первичная глиобластома WHO G4 ($AUC = 0,845 \pm 0,056$, $p = 0,005$).

Использование разработанного алгоритма определения IDH-статуса позволяет улучшить маршрутизацию пациентов с подозрением на диффузную глиому взрослых в условиях первичного диагностического поиска.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на теоретических и практических аспектах лучевой диагностики в нейроонкологии. В ходе исследования применялись различные научные методы: клинический, инструментальный, сравнительно-сопоставительный, статистический.

Предмет исследования – возможности и перспективы практического применения разработанного полуавтоматизированного алгоритма для неинвазивной идентификации IDH-статуса при подозрении на диффузную глиому взрослых в условиях первичной нейроонковизуализации. Объект исследования – взаимосвязь радиомических характеристик зон интереса и молекулярно-генетических особенностей диффузных глиом взрослых.

Положения, выносимые на защиту

1. Совокупность выявленных радиомических характеристик зон интереса диффузных глиом взрослых, характеризующая выраженность внутриопухолевой морфологической гетерогенности и перифокального вазогенного отёка, статистически достоверно ассоциирована с IDH-статусом.

2. Применение значений всех установленных радиомических признаков в модели классификации приводит к значимому улучшению прогностической способности по сравнению с использованием отдельно взятых характеристик.

3. Оптимальная модель идентификации IDH-статуса на основе первичных данных ИП T2-FLAIR при МРТ головного мозга включает в себя предварительную обработку исходных изображений по методу масштабирования интенсивности, выделение зоны структурных изменений с использованием полуавтоматизированного инструмента сегментации «Посрезовое калькирование», классификационную модель машинного обучения «Случайный лес».

Степень достоверности и аprobация диссертационной работы

Достоверность проведенного диссертационного исследования определяется достаточным количеством клинических наблюдений ($n = 76$), репрезентативной выборкой пациентов, применением современного метода медицинской нейровизуализации, предварительной обработкой МР-данных, использованием моделей классификации на основе технологий машинного обучения, а также комплексным статистическим анализом. На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов и электронных постеров на всероссийских и международных конференциях и конгрессах: XIII Международный конгресс «Невский радиологический форум-2022» (СПб., 22-23.04.2022), The European Congress of Radiology (Vienna, 01-05.03.2023), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Неврология в онкологии. Мультидисциплинарный подход к проблеме» (СПб., 02-03.03.2023), XIV Международный конгресс «Невский радиологический форум-2023» (СПб., 07-08.04.2023), XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (СПб., 13-14.04.2023), «Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов» (СПб., 08-10.11.2023), XXIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения» (СПб., 11-12.04.2024), XV Международный конгресс «Невский радиологический форум-2024» (СПб., 12-13.04.2024), IV Российский диагностический саммит (М., 02-04.10.2024), «Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов» (М., 06-08.11.2024).

Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от «16» апреля 2025 года, протокол №4-2025.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, в том числе 6 статей, 3 из которых - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, а также входящих в библиографическую базу данных рецензируемой научной литературы Scopus.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены и используются в клинической практике на базе отделений магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, лучевой диагностики ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, рентгенодиагностики ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» и рентгенологического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница».

Материалы исследования внедрены в образовательный процесс на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.

Петрова» Минздрава России в виде лекций и практических занятий для ординаторов по специальностям «Рентгенология» и «Онкология» и слушателей циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации.

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, её основные идеи и содержание разработаны диссертантом совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором была обоснована актуальность на основе анализа научной литературы по изучаемой тематике, а также сформулированы цель и задачи исследования, исходя из которых составлен его дизайн. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Автором разработан алгоритм неинвазивной идентификации IDH-статуса диффузных глиом взрослых в рамках начальных диагностических мероприятий.

В ходе реализации исследования диссертант лично осуществлял ретроспективный анализ 76 МР-исследований головного мозга пациентов с верифицированными диффузными глиомами взрослых и идентифицированным IDH-статусом, включавший их предобработку и расчёт количественных характеристик с последующим статистическим анализом. Также автором осуществлялись создание и сравнительный анализ получаемых моделей определения IDH-статуса.

Автором лично сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 43 отечественных и 158 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 40 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология исследования

Исследование включало несколько этапов и проходило по следующей схеме: формирование базы клинико-диагностических данных; предварительная обработка данных МРТ; определение и выделение зон интереса в структуре МР-изображений; получение количественных (радиомических) характеристик зон интереса; создание предиктивной радиомической модели IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых (определение радиомических характеристик, достоверно зависящих от целевой переменной – IDH-статуса; сравнительный анализ эффективности применявшимся комбинаций доступных методов предобработки изображений и сегментации зон интереса на основании показателей точности выявленных радиомических характеристик; оценка эффективности применения альтернативных методов предобработки изображений; выбор классификатора на основе сравнительного анализа показателей прогностической эффективности).

МР-исследования проводили на различных томографах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл, в связи с чем изображения подвергались предварительной обработке.

Параметры сканирования: импульсная последовательность, плоскость – Т2-FLAIR, акс.; толщина среза – 2-6 мм; поле обзора – 186×230, 199×220, 201×230, 226×250; время повторения – 4800-11000 мс; время эхо – 61,00-365,27 мс.

Проводили сравнительный анализ эффективности следующих методов предварительной обработки исходных данных визуализации: сопоставление гистограмм, нормализация распределения интенсивности изображения, масштабирование интенсивности, изменение контрастности изображения с помощью γ -коррекции, нормализация гистограммы; следующих инструментов сегментации зон интереса: «Прорастание из семян», «Посрезовое калькирование».

Предобработку выполняли на основе библиотеки MONAI. Все методы нормализации применяли отдельно для каждого изображения. Для сравнения также использовали данные, не подвергавшиеся нормализации, что позволило оценить влияние предварительной обработки на результаты эксперимента.

В качестве зоны интереса была определена вся ассоциирующаяся с опухолевым поражением область гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2FLAIR-взвешенных изображениях (ВИ) с захватом связанных кистозных и/или

некротических, геморрагических и обызвествлённых компонентов; сегментация осуществлялась с помощью программы с открытым кодом 3D Slicer.

Для каждой зоны интереса была извлечена 851 радиомическая характеристика: 107 базовых признаков из 7 классов и дополнительные данные, полученные при помощи дискретного вейвлет-преобразования, включающего 8 фильтров.

Прогнозный анализ основывался на логистической регрессии для выявления статистически достоверных предикторов IDH-статуса и получения вероятности принадлежности каждого образования к группе IDH-мутантных на основе их значений. В качестве регрессионной модели использовался алгоритм Least Absolute Shrinkage and Selection Operation (LASSO). Классификацию осуществляли посредством метода машинного обучения «Случайный лес», основанного на ансамбле деревьев решений с использованием принципа бэггинга (объединения прогнозов из нескольких методов обучения). С целью оценки диагностической значимости модели в эксперименте была использована кросс-валидация с разделением выборки на 5 частей. Модель оценивали по каждому признаку отдельно, для чего вычисляли площадь под ROC-кривой (AUC – Area under the ROC-curve; ROC – Receiver operating characteristic – рабочая характеристика приёмника).

Также для оценки значимости модели в экспериментах использовали критерий Стьюдента (t-тест), позволяющий определить, различаются ли распределения метрик качества (AUC) при использовании различных признаков на уровне, превышающем случайные различия. Уровень значимости (p) вычисляли для каждого признака. В качестве метрик для оценки качества классификации были использованы точность, точность истинных предсказаний, полнота, F1-мера и AUC.

Общая характеристика обследованных пациентов

Ретроспективный анализ первичных данных МРТ головного мозга 46 пациентов в возрасте 18-84 лет с диффузными глиомами взрослых и впоследствии идентифицированным IDH-статусом из архивов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (n = 31) и Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического) им. Н.П. Напалкова (n = 15) за 2021-2023 гг. (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение образований по патоморфологическому типу, степени злокачественности и IDH-статусу

	Диагноз	n	%
Патоморфологический тип, степень злокачественности	Глиобластома G4	24	52,2
	Астроцитома G2	2	4,3
	Астроцитома G3	5	11
	Астроцитома G4	5	11
	Олигодендроглиома G2	3	6,5
	Олигодендроглиома G3	7	15
IDH-статус	Отсутствие IDH-мутации	24	52
	Наличие IDH-мутации	22	48

Набор данных был разделён на 2 группы: 31 исследование – для тренировочного набора данных, 15 – для тестового. С целью оценки диагностической значимости разработанной предиктивной модели IDH-статуса в исследование был включён проспективный этап, задействовавший радиогеномный анализ первичных МР-исследований головного мозга дополнительной этнически разнородной выборки 30 пациентов с верифицированными диффузными глиомами взрослых и идентифицированным IDH-статусом (15 – IDH-дикого типа, 15 – IDH-мутантного типа) из архива ReMIND открытой базы данных The Cancer Imaging Archive (TCIA) за 2022-2024 гг. в соответствии с разработанным алгоритмом прогнозирования IDH-статуса (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение образований из архива ReMIND по патоморфологическому типу, степени злокачественности и наличию IDH-мутаций

	Диагноз	n	%
Патоморфологический тип, степень злокачественности	1	2	3
	Глиобластома G4	15	50
	Олигодендроглиома G3	2	6,7
	Астроцитома G3	3	10
	Астроцитома G4	2	6,7
	Олигодендроглиома G2	4	13,3
	Астроцитома G2	4	13,3

Продолжение таблицы 2

1		2	3
IDH-статус	Отсутствие IDH-мутации	15	50
	Наличие IDH-мутации	15	50

Критерии включения в исследование:

- верифицированное первичное образование глиального ряда;
- идентифицированный IDH-статус;
- наличие данных ИП T2-FLAIR в структуре протокола сканирования.

Критерии невключения:

- предшествующие оперативные вмешательства в зоне интереса, химио- и радиолечение;
- аномалии развития головного мозга;
- артефакты, снижающие качество интерпретации изменений в зоне интереса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТРОЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ПРЕДИКТИВНОЙ МОДЕЛИ IDH-СТАТУСА ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМ ВЗРОСЛЫХ

С использованием метода LASSO среди всей совокупности радиометрических характеристик зон интереса были установлены 6 предикторов IDH-статуса. Признаки, полученные при использовании инструмента сегментации «Прорастание из семян», продемонстрировали стабильно худшие показатели независимо от предшествовавшего метода предобработки данных визуализации. В свою очередь при сегментации с помощью «Посрезового калькирования» на точность разрабатываемой предиктивной модели практически не оказывал влияние метод препроцессинга. Однако наибольшее количество статистически достоверных предикторов IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых с относительно высокими значениями AUC продемонстрировала модель, основанная на сочетании нормализации исходных изображений по методу масштабирования интенсивности и сегментации зон структурных изменений вещества головного мозга с помощью инструмента «Посрезовое калькирование» (Таблица 3).

Таблица 3 – Прогностическая эффективность выявленных предикторов IDH-статуса диффузных глиом взрослых в зависимости от использованных методов предобработки исходных изображений и сегментации зон интереса

Метод предобработки	Метод сегментации	Радиометрические предикторы IDH-статуса (AUC), p<0,01					
		ННН ЭЗ	ННН ННЗ	ННН ДЗ	HLН ДЗ	LHL AMO	Сферичность
Сопоставление гистограмм	«Посрезовое калькирование»	0.766 [0.627 - 0.880]	0.766 [0.627 - 0.880]	0.755 [0.604 - 0.864]	0.750 [0.604 - 0.864]	0.680 [0.537 - 0.813]	0.657 [0.516 - 0.796]
Сопоставление гистограмм	«Прорастание из семян»	0.729 [0.572 - 0.850]	0.731 [0.572 - 0.850]	0.745 [0.597 - 0.868]	0.733 [0.572 - 0.850]	0.654 [0.501 - 0.795]	0.696 [0.548 - 0.832]
Масштабирование интенсивности	«Посрезовое калькирование»	0.764 [0.605 - 0.879]	0.766 [0.605 - 0.879]	0.770 [0.605 - 0.879]	0.745 [0.580 - 0.861]	0.750 [0.605 - 0.879]	0.661 [0.505 - 0.804]
Масштабирование интенсивности	«Прорастание из семян»	0.748 [0.580 - 0.861]	0.748 [0.580 - 0.861]	0.789 [0.632 - 0.897]	0.736 [0.580 - 0.861]	0.695 [0.529 - 0.824]	0.695 [0.529 - 0.824]

Примечание: жирным шрифтом выделены оптимальная комбинация методов и наилучшие результаты, полученные с её помощью; ЭЗ – энтропия зависимости, ННЗ – нормализованная неравномерность зависимости, ДЗ – дисперсия зависимости, АМО – акцент на малые области; ННН, HLН, LHL — обозначения типа коэффициентов, полученных при многомерном вейвлет-преобразовании, где каждая буква указывает, какой фильтр применён по соответствующей оси (X, Y и Z): Н — high (высокочастотный), L — low (низкочастотный)

Далее были проанализированы альтернативные методы нормализации исходных изображений на основании значений прогностической эффективности установленных радиометрических предикторов IDH-статуса (на данном этапе зоны интереса сегментировались с помощью инструмента «Посрезовое калькирование»; расчёт осуществлялся на основании данных тестовой выборки) (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка влияния предварительной обработки изображений на точность идентификации IDH-статуса опухоли (модель классификации «Случайный лес») (AUC), $M \pm SD (p)$

Параметр	Нормализация интенсивности	Масштабирование интенсивности	Изменение контрастности	Нормализация гистограмм	Без предобработки
Сферичность	0.655 ± 0.196 (0.695)	0.655 ± 0.212 (0.713)	0.65 ± 0.212 (0.744)	0.705 ± 0.221 (0.464)	0.645 ± 0.22
ННН ЭЗ	0.755 ± 0.107 (0.079)	0.715 ± 0.15 (0.280)	0.74 ± 0.125 (0.141)	0.52 ± 0.14 (0.325)	0.675 ± 0.096
ННН ННЗ	0.825 ± 0.081 (0.010)	0.73 ± 0.117 (0.153)	0.805 ± 0.128 (0.043)	0.595 ± 0.11 (0.843)	0.62 ± 0.14
ННН ДЗ	0.65 ± 0.104 (0.589)	0.845 ± 0.133 (0.023)	0.79 ± 0.106 (0.036)	0.535 ± 0.119 (0.358)	0.685 ± 0.142
HLН ДЗ	0.65 ± 0.092 (0.566)	0.535 ± 0.23 (0.572)	0.64 ± 0.106 (0.687)	0.835 ± 0.102 (0.013)	0.345 ± 0.153
LHL AMO	0.76 ± 0.133 (0.109)	0.665 ± 0.137 (0.532)	0.66 ± 0.12 (0.536)	0.65 ± 0.221 (0.753)	0.53 ± 0.113
Все признаки	0.84 ± 0.124 (0.020)	0.845 ± 0.056 (0.005)	0.805 ± 0.121 (0.037)	0.835 ± 0.132 (0.270)	0.61 ± 0.097

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с данными без обработки; жирным шрифтом выделен наилучший результат в эксперименте, полученный посредством применения предварительной обработки по методу масштабирования интенсивности с учётом всех радиометрических признаков; ННН, HLН, LHL — обозначения типа коэффициентов, полученных при многомерном вейвлет-преобразовании, где каждая буква указывает, какой фильтр применён по соответствующей оси (X, Y и Z): Н — high (высокочастотный), L — low (низкочастотный)

На рисунке 1 представлены различия количественного распределения вокселей с теми или иными уровнями серого в структуре всех изображений выборки до и после применения метода масштабирования интенсивности.

Как следует из рисунка 1А, область, выделенная голубым цветом, демонстрирует распределение интенсивности вокселей по всем изображениям – до обработки оно находится в пределах от 0 до 3400.

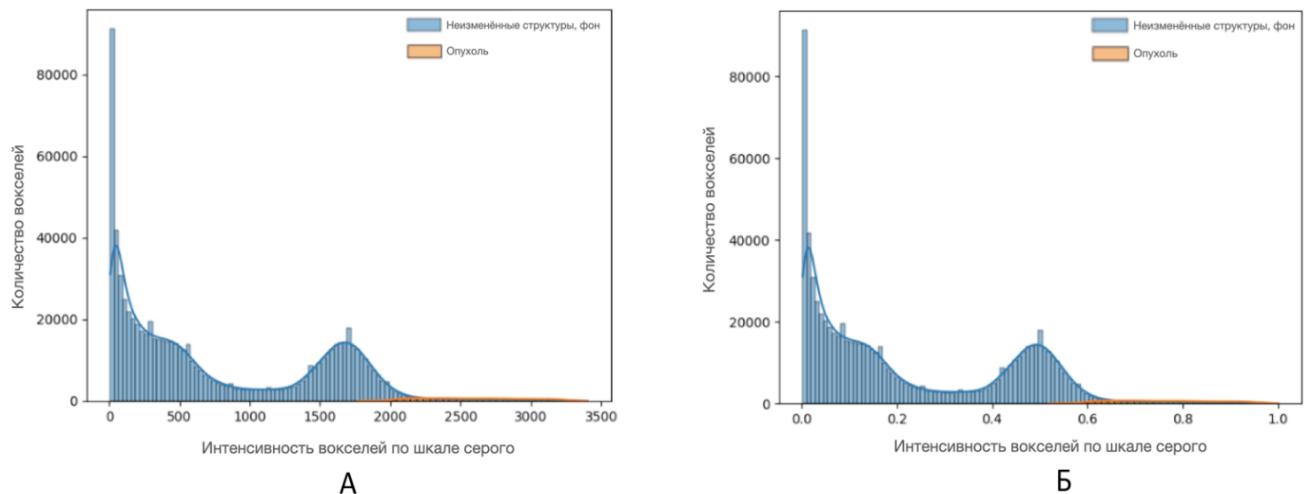


Рисунок 1 – Гистограммы количественного распределения voxелей с определёнными уровнями серого для всех изображений выборки: А – «сырые» данные; Б – данные после применения метода масштабирования интенсивности

Самый высокий пик, отображающий большое количество voxелей с нулевыми значениями интенсивности, отражает чёрный фон за пределами изображений, а 2 пика на уровне значений интенсивности 500 и 1750, вероятно, указывают на 2 доминирующих типа тканей (областей) – белое и серое вещество соответственно. Область, выделенная оранжевым цветом, – «Опухоль» – демонстрирует распределение относительно узкого диапазона более высоких значений интенсивности voxелей непосредственно на уровне образований – от 1750 до 3400.

После применения масштабирования интенсивности (Рисунок 1Б) значения интенсивности voxелей приведены к единому традиционному узкому диапазону от 0 до 1, в пределах которого также определяются 2 пика на уровнях значений интенсивности 0 и 0,5, и представлены данные о значениях интенсивности voxелей для областей опухолей, находящихся после применения данного метода предобработки в пределах от 0,5 до 1. При этом сохраняется отношение интенсивности voxелей, аналогичное таковому до препроцессинга.

Оценка важности признаков в модели показала, что наиболее значимыми для классификации являются ННН нормализованная неравномерность зависимости (0,284713) и ННН дисперсия зависимости (0,192739); за ними следуют LHL акцент на малые области (0,166969) и ННН энтропия зависимости (0,162000); вклад сферичности (0,114369) и HLН дисперсии зависимости (0,079210) оказался менее значительным, однако их использование в сочетании с другими характеристиками

всё же способствует улучшению классификации. На рисунке 2 представлены ROC-кривая и матрицы путаницы для предиктивной модели IDH-статуса диффузных глиом взрослых на основе вышеуказанных 6 радиомических характеристик с применением инструмента нормализации исходных изображений по принципу масштабирования интенсивности, сегментации зон интереса посредством «Посрезового калькирования» и с использованием классификационного метода «Случайный лес».

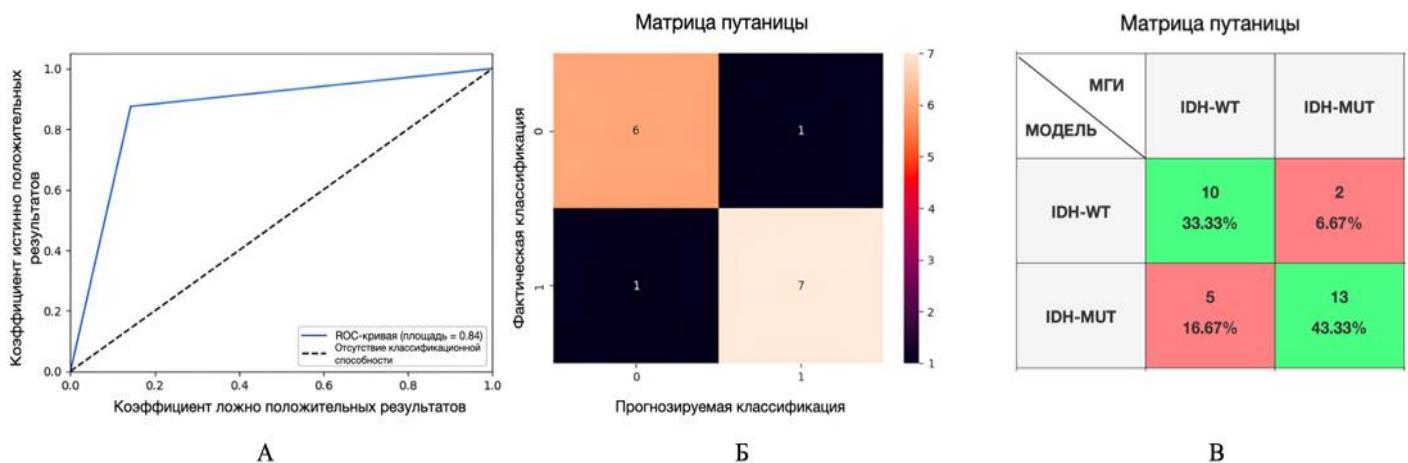


Рисунок 2 – А: ROC-кривая предиктивной модели IDH-статуса; Б: матрица путаницы (тестовый датасет); В: матрица путаницы (внешние данные – архив ReMIND)

Примечание: 0 – отсутствие IDH-мутации, 1 – наличие IDH-мутации; IDH-WT – диффузные глиомы взрослых IDH-дикого типа, IDH-MUT – диффузные глиомы взрослых IDH-мутантного типа; МГИ – данные молекулярно-генетического исследования

AUC для разработанной модели составила $0,845 \pm 0,056$ ($p = 0,005$) (Рисунок 2А). Значения ключевых показателей при работе с тестовыми данными: точность – 0,867; точность истинных предсказаний – 0,875; полнота – 0,875; F1-мера – 0,874. Согласно матрице путаницы, модель продемонстрировала 1 ложноположительный и 1 ложноотрицательный результаты из 15, верно классифицировав образования IDH-мутантного и -дикого типов в 13 случаях тестовой выборки (Рисунок 2Б).

Значения ключевых показателей при работе с внешними данными (архив ReMIND): точность – 0,767, точность истинных предсказаний – 0,722, полнота – 0,867, F1-мера – 0,788. Модель продемонстрировала 5 ложноположительных и 2 ложноотрицательных результата из 30, верно классифицировав IDH-мутантные опухоли и образования IDH-дикого типа в 23 случаях выборки, основанной на

произвольно подобранных исследований в пределах заявленных патоморфотипов (Рисунок 2В). В результате проведённого исследования разработано расширение для программы 3D Slicer «IDH Status Calculator», интерфейс которого представлен на рисунке 3.

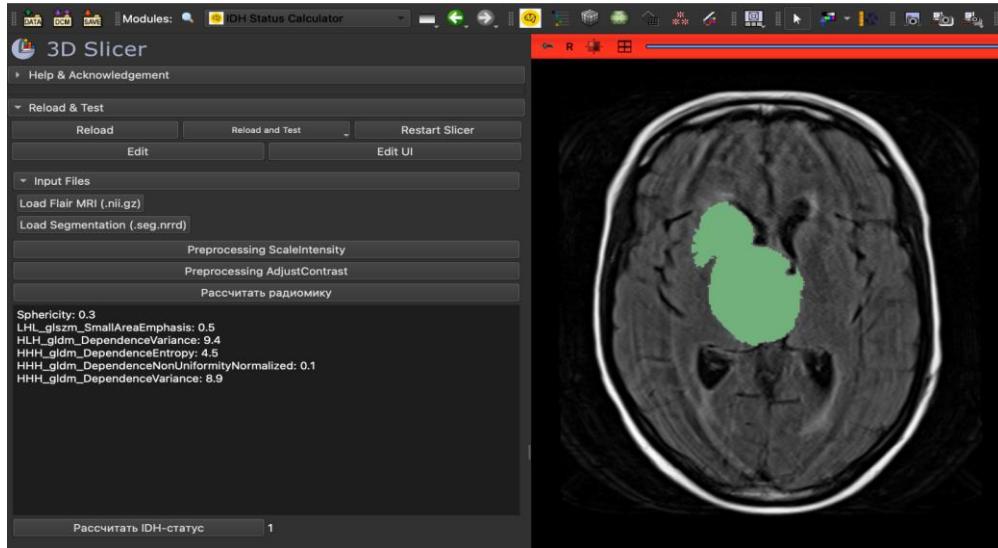


Рисунок 3 – Пример расчёта значений целевых радиомических характеристик и определения IDH-статуса с помощью расширения «IDH Status Calculator» для объёмного образования головного мозга, подозрительного на диффузную глиому взрослых, на уровне мозолистого тела и базальных ядер справа (T2FLAIR-ВИ, акс.)

Примечание: справа — результат сегментации зоны интереса

Данное исследование имело своей целью изучение возможности потенциального практического применения радиомических данных в реалиях первичного диагностического поиска в структуре отечественного здравоохранения при визуализации диффузных глиом взрослых как наиболее часто встречающегося типа первичных образований головного мозга. Нами учитывались проблема низкой распространённости и ограниченной финансовой доступности некоторых методик лучевого исследования, преимущества классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., техническая разнородность первичных данных визуализации, оператор-зависимость при выделении областей поражения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были задействованы данные медицинской визуализации на основе ИП T2-FLAIR, являющейся одной из наиболее широко используемых для диагностики патологий головного мозга. В качестве зон интереса были определены участки гиперинтенсивного МР-сигнала,

ассоциированные с неопластическим процессом и включающие как структурные изменения, обусловленные опухолевой инфильтрацией, так и области перифокального отёка.

Предварительная обработка исходно неоднородных данных МР-визуализации и сегментация зон интереса осуществлялись с использованием некоторых доступных инструментов с открытым кодом, в том числе представленных в программе 3D Slicer. Из зон интереса диффузных глиом взрослых автоматически извлекались количественные показатели, характеризующие их с точки зрения формы, а также пространственно и текстурно; помимо этого анализировались данные, подвергавшиеся вейвлет-преобразованию. С помощью традиционно применяемых для данных целей статистических инструментов выявлена совокупность количественных характеристик зон интереса, достоверно ассоциированных с IDH-статусом. В анализ были включены только образования глиального ряда, диагностированные в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., так как, в отличие от предыдущих пересмотров, её структура подразумевает отсутствие IDH-мутации только в случае первичной глиобластомы среди всех типов диффузных глиом взрослых.

Таким образом, становится возможным построение бинарной классификации предиктивной модели лишь на основании наличия/отсутствия IDH-мутации, без необходимости в исходной осведомлённости рентгенолога о патоморфологическом типе опухоли, что делает полученные результаты применимыми в ходе первичного лучевого исследования при подозрении на образование глиального ряда. Практическое использование разработанного алгоритма позволит ускорить, автоматизировать и, вероятно, финансово оптимизировать диагностические процедуры при подозрении на диффузную глиому взрослых путём неинвазивного исключения из дифференциального ряда первичной глиобластомы (IDH-дикий тип, WHO G4). Перспективным представляется его адаптация к решению задач подбора персонализированной терапии при наличии противопоказаний к проведению стереотаксической биопсии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены эффективные и устойчивые радиометрические характеристики диффузных глиом взрослых, достоверно ассоциированные с IDH-статусом ($p < 0,01$): сферичность - AUC = 0.661 [0.505 - 0.804], ННН энтропия зависимости - AUC

= 0.764 [0.605 - 0.879], ННН нормализованная неравномерность зависимости - AUC = 0.766 [0.605 - 0.879], ННН дисперсия зависимости - AUC = 0.770 [0.605 - 0.879], HLН дисперсия зависимости - AUC = 0.745 [0.580 - 0.861], LHL акцент на малые области - AUC = 0.750 [0.605 - 0.879].

2. Оптимальная комбинация методов предварительной обработки исходных изображений, выделения зон интереса и классификационной модели машинного обучения при определении IDH-статуса диффузных глиом взрослых на основе традиционных данных T2FLAIR-ВИ при МРТ головного мозга включает методы: масштабирования интенсивности, «Посрезовое калькирование» ($p < 0,01$) и «Случайный лес» ($p = 0,005$) соответственно (применение совокупности данных инструментов позволило повысить эффективность разработанной предиктивной модели на 15,5% по сравнению с другими комбинациями).

3. Разработанная предиктивная радиомическая модель обладает высокой прогностической способностью при определении IDH-статуса диффузных глиом взрослых: AUC = $0,845 \pm 0,056$ ($p = 0,005$).

4. Выявленная взаимосвязь значений радиомических характеристик ННН энтропия зависимости, ННН нормализованная неравномерность зависимости, ННН дисперсия зависимости, HLН дисперсия зависимости, LHL акцент на малые области и IDH-статуса диффузных глиом взрослых обусловлена зависимостью степени неоднородности МР-сигнала зон интереса на воксельном уровне от выраженности морфологической внутриопухолевой гетерогенности ($p < 0,01$). Взаимосвязь радиомической характеристики сферичность и IDH-статуса определяется выраженной перифокальным вазогенным отёка при условии сегментации в качестве зоны интереса всей области изменённого МР-сигнала на T2FLAIR-ВИ, ассоциированного с опухолевым поражением ($p < 0,01$).

5. Установлены высокие значения ключевых показателей качества радиомической модели при работе с тестовой выборкой: точность – 0,867, точность истинных предсказаний – 0,875, полнота – 0,875, F1-мера – 0,874; при работе с внешними данными: точность – 0,767, точность истинных предсказаний – 0,722, полнота – 0,867, F1-мера – 0,788.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения прогностической способности разработанной модели классификации следует учитывать значения всех установленных радиомических

предикторов IDH-статуса: сферичность, ННН энтропия зависимости, ННН нормализованная неравномерность зависимости, ННН дисперсия зависимости, НЛН дисперсия зависимости, ЛЛН акцент на малые области.

2. Предварительную обработку первичных T2FLAIR-ВИ головного мозга пациентов с подозрением на диффузную глиому взрослых перед практическим применением разработанной модели классификации целесообразнее выполнять по методу масштабирования интенсивности.

3. Выделение зон интереса в структуре МР-изображений при практическом применении разработанного полуавтоматизированного диагностического алгоритма эффективнее выполнять по методу «Посрезовое калькирование».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании полученных данных перспективной представляется разработка методики цветового картирования зон интереса с целью привнесения элемента субъективного визуализационного анализа в процесс интерпретации количественных радиомических данных.

Актуальным является повышение устойчивости и прогностической эффективности разработанной радиомической модели посредством количественного анализа альтернативных ИП в структуре традиционного протокола первичного МР-исследования головного мозга, увеличения объёма обучающей выборки, разработки метода автоматической сегментации зон интереса.

Целесообразно повышение диагностической способности модели путём установления взаимосвязей радиомических характеристик и дополнительных молекулярно-генетических маркеров диффузных глиом взрослых согласно актуальной классификации ВОЗ опухолей ЦНС с целью неинвазивного получения информации о патоморфологическом типе и степени злокачественности при подозрении на образование глиального ряда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маслов, Н.Е. Некоторые особенности радиомики и радиогеномики глиобластом: что лежит за пределами изображения? / Н.Е. Маслов, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 2. – С. 70-80.

2. Маслов, Н.Е. Разработка принципов адаптации радиогеномного подхода к визуализации глиальных опухолей в рамках инициальных

диагностических мероприятий / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов, В.М. Моисеенко [и др.] // **Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.** – Т. 14, № 1. – С. 168-176.

3. Маслов, Н.Е. Анализ методик нормализации данных магнитно-резонансной томографии и сегментации зон интереса при радиогеномном подходе к визуализации глиом / Н.Е. Маслов, Д.А. Валенкова, Г.Е. Труфанов, В.М. Моисеенко / **Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии.** – 2024. – Т. 23, №4. – С. 149-158.

4. Маслов, Н.Е. Радиомика в дифференциальной диагностике глиобластомы в условиях первичной нейроонкологической визуализации / Н.Е. Маслов, Д.А. Валенкова, А.М. Синица [и др.] // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2025. – Т. 19, №1. – С. 30-42.

5. Маслов, Н.Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике глиальных опухолей головного мозга в свете новой классификации опухолей ЦНС / А.С. Сидорина, С.Р. Шерифов, Н.Е. Маслов [и др.] / Российский журнал персонализированной медицины. – 2023, Т. 6, № 3. – С. 50-60.

6. Маслов, Н.Е. Хирургическое лечение низкозлокачественных глиом функционально значимых зон головного мозга у детей: обзор литературы и клинические наблюдения / Д.В. Низолин, А.В. Ким, Ю.А. Зуева [и др.] / **Нейрохирургия.** – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 61–69.

7. Маслов, Н.Е. Опыт прогнозирования IDH-статуса глиальных опухолей на основе данных медицинской визуализации / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Лучевая диагностика и терапия – 2023. - № 14. – С. 37-38.

8. Маслов, Н.Е. Опыт прогнозирования P53-статуса глиальных опухолей с помощью трехступенчатой системы оценки VAK / Н.Е. Маслов // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. - № 14. – С. 36-37.

9. Маслов, Н.Е. Перспективы прогнозирования экспрессии KI67 в глиальных опухолях на основании данных МРТ/ Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал. – Т. 15. – 2023. – С. 123-124.

10. Маслов, Н.Е. Особенности радиогеномного подхода к визуализации глиом / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Трансляционная медицина» Тезисы Алмазовского молодёжного медицинского форума. – СПб, 2023. – Приложение №3. – С. 203.

11. Maslov, N. Perspective on glial tumours p53 status prediction using the three-stage VAK assessment system / N. Maslov, G. Trufanov, V. Moiseenko [et al.] // **In the Electronic Poster Online System of the European Society of Radiology.** doi: [10.26044/ecr2023/C-24442](https://doi.org/10.26044/ecr2023/C-24442).
12. Маслов, Н.Е. Некоторые особенности радиогеномного подхода к идентификации IDH-статуса глиом на основе данных МРТ / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов, В.М. Моисеенко, Н.А. Плахотина // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. – СПб., 2023. – С. 139-140.
13. Маслов, Н.Е. Некоторые особенности радиогеномного подхода к идентификации уровня экспрессии Ki-67 в глиальных опухолях на основе данных МРТ / Н.Е. Маслов // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. – СПб., 2023. – С. 141-142.
14. Маслов, Н.Е. Оценка нового визуализационного признака в качестве предиктора IDH-мутаций при глиальных опухолях / Н.Е. Маслов // Материалы VII Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия». – СПб., 2024. – С. 20-21.
15. Маслов, Н.Е. Радиогеномный подход к интерпретации традиционных данных магнитно-резонансной томографии при глиальных опухолях / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Сборник тезисов VII Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия». – СПб., 2024. – С. 21-22.
16. Маслов, Н.Е. Потенциальная клиническая роль радиометрического параметра Dependence entropy при первичной магнитно-резонансной томографии глиальных опухолей / Н.Е. Маслов // Материалы XV Международного конгресса «Невский радиологический форум». – СПб., 2024. – С. 36.
17. Маслов, Н.Е. Радиометрика как инструмент для получения дополнительных клинических данных при первичной лучевой диагностике глиальных опухолей: анализ роли постконтрастных T1-взвешенных изображений в качестве предиктора IDH-статуса / Н.Е. Маслов // Материалы XV Международного конгресса «Невский радиологический форум». – СПб., 2024. – С. 36-37.
18. Маслов, Н.Е. Разработка нейровизуализационной статистической модели прогнозирования степеней злокачественности глиальных опухолей / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Материалы XXIII Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Поленовские чтения». – СПб., 2024. – Т. 16. – С. 192-194.

19. Маслов, Н.Е. Прогнозирование уровней экспрессии индекса пролиферативной активности Ki67 при первичной лучевой диагностике глиальных опухолей / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Материалы XVIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». – М., 2024. – С. 91.

20. Маслов, Н.Е. Прогнозирование IDH-статуса при первичной лучевой диагностике глиальных опухолей / Материалы XVIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». - М., 2024. – С. 90.

21. Маслов, Н.Е. Предиктивная эффективность радиометрических характеристик относительно значений индекса пролиферативной активности при глиальных опухолях / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Материалы VII Петербургского медицинского инновационного форума. – СПб., 2024. – Приложение №2. – С. 91.

22. Маслов, Н.Е. Нейрогенетика и радиометрика: корреляция при диффузных глиомах взрослых / Н.Е. Маслов, Г.Е. Труфанов В.М. Моисеенко [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Учение академика И.П. Павлова в современной системе нейронаук». – 2024. – С. 301-302.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИП – импульсные последовательности

МР – магнитно-резонансный (-ая, -ое, -ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

AUC (Area under the ROC-curve) – площадь под ROC-кривой

FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) – импульсная последовательность инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости

G (grade) – степень злокачественности

IDH (Isocitrate dehydrogenase) – фермент изоцитратдегидрогеназа

ROC (receiver operating characteristic) – рабочая характеристика приёмника

WHO (World Health Organization) – Всемирная организация здравоохранения