

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАСЛОВ

НИКИТА ЕВГЕНЬЕВИЧ

РАДИОГЕНОМИКА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

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

Санкт-Петербург

2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. РАДИОГЕНОМИКА В НЕЙРООНКОВИЗУАЛИЗАЦИИ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Определение, этиология, распространённость, патогенетические и патофизиологические особенности глиальных опухолей, диагностический облик и аспекты оказания медицинской помощи.....	13
1.2 Понятия радиогеномики и радиомики, структура рабочего процесса .....	24
1.3 Основные этапы развития радиогеномики как вспомогательного инструмента в нейроонкодиагностической практике .....	27
1.4 Повышение прогностического потенциала радиогеномного подхода к созданию предиктивных моделей посредством интеграции принципов радиомики .....	31
2.1 Целевая переменная, источники диагностических материалов .....	39
2.2 Первый этап: сбор материала; общая характеристика пациентов и данных визуализации.....	40
2.3 Промежуточные этапы: предварительная обработка МР-изображений, анализ инструментов сегментации зон интереса, извлечение радиомических характеристик; общая информация о классах радиомических показателей.....	46
2.4 Заключительный этап: извлечение радиомической сигнатуры; характеристика дополнительных методов препроцессинга, инструментов статистического анализа и моделей классификации.....	54
3.1 Характеристика процессов нормализации исходных изображений (сопоставление гистограмм, масштабирование интенсивности) и сегментации зон интереса («Посрезовое калькирование», «Прорастание из семян»).....	58

3.2 Результаты извлечения радиомической сигнатуры, выбор оптимального инструмента сегментации зон интереса .....	67
3.3 Результаты поиска оптимальной комбинации методов предварительной обработки исходных изображений и моделей классификации .....	77
3.4 Интерпретация предположительных взаимосвязей радиомических характеристик зон интереса и патоморфологических особенностей опухолей в зависимости от IDH-статуса.....	93
3.5 Оценка диагностической значимости модели.....	96
3.6 Приложение для неинвазивного определения IDH-статуса: общая характеристика рабочего процесса.....	99
3.7 Клинические примеры использования разработанного приложения.....	102
3.8 Резюме .....	107
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	119
ВЫВОДЫ .....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
Приложение А .....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 прогностического 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 <sup>11</sup>C-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**

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 правдивых 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**

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 ( $p < 0,01$ ).

### **Методология и методы исследования**

Исследование выполнено на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Отбор диагностических материалов осуществлялся на базе отделения лучевой диагностики ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Методология исследования включала мультимодальный и мультидисциплинарный подход на основе современных данных отечественной и зарубежной лучевой диагностики и нейроонкологии. Проводился обзор данных актуальных научных источников по теме работы, постановка цели и задач исследования, сбор и обработка клинико-нейроонковизуализационных данных пациентов с диффузными глиомами взрослых, ретроспективное исследование традиционных данных МРТ головного мозга и данных молекулярно-генетического анализа.

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).

### **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 для 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 апробация материалов диссертации**

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативной выборкой ( $n=76$ ), применением современного метода медицинской нейровизуализации, предварительной обработкой МР-данных, использованием моделей классификации на основе технологий машинного обучения, а также комплексным статистическим анализом, включавшим применение регрессионной модели Least Absolute Shrinkage and Selection Operation (LASSO), непараметрического теста Мэнна-Уитни, ROC-анализа, кросс-валидации с анализом показателей точности, точности правдивых предсказаний, полноты, F1-меры и площади под ROC-кривой, критерия Стьюдента, а также расчёт уровня значимости (p-value) и стандартного отклонения.

На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации, разработано расширение для компьютерной программы.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов и электронных постеров на российских 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).

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Внедрение результатов работы в практику**

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 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 обработку и расчёт количественных характеристик с последующим их статистическим анализом. Также автором осуществлялись создание и сравнительный анализ получаемых предиктивных моделей IDH-статуса.

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

## **Объем и структура 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.

# ГЛАВА 1. РАДИОГЕНОМИКА В НЕЙРООНКОВИЗУАЛИЗАЦИИ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Определение, этиология, распространённость, патогенетические и патофизиологические особенности глиальных опухолей, диагностический облик и аспекты оказания медицинской помощи

Глиальные опухоли – первичные образования ЦНС, развивающиеся из вспомогательных клеток нервной ткани, глиоцитов, являющихся одной из составляющих паренхимы головного мозга (Олюшин В.Е., 2005; Трашков А.П. и соавт., 2015; van den Bent M.J. et al., 2023).

Актуальность проблематики глиом, занимающих лидирующие позиции по распространённости среди первичных неоплазий головного мозга и составляющих не менее 80% от всех типов опухолевых образований ЦНС с заболеваемостью 4-8 случаев на 100 тыс. населения в год и 5-летней выживаемостью около 36%, обусловлена прогрессирующим увеличением удельного веса пациентов с данной патологией в общей структуре онкологической заболеваемости (вероятно, отчасти связанным с оптимизацией маршрутизации пациентов и наращиванием диагностических мощностей). Сказывается и отсутствие убедительных решений по повышению эффективности лечения, за исключением некоторых успехов в сфере клинической и фундаментальной онкологии, связанных, в частности, с пополнением арсенала противоопухолевой химиотерапии и модернизацией технической оснащённости диагностических и нейрохирургических отделений (Олюшин В.Е. и соавт., 2013; Тиглиев Г.С. и соавт., 2004; Трашков А.П. и соавт., 2015; Горяйнов С.А. и соавт., 2017; Степанов И.А. и соавт., 2020; Гришин А.С. и соавт. 2023; Schaff L.R. et al., 2023; Weidl D. et al., 2025).

Несмотря на то, что, с позиций общей заболеваемости, глиальные опухоли считаются относительно редкими новообразованиями, они представляют одну из самых серьёзных проблем в онкологии по причине низкой выживаемости пациентов и необходимости ранней диагностики с последующим своевременным оказанием специализированной высокотехнологичной медицинской помощи (Гуляев Д.А. и соавт., 2024). С точки зрения реализации последней чрезвычайно полезной представляется достоверная идентификация факторов риска. Однако имеющиеся по этому поводу данные весьма противоречивы, и на сегодняшний день существует лишь несколько общепринятых и подтверждённых этиологических аспектов развития глиальных опухолей (Грецких К.В. и соавт., 2021; Ostrom Q.T., et. al., 2020; Yuan X. et al., 2025).

Воздействие ионизирующего излучения – единственный достоверно установленный на сегодняшний день фактор риска с наибольшим количеством доказательств в литературе (Дяченко А.А. и соавт., 2013; Грецких К.В. и соавт., 2021; Braganza M.Z. et al., 2012; Inskip P.D. et al., 2016; Francis S.S. et al., 2022).

Зачастую семейный анамнез не отягощён, и только в 5% случаев, согласно исследованиям некоторых авторов, можно расценивать данную патологию как унаследованную; ещё реже (в 1-2%) она дебютирует в составе наследственных синдромов (Wrensch M. et al., 1997; Louis D.N. et al., 2016; Rice T. et al., 2016).

Высокий социально-экономический статус традиционно ассоциируется с большим риском развития опухолей ЦНС. В качестве попытки интерпретации данной взаимосвязи наиболее разумной представляется гипотеза диагностической предвзятости, заключающейся в высоком проценте недиагностированных или неправильно классифицированных злокачественных новообразований головного мозга среди представителей низкого социально-экономического звена (Porter A.B. et al., 2015; Khanolkar A.R. et al., 2016; Cote D.J. et al., 2019).

Давно исследуется роль вирусных агентов в tumorigенезе, и на сегодняшний день наличие или отсутствие вирусной инфекции при определённых видах онкопатологии так же расценивается в качестве прогностического фактора. Изучалась потенциальная связь между вирусом простого герпеса 1 и 2 типов и

развитием опухолей головного мозга, но результаты оказались противоречивы и сложны для интерпретации (Горбунова В.Н., 2007; Neves A.M. et al., 2008).

Также в качестве возможного фактора риска развития опухолей (например, в лёгких, молочной железе) рассматривается воздействие химических агентов, в частности, из-за их жирорастворимости и способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В результате недавнего исследования была выявлена экспозиционно-зависимая мутационная сигнатура, связанная с воздействием таких веществ, как галоалканы, часто эксплуатирующихся в коммерческих целях в качестве хладагентов, пропеллентов, при грузоперевозках и в фармацевтической промышленности (Araldi R.P., et. al., 2018; Alexandrov L.B., et. al., 2020; Dlamini Z., et. al, 2021; Claus E.B., et al., 2022).

Наконец, отмечается выраженная нехватка доступных данных относительно возможной корреляции между возникновением глиальных опухолей и образом жизни, что вероятно обусловлено относительно низкими частотой встречаемости данной патологии и уровнем выживаемости, что затрудняет эпидемиологические исследования подобного рода (Pellerino A. et. al., 2022).

В соответствии с классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021), глиомы относятся к разделу «Глиомы, глионевральные опухоли, нейрональные опухоли», составляя в его структуре 3 первые группы: диффузные глиомы взрослых, а также диффузные глиомы низкой и высокой степеней злокачественности детского возраста (Крылов В. В. и соавт., 2023).

Диффузные глиомы взрослых являются наиболее частым типом первичных опухолей головного мозга (около 70% от всех внутримозговых новообразований). В целом же образования ЦНС носят преимущественно вторичный характер. Наиболее распространённая локализация – в полушариях мозга (лобные доли) (Трашков А.П. и соавт., 2015; Ostrom Q.T. et. al., 2020; Smith H.L. et. al., 2022). Данный тип включает в себя 3 морфологические формы: астроцитома IDH-mutant (IDH-мутантного типа); олигодендроглиома IDH-mutant, 1p19q-codeleted (коделеция 1p19q - потеря гетерозиготности по хромосомным плечам 1p и 19q); глиобластома IDH-wildtype (IDH-дикого типа) (Крылов В.В. и соавт., 2023).

Ведущими маркерами в диагностике первичных опухолей ЦНС остаются мутации в генах IDH1/IDH2 и коделеция 1p/19q. В соответствии с их наличием и последующим выявлением осуществляется планирование дальнейшего дифференциально-диагностического поиска и формулируется окончательный диагноз (Мацко М.В. и соавт., 2022).

IDH1, IDH2 – гены, кодирующие фермент изоцитратдегидрогеназа, являющийся звеном цикла Кребса и повышающий посредством комплекса биохимических взаимодействий устойчивость клетки к оксидативному стрессу, делая их в то же время более чувствительными к генетическим аберрациям и являясь тем самым подспорьем для прогрессирования глиальных опухолей. При этом клетки, характеризующиеся наличием мутации гена IDH1, более восприимчивы к противоопухолевой терапии, оказывающей цитотоксический эффект за счёт синтеза активных форм кислорода.

Таким образом, выявление IDH-мутации ассоциировано с относительно благоприятным прогнозом общей выживаемости: в соответствии с недавним исследованием, медианы выживаемости при глиобластомах IDH-дикого и мутантного типов (по классификации опухолей ЦНС ВОЗ, 2016) на фоне проведённого хирургического лечения, а также радио- и химиотерапии, составили 15 и 31 мес. соответственно (Кобяков Г.Л. и соавт., 2018; Крылов В.В. и соавт., 2023; Han S. et. al, 2020).

Коделеция 1p19q характерна для олигодендроглиом, 80% которых демонстрируют наличие данного генетического нарушения, практически всегда ассоцииированного с мутациями в генах IDH1 или IDH2 и коррелирующего с более высокой продолжительностью жизни и восприимчивостью к алкилирующим препаратам (при неглиальных образованиях почти не выявляется). Причины туморогенеза при наличии коделеции 1p19q на сегодняшний день окончательно не установлены. Высказываются соображения, согласно которым утрачиваемые участки содержат гены-супрессоры, такие как FUBP1 (far-upstream element (FUSE) binding protein) и CIC (homologue to Drosophila gene capicua), расположенные на хромосомах 1p и 19q соответственно (Карташев А.В. и соавт.,

2016; Крылов В.В. и соавт., 2023; Bettegowda C. et al., 2011; Arita H. et al., 2013). Отсутствует строгая взаимосвязь морфологии и степеней злокачественности глиом.

Таким образом, при астроцитомах выделяют 3 степени злокачественности, олигодендроглиомы дифференцируются на 2, глиобластома имеет 1. В то же время текущая классификация предписывает обязательное генетическое исследование удалённых опухолей с дальнейшим соблюдением принципа доминирования генетических критериев. Так, например, согласно данным многочисленных исследований, в случае, когда астроцитарная опухоль не до конца отвечает таким морфологическим признакам высокой степени злокачественности, как наличие некрозов и микрососудистой пролиферации, но характеризуется при этом отсутствием IDH-мутации, наличием мутации промотора гена TERT, амплификации гена EGFR и комбинации изменения числа копий хромосом (+7/–10), такое образование определяется как глиобластома IDH-дикого типа с присвоением 4 степени злокачественности, что, в свою очередь, является основанием для проведения лечения по соответствующим стандартам (Сидорина А.С. и соавт., 2023; Reuss D.E., et. al., 2015; Suzuki H., et. al., 2015; Brat D.J., et. al, 2018; Hasselblatt M., et al., 2018; McNamara C., et. al., 2021; Smith H. L., et. al., 2022).

Так, патоморфологическая диагностика первичных образований головного мозга в настоящее время перестала опираться исключительно на гистологические данные, став более многогранной. Соответственно, в ряде случаев та или иная генетическая аберрация теперь определяет не только прогноз или тактику лечения, но в первую очередь и сам диагноз (Мацко М.В. и соавт., 2022).

Как правило, глиобластомы IDH-дикого типа возникают у представителей старшей возрастной группы, редко развиваясь до 55 лет, с частотой встречаемости 47.7% среди всех первичных злокачественных образований ЦНС и заболеваемостью, составляющей 3-4 случая на 100 тыс. населения в год. Выживаемость в течение года с момента постановки диагноза не превышает 40%. Опухоли данного типа являются наиболее агрессивными: в большинстве случаев

смерть наступает в течение 15-18 месяцев даже при условии проведения химио- и лучевой терапии. Довольно быстро прогрессируют характерные для большинства глиом клинические проявления, обусловленные масс-эффектом, включающие головную боль (50%), головокружение, тошноту, рвоту, судорожные припадки (20-50%). Помимо этого, имеют место когнитивные и психопатологические расстройства (30-40%) различной выраженности в соответствии с локализацией и объёмом новообразований, очаговая неврологическая симптоматика (10-40%), а также проявления внутричерепной гипертензии, гидроцефалии (при окклюзии ликворных путей) и, в запущенных случаях, дислокационный синдром (Усатов С.А., 2000; Новосельцев С.В., 2024; Ostrom Q.T., et. al., 2020; McKinnon C. et al., 2021).

Современные стандарты лечения включают тотальную резекцию (при условии наличия анатомической возможности), лучевую терапию и химиотерапию темозоломидом (с последующей адьювантной терапией темозоломидом). Комбинация темозоломида с лучевой терапией повышает выживаемость по сравнению с изолированным применением лучевой терапии: 2-летняя выживаемость – 27.2% против 10.9%; 5-летняя выживаемость – 9.8% против 1.9%; отношение рисков – 0.6 [95% ДИ, 0.5 - 0.7];  $p<0,001$  (Stupp R., et. al., 2009; Nabors L. B., et al., 2020; van den Bent M.J., et. al., 2021; Schaff L.R., et al., 2023).

Глиобластома IDH-дикого типа представляет собой морфологически и генетически гетерогенную категорию опухолей, состоящую из множества различных подтипов, включая мелкоклеточный тип, имитирующий олигодендроглиому, гранулярноклеточный – с PAS-положительными цитоплазматическими включениями, эпителиоидный – с чётко очерченной обширной эозинофильной цитоплазмой, гигантоклеточный и т.д. (Kleinschmidt-Demasters B.K. et al., 2015; Smith H.L. et al., 2022).

Согласно данным иммуногистохимических исследований, данные образования характеризуются ядерной экспрессией ATRX и, помимо вышеупомянутых в диагностических критериях молекулярных аномалий,

демонстрируют делецию CDKN2A/B, мутации TP53, PTEN, амплификацию MDM2 или MDM4, мутации BRAF V600E (особенно при эпителиоидом подтипе) и метилирование промотора MGMT. Наиболее прогностически важным представляется статус метилирования промотора MGMT, так как он ассоциирован с потенциальным ответом на алкилирующие химиотерапевтические препараты. Также с его помощью можно прогнозировать как общую выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования у пожилых пациентов с глиобластомой, получающих алкилирующие агенты в дополнение к лучевой терапии. Согласно некоторым исследованиям, PTEN-мутации, имеющие место примерно в 40% глиом, делают их более восприимчивыми к лучевой терапии. Помимо этого, было показано, что ингибиторы EGFR при наличии его амплификации могут быть эффективны только при PTEN-интактных образованиях (Васильева Н.С., 2024; Bell E.H. et al., 2018; Alnahhas I. et al., 2020).

На момент постановки диагноза при традиционной МРТ глиобластома демонстрирует характерный «грубый» радиофенотип: гетерогенное образование с периферическим накоплением контрастного препарата, центральным некрозом и перифокальной зоной гиперинтенсивного МР-сигнала на T2FLAIR-ВИ. Все эти визуализационные признаки иллюстрируют те или иные аспекты биологии опухоли, такие как её активность, нарушение гематоэнцефалического барьера, а также неоваскуляризацию (участки контрастного усиления по периферии, отражающие солидный пролиферативный компонент), перифокальный вазогенный отёк и контраст-негативная опухолевая инфильтрация на его фоне (перитуморальная гиперинтенсивность на T2-/T2FLAIR-ВИ), гибель клеток (центральная контраст-негативная зона гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-/T2FLAIR-ВИ) (Colen R.R. et. al., 2015; Osborn A.G. et al., 2015).

IDH-мутантная астроцитома характеризуется наличием мутации в одном из генов IDH1 или IDH2, провоцирующей повышение выработки онкометаболита D-2-гидроксиглутарата, выступающего в качестве ингибитора ферментов, использующих  $\alpha$ -кетоглутарат в качестве кофактора (таких как некоторые ДНК-деметилазы), что, в свою очередь, приводит к CpG-гиперметилированию и

угнетению дифференцировки, стимулирующим онкогенез (Unruh D. et al., 2019; Smith H.L. et al., 2022).

Возникают данные новообразования, как правило, среди молодого населения (в среднем - в 38 лет) и редко выявляются в возрастной группе старше 55 лет с частотой встречаемости среди глиом, составляющей 7.3% для диффузных астроцитом и 6.8% – для анатомических астроцитом, и заболеваемостью, составляющей 0.46 и 0.42 на 100 тыс. населения для диффузной и анатомической астроцитом соответственно (данные в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ, 2016) (Pellerino A. et al., 2022).

Согласно клиническим рекомендациям, после хирургического лечения пациентам с верифицированными IDH-мутантными астроцитомами 3-4 степеней злокачественности показано проведение лучевой и химиотерапии (PCV - прокарбазин, ломустин, викристин / CV или монотерапия темозоломидом), 2 степени злокачественности – в зависимости от наличия факторов высокого риска раннего рецидива (возраст старше 40 лет, размер образования более 60 мм, неврологический дефицит, поражение 2 долей или мозолистого тела) – радиотерапия и химиотерапия PCV/CV или МР-контроль раз в 3-6 месяцев (Улитин А.Ю. и соавт., 2022).

Зачастую при IDH-мутантных астроцитомах выявляются мутации гена TP53, приводящие к выраженному накоплению аномального белка p53 более чем в половине ядер опухолевых клеток. Помимо этого, примерно в 90% случаев имеют место ATRX-мутации, способствующие потере нормальной экспрессии ATRX в опухолевых клетках, что обуславливает необходимость исследования p53 и ATRX в ходе дифференциальной диагностики диффузных глиом. Так, например, глиома у пациента молодого возраста, демонстрирующая выраженную экспрессию p53 и утрату ATRX, вероятно, будет характеризоваться наличием так называемой неканонической IDH-мутации (в случае отрицательного результата иммуногистохимического исследования IDH1 R132H) (Takami H. et al., 2015; Ebrahimi A. et al., 2016).

Степень злокачественности IDH-мутантных астроцитом варьируется от 2 до 4 в зависимости от наличия анаплазии, митотической активности, некрозов, микрососудистой пролиферации и гомозиготной делеции CDKN2A/B (Brat D.J. et al., 2020).

В настоящее время даже обладающие достаточным для отнесения к четвертой степени злокачественности количеством высокозлокачественных морфологических признаков IDH-мутантные образования больше не классифицируются как глиобластомы, так как они менее агрессивны, чем их аналоги IDH-дикого типа (Shirahata M. et al., 2018). Тем не менее, рекомендуемый стандарт терапии высокозлокачественных IDH-мутантных астроцитом остаётся аналогичным таковому для глиобластомы IDH-дикого типа, однако в ходе клинических исследований лечение может претерпевать изменения в зависимости от IDH-статуса и степени злокачественности (van den Bent M. J. et al., 2021).

Визуализационные характеристики данного типа опухолей могут варьировать. Высокоспецифичным для IDH-мутантных астроцитом с отсутствием коделации 1p/19q является широко известный МР-паттерн «T2/FLAIR mismatch», заключающийся в наличии зон несоответствия сигнальных характеристик, где относительно гипоинтенсивный на T2FLAIR-ВИ участок в структуре образования характеризуется гиперинтенсивностью на T2-ВИ (Ucisik F.E. et al., 2025). Однако в связи с тем, что, по данным недавних исследований, регулярно выявляющиеся зоны некроза, повышенной клеточности или гиперваскуляризации характеризуются визуализационными особенностями, несопоставимыми с применением вышеупомянутого «T2/FLAIR mismatch», на его базе был представлен несколько более функциональный МР-паттерн, позволяющий с определённой степенью вероятности предполагать IDH-статус глиальных опухолей путём оценки «невооружённым» глазом, – «подавление сигнала от жидкости в контраст-негативной части опухоли». Разница заключается в том, что для его использования отсутствует необходимость соблюдения принципа аналогичного несоответствия большей частью опухоли, и, кроме того, данный паттерн применим к участкам, не накапливающим контрастный препарат, обладая

потенциалом эффективного использования при визуализационном анализе выражено морфологически неоднородных образований, например, при глиобластоме. Контрастное усиление для IDH-мутантных астроцитом 2 степени злокачественности нехарактерно, однако по мере возрастания grade данный визуализационный признак отмечается всё чаще, как и наличие перитуморальной зоны структурных изменений (Patel S.H. et al., 2021).

Для верификации диагноза олигодендроглиомы, помимо коделции всего плеча 1p/19q, необходимо выявление IDH-мутаций, из чего следует, что возникающая в результате несбалансированной транслокации истинная коделеция 1p/19q всегда определяется в сочетании с IDH1 или IDH2 мутациями (Labussiere M. et al., 2010; Yip S. et al., 2012; Eckel-Passow J.E. et al., 2015).

Также большинство олигодендроглиом характеризуется наличием мутаций промотора гена TERT. В отличие от IDH-мутантных астроцитом, при олигодендроглиомах зачастую сохраняется ядерная экспрессия ATRX и отсутствует накопление повреждённого p53. Выявление делеции CDKN2A/B ассоциировано со сравнительно худшим прогнозом (Yip S. et al., 2012; Suzuki H. et al., 2015; Cancer Genome Atlas, 2015; Appay R. et al., 2019).

Олигодендроглиомы составляют около 5% всех нейроэпителиальных опухолей ЦНС с частотой встречаемости в 10 раз меньше таковой для глиобластом, средний возраст дебюта - 43 года (Кожахметова А. О. и соавт., 2019; Ostrom Q.T. et al., 2017). Они представляют собой медленно прогрессирующие образования с инфильтративным характером роста, длительное время остающиеся бессимптомными. Манифестируют чаще всего с развития судорожного приступа – очагового или двустороннего (вторично генерализованного). С течением времени возможна трансформация симптоматики в соответствии с локализацией, размерами. На поздних стадиях может отмечаться лептоменингеальное метастатическое поражение (Кожахметова А. О. и соавт., 2019; Tork C.A. et al., 2024).

В зависимости от наличия анаплазии, митотической активности, некроза и микрососудистой пролиферации выделяют 2 степени злокачественности: 2 и 3.

Пациентам с олигодендроглиомой 3 степени злокачественности в послеоперационном периоде рекомендованы лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) (PCV или монотерапия темозоломидом). При полном ответе на ХТ проведение ЛТ может быть отложено в качестве резерва лечения при развитии рецидива (Louis D.N. et al., 2021; Улитин А.Ю. и соавт., 2022).

У пациентов с олигодендроглиальными опухолями с коделецией 1p/19q вероятная 20-летняя общая выживаемость после ЛТ в сравнении с таковой, дополненной назначением комбинации прокарбазина, ломустина и винкристина, составила 13,6% против 37,1% соответственно (80 пациентов; отношение рисков - 0,6 [95% ДИ, 0,35-1,03];  $p=.06$ ) (Schaff L.R. et al., 2023).

Визуализируются олигодендроглиомы, как правило, на уровне коры или подкоркового белого вещества головного мозга в виде зоны неоднородного гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ с нечёткими контурами. Может определяться кальцификация (Кожахметова А.О. и соавт., 2019). Контрастное усиление встречается менее чем в 25% случаев олигодендроглиом 2 степени злокачественности и более чем в 70% поражений 3 степени, что ассоциировано со сравнительно худшим прогнозом. Олигодендроглиомы могут демонстрировать более высокие относительные показатели объёма церебрального кровотока и более низкие значения измеряемого коэффициента диффузии в сравнении с таковыми для IDH-мутантных астроцитом тех же грейдов, тем самым имитируя более агрессивное поведение.

Таким образом, последние 15 лет ознаменовались значительным углублением понимания молекулярно-биологических аспектов поведения глиом, однако, высокозлокачественные образования ЦНС характеризуются выраженной внутриопухолевой гетерогенностью, которая, наряду с такими факторами как нарушение работы систем репарации ДНК и присутствие плюрипотентных стволовых опухолевых клеток с заведомо неизвестной дифференцировкой, по-прежнему остаётся одним из ведущих аспектов снижения эффективности лечения и возникновения рецидивов (Мацко Д.Е. и соавт., 2021; Qazi M.A. et al., 2017; Hu L.S. et al., 2020; Fu Y. et al., 2025).

## 1.2 Понятия радиогеномики и радиомики, структура рабочего процесса

«Золотым стандартом» медицинской визуализации опухолей головного мозга, по мнению большинства авторов, остаётся МРТ, позволяющая добиться максимально качественного и убедительного уровня дифференциации здоровых и патологически изменённых тканей, а также жидкостных сред (Алиханов А.А., Шимановский Н.Л., 2017; Захарова Н.Е. и соавт., 2020; Гайбуллаев Ш. О., Химматов И.Х., 2024; Khan K.H. et al., 2023; Missaoui R. et al., 2025). Однако, традиционный протокол исследования при рутинной интерпретации его данных не предоставляет информацию о молекулярно-генетических и биофизических особенностях образования и его микроокружения, в связи с чем стремительно повышается интерес к передовым методикам МР-визуализации и инструментам пред-/постобработки диагностических изображений, в частности на основе принципов радиогеномики и радиомики (Lin K. et al., 2022; Fan H. et al., 2024).

На сегодняшний день их интеграция представляется перспективной с точки зрения идентификации гистологических и генетических особенностей новообразований, сокращения времени принятия клинических решений, прогнозирования ответа на лечение (Bahrami N. et al., 2018; Sun Q. et al., 2021).

Радиогеномика является стремительно развивающимся связующим звеном между многообразием данных медицинской визуализации и различными геномными событиями (Sun X. et al., 2013; Thrall J.H., 2015; Gillies R.J. et al., 2016).

Радиомика совмещает в себе принципы лучевой диагностики, компьютерных наук и математической статистики, не будучи в свою очередь сосредоточенной на поиске конкретных взаимосвязей радиофенотипов и генотипов опухолей (Yip S. et al., 2016; Mayerhoefer M.E. et al., 2020). Она представляет собой методологию количественного подхода к интерпретации данных медицинской визуализации, заключающуюся в автоматизированной

экстракции определённых «радиомических характеристик» в виде цифровых показателей (Gillies R.J. et al., 2016; Shur J.D. et al., 2021).

Таким образом, основная роль радиогеномики заключается в статистическом анализе извлечённых признаков с целью поиска тех из них, значения которых демонстрируют достоверную корреляцию с экспрессией исследуемых иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик (Lo Gullo R. et al., 2020; Liu Z. et al., 2023).

По данным современных ученых, практическая применимость принципов радиогеномики и радиомики в онкологии преимущественно объясняется либо задачами неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований, либо перспективами прогнозирования клинических исходов (Chaddad A. et al., 2019; Chaddad A. et al., 2019; Awuah W.A. et al., 2025). Помимо этого, существуют соображения, согласно которым в будущем такой подход сможет не только дополнить или даже заменить устоявшиеся диагностические манипуляции за счёт преимущества атравматичности, но и потенциально сократить время принятия клинических решений, повысить прогностическую эффективность (Jackson R.J. et al., 2001; Lambin P. et al., 2017).

В общем виде радиогеномный подход к поиску вышеуказанных взаимосвязей включает в себя следующие этапы (Fan H. et al., 2024):

- выделение МР-паттернов, присущих конкретному типу новообразований, из данных медицинской визуализации;
- биопсия опухолей с последующим иммуногистохимическим / молекулярно-генетическим анализом;
- статистическое сопоставление данных, полученных на 1 и 2 этапах, с последующим выявлением прогностически эффективных корреляций;
- внешняя валидация предиктивной модели с использованием набора визуализационных данных, не принимавших участия в её разработке.

В свою очередь методология радиомики как неотъемлемого вспомогательного инструмента классического радиогеномного анализа

традиционно рассматривается в виде 5 последовательных процессов (Fan H. et al., 2024; Soleymani Y. et al., 2025):

1. Получение изображения.
2. Выбор и сегментация зоны интереса.
3. Извлечение радиомических характеристик.
4. Создание и обучение прогностической модели (путём статистического соотнесения полученных результатов с данными патоморфологических исследований - интеграция принципов радиогеномики).
5. Оценка прогностической эффективности модели.

Глобально прослеживаются определённые сходства вышеописанной совокупности действий с механизмом функционирования активно применяемых по всему миру технологий распознавания образов на базе принципов машинного или глубокого обучения, где изображения сначала как бы «раскладываются» на определённые признаки, после чего осуществляется моделирование, в ходе которого последние соотносятся непосредственно с классификационными задачами. Каждый следующий этап в структуре данной последовательности зависит от методик, применявшимся на предыдущем (Hatt M. et al., 2019).

После выделения зон интереса необходимо извлечь, проанализировать и исключить большое количество радиомических характеристик, сосредоточившись лишь на тех, которые проявляют себя наиболее эффективно для данной конкретной предиктивной модели (Mayerhoefer M.E. et al., 2020). В свою очередь принцип глубокого обучения сочетает в себе выбор наиболее оптимальных радиомических показателей и непосредственно генерацию модели с дальнейшим повышением точности прогнозирования. С этими целями применяются: алгоритм максимальной релевантности при минимальной избыточности (mRMR), последовательный прямой плавающий выбор и многомерный анализ главных компонент (Multiview-PCA) (Peng H. et al., 2005; Xia Z. et al., 2021; Yang J. et al., 2021). В результате ожидается снижение вероятности потенциального переобучения, связанного с высокой размерностью радиомических характеристик. Однако, по мнению H. Fan и соавторов (2024), общий недостаток

применения всех перечисленных методик заключается в высокой вариативности и отсутствии убедительной нормативной базы.

Мануальная сегментация медицинских изображений ассоциируется с выраженным временными затратами и характеризуется высоким уровнем оператор-зависимой вариативности, что, естественно, может оказывать влияние на её точность с вероятным последующим снижением качества радиогеномного анализа (Cardenas C.E. et al., 2019).

Поэтому в настоящее время при построении предиктивных моделей всё чаще используется автоматическое выделение зон интереса на основе алгоритмов машинного обучения (Harrison K. et al., 2022; Song Z. et al., 2024; Liu H. et al., 2024). Однако имеются данные, согласно которым радиометрические характеристики, извлечённые из областей, выделенных вручную, демонстрируют сопоставимую прогностическую эффективность относительно признаков, полученных в результате применения глубокой нейронной сети с целью сегментации (Choi Y. et al., 2020).

Таким образом, за последние два десятилетия были проведены сотни исследований, в ходе которых неоднократно были продемонстрированы перспективы применения инструментов радиогеномики и радиометрии, доказана высокая их эффективность при выполнении целого ряда дифференциально-диагностических и прогностических задач, определены направления развития.

### **1.3 Основные этапы развития радиогеномики как вспомогательного инструмента в нейроонкодиагностической практике**

Первые работы по расширению и углублению диагностической ценности данных медицинской визуализации датируются 2007 годом. С тех пор были определены основные векторы доказательного подхода к возможности потенциального практического применения методов получения косвенной

информации о молекулярно-генетических особенностях опухолей посредством диагностических изображений (Kuo M.D. et al., 2007; Segal E. et al., 2007).

С целью доказательства целесообразности использования таких инструментов в клинической практике учёные сосредоточились на первоочерёдном поиске прямых взаимосвязей между генами и визуализационными характеристиками. Строились так называемые «ассоциативные карты», с помощью которых стало возможным не только получение общей информации об образованиях, но и статистически достоверное прогнозирование уровней экспрессии тех или иных генов, детерминирующих определённый опухолевый радиофенотип (Diehn M. et al., 2008).

Так, на основании предположения, согласно которому гипоксия обусловлена неадекватным уровнем кровотока посредством дефектной опухолевой сосудистой сети, была представлена сравнительная характеристика уровней экспрессии генов, провоцирующих ангиогенез и опухолевую гипоксию (VEGF, ADM, PLAUR, SERPINE1, CA12), в зависимости от наличия/отсутствия контрастного усиления в структуре интрапатомального локуса при глиобластомах (Harris A.L., 2002; Leo C. et al., 2004). В результате была обнаружена прямая корреляционная связь между фактом наличия контраст-позитивного компонента и выраженной экспрессией генной сигнатуры (Diehn M. et al., 2008).

Помимо этого, были получены статистически достоверные различия, свидетельствующие о том, что косвенно визуально идентифицируемые паттерны генной экспрессии могут интерпретироваться на основе МР-характеристик одного и того же новообразования, а не только при условии наличия выборки большого количества опухолей определённой природы (Liang Y. et al., 2005; Diehn M. et al., 2008).

Также M. Diehn et al., (2008) была определена достоверная связь между «масс-эффектом» и уровнями экспрессии генов, ответственных за клеточную пролиферацию и регуляцию клеточного цикла (Whitfield M.L. et al., 2002).

В дополнение к полученным результатам, учёные подтвердили гипотезу, согласно которой с помощью радиогеномного подхода возможно

прогнозирование выживаемости в зависимости от выявления определённых радиофенотипов. Так, путём ретроспективного анализа были продемонстрированы различные показатели медианы выживаемости пациентов с глиобластомами, характеризующимися так называемыми «инфильтративным» и «эдематозным» типами роста: 216 и 390 дней соответственно (Diehn M. et al., 2008).

Подобный подход с изучением разнообразных типов опухолей через призму ассоциированных с ними прогностически эффективных радиофенотипов по мнению некоторых авторов явился предтечей эры «виртуальной биопсии» (Beig N. et al., 2020).

Помимо этого, были представлены данные о возможности качественной и полуколичественной оценки характера объёмного патологического образования головного мозга при помощи метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с целью предположения о возможной степени его злокачественности. Критериями дифференциации опухолей высокой и низкой степеней злокачественности являлись: характер очага патологического накопления радиофармацевтического препарата (РФП), динамика его накопления в структуре опухоли, время и степень превышения накопления РФП по сравнению с мягкими тканями апоневротического шлема. Применение двухэтапного сканирования позволило повысить эффективность ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксизобутилизонитрилом в диагностике низкозлокачественных глиальных опухолей головного мозга (Труфанов Г.Е. и соавт., 2010).

Данные, полученные А.И. Баталовым и соавт. (2018), позволяют утверждать, что эффективной методикой дооперационной дифференциальной диагностики глиом низкой и высокой степеней злокачественности является 3D pCASL-перфузия: были обнаружены достоверные различия ( $p<0,001$ ) между максимальными значениями кровотока в опухолях и нормализованного показателя максимального кровотока относительно интактного белого вещества семиовального центра контралатерального полушария ( $AUC = 0,96$ ).

Таким образом, более 10 лет назад вектор развития радиогеномики был направлен на выявление взаимосвязей визуализационных характеристик образований и особенностей их физиологии, например: ассоциации между гипоинтенсивным МР-сигналом на постконтрастных Т1-ВИ и некротической тканью, гиперинтенсивным МР-сигналом на Т2-ВИ и отёком (Pope W. B. et al., 2008; Ellingson B.M., 2015).

Дальнейшие исследования были сосредоточены на трансформации имеющихся подходов к интерпретации данных визуализации по принципу «от общего – к частному», постепенно переходя от анализа радиофенотипа образования к изучению посредством радиогеномики конкретных морфологических составляющих, характеристика которых впоследствии осуществлялась не только субъективно, но и количественно, путём соответствующих измерений и расчётов (Ahanger A. B. et al., 2025).

Так, одной из наиболее значимых является работа Zinn P.O. et al., (2011), которые представили первый комплексный радиогеномный анализ: после сегментации зон перитуморального гиперинтенсивного сигнала на Т2FLAIR-ВИ использовалась методика МР-вolumетрии, с помощью которой они подразделялись на «большие», «средние» и «малые». В результате статистического анализа в группе с наиболее выраженными зонами перитуморального гиперинтенсивного МР-сигнала было идентифицировано максимальное снижение экспрессии miR-219, регулирующего в свою очередь экспрессию гена POSTN, что в конечном итоге способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и клеточной инвазии.

С тех пор обозначились сохраняющиеся и по сей день тенденции развития радиогеномики в нейроонквизуализации, где наибольшее внимание уделяется поиску новых связей между конкретными молекулярно-генетическими / иммуногистохимическими характеристиками глиом и присущими им радиофенотипическими особенностями, попыткам более точной неинвазивной классификации и определения степеней злокачественности, повышению точности

разрабатываемых статистических моделей относительно прогнозирования исходов.

Помимо этого, актуальны исследования по разработке неинвазивных методик дифференциальной диагностики рецидива, псевдопрогрессии и лучевого некроза (Zikou A. et al., 2018; Dagher R. et al., 2024). Согласно исследованиям, отечественных учёных в данной области, высоко достоверную информацию предоставляют данные магнитно-резонансной спектроскопии (МР-спектроскопии), ДВИ (Бахритдинов Б.Р. и соавт., 2025). Высокой диагностической значимостью обладают так же перфузионные исследования (Bobholz S.A. et al., 2025). Среди традиционных ИП относительно высоко релевантны с точки зрения оценки эффективности проводимого лечения данные постконтрастных Т1-ВИ — в том числе при применении по отношению к ним принципов радиомического анализа (Трофимова Т.Н. и соавт., 2016; Соловьёва С.Н. и соавт., 2023).

#### **1.4 Повышение прогностического потенциала радиогеномного подхода к созданию предиктивных моделей посредством интеграции принципов радиомики**

Первые публикации о внедрении инструментов радиомики в радиогеномику в онковизуализации датируются 2012 годом (Kumar V. et al., 2012; Lambin P. et al., 2012). Принципиальное отличие обновлённого подхода заключается в статистическом соотнесении несоизмеримо больших объёмов информации благодаря появлению возможности извлечения из данных медицинской визуализации характеристик, недоступных к интерпретации без дополнительных технических мощностей (Chicklore S. et al., 2012).

Первые исследования были нацелены на оценку эффективности текстурного анализа МР-изображений при дифференциальной диагностике глиом и прогнозировании выживаемости.

В работе K. Skogen et al., (2016), посвящённой неинвазивной классификации глиальных опухолей низкой и высокой степеней злокачественности, за основу была взята «методика фильтрации с использованием гистограмм». На первом этапе выделялись текстурные компоненты изображения, а затем гистограммы значений вокселей отфильтрованных и не отфильтрованных элементов изображений анализировались в соответствии со стандартными дескрипторами, такими как коэффициенты асимметрии и эксцесса, стандартное отклонение, среднее значение. Наилучший дифференциально-диагностический результат продемонстрировало стандартное отклонение с площадью под кривой 0,91.

Последующие исследования доказали, что оценка текстурных характеристик зон интереса, полученных с помощью техники рекурсивного исключения признаков на основе метода опорных векторов (при применении мультипараметрического протокола сканирования), существенно повышает эффективность разрабатываемой модели, достигая точности в 98,1% при дифференциальной диагностике глиом 3 и 4 степеней злокачественности (Tian Q. et al., 2018). Так, значения количественных (радиомических) показателей демонстрируют достоверные корреляции с особенностями молекулярного и генетического фенотипа образований. Помимо этого, радиомический арсенал был пополнен за счёт внедрения в процедуру анализа элементов глубокого обучения: например, предпринимались попытки прогнозирования IDH-статуса глиом с применением свёрточной нейронной сети (Chang K et al., 2017).

На сегодняшний день попытки использования технологий «искусственного интеллекта» (ИИ) предпринимаются с целью изучения возможности идентификации с его помощью инфильтративного роста, дифференциальной диагностики прогрессии и псевдопрогрессии, а также прогнозирования выживаемости, рецидива (Zikou A. et al., 2018; Rudie J.D. et al., 2019; Dagher R. et al., 2024). Помимо этого, по мнению ряда авторов, посредством данного подхода будет потенцирован новый виток в изучении такого феномена как внутриопухолевая гетерогенность (Fan H. et al., 2024; Fares J. et al., 2025).

Однако в то же самое время описывается ряд причин, по которым полномасштабное применение разработок на основе ИИ на сегодняшний день затруднительно (Fan H. et al., 2024). Это, прежде всего, необходимость работы с огромными массивами медицинских данных, доступ к которым ограничен; тем не менее, на сегодняшний день функционирует ряд зарубежных Интернет-платформ, позволяющих минимизировать барьер между информатикой и лучевой диагностикой путём предоставления анонимизированных данных медицинской визуализации и использования программ с открытым кодом, с помощью которых можно работать с диагностическими изображениями в 2D- и 3D-формате, осуществлять пре- и постпроцессинг, мануальную посрезовую сегментацию зон интереса и т.д. (Kim S. et al., 2021; Egger J. et al., 2022; Zhang L. et al., 2022).

Очевидно, потенциальный пользователь должен обладать соответствующим уровнем технической осведомлённости с тем, чтобы наиболее эффективно применять вышеупомянутые технологии. Для этого создаются мультидисциплинарные команды, в которых имеются специалисты с определенными инженерными компетенциями. Так, несмотря на экспоненциальный рост количества публикаций, освещающих исследования с применением технологий ИИ, на сегодняшний день более надёжным в плане практического применения обсуждаемых разработок представляется подход, подразумевающий непосредственное участие рентгенолога, где инструменты радиогеномики и радиомики носят вспомогательный, уточняющий и рекомендательный характер.

В одном из недавних исследований возможности неинвазивного прогнозирования IDH-статуса были задействованы импульсные последовательности T2, постконтрастная T1, а также ASL-перфузия. Наиболее эффективная модель включала в себя радиомические характеристики, извлечённые из данных всех 3 ИП: площадь под кривой – 0.82. При сравнении предиктивной способности радиомических признаков, извлечённых из каждой ИП по отдельности, наилучший результат продемонстрировала сигнатура на основе постконтрастных T1-ВИ (Peng H. et al., 2021).

В ходе другого исследования с целью прогнозирования IDH1-мутации при глиомах низкой степени злокачественности модель машинного обучения была разработана с помощью алгоритма «Случайного леса», а радиомические признаки экстрагировались из данных ИКД-карт (AUC - 0,879) (Cao M. et al., 2021).

Радиомические характеристики использовались также для неинвазивной идентификации генетических профилей ATRX, IDH1/2, MGMT и 1p19q (Haubold J. et al., 2021).

Предварительно обученная BraTS 2019 сеть DeepMedic продемонстрировала впечатляющие результаты с площадью под кривой 0,979 для прогнозирования потери экспрессии ATRX и 0,929, 0,999 и 0,854 – для прогнозирования IDH1/2-, 1p19q- и MGMT-мутаций соответственно. Кроме того, значительно улучшило диагностическую ценность предоперационного прогнозирования IDH1, MGMT и ATRX у пациентов с глиомой добавление к данным традиционных импульсных последовательностей МР-диффузии. Также при предикции ATRX, IDH1 и 1p19q был продемонстрирован высокий диагностический потенциал методики 18F-ФЭТ ПЭТ-МРТ (ФЭТ – фторэтилтироzin): площадь под кривой – 0,851, 0,887 и 0,978 соответственно (Kihira S. et al., 2021).

Отечественные учёные продемонстрировали высокую информативность применения ПЭТ-КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике глиом низкой и высокой степеней злокачественности ( $p<0,05$ ), в частности — диффузных астроцитом Grade II и III (Пронин И.Н. и соавт., 2020).

Несколько ранее группа исследователей обратила внимание на возможность радиомического прогнозирования индекса пролиферативной активности Ki-67 при глиомах низкой степени злокачественности на основе данных Т2-ВИ: в качестве радиомической сигнатуры были отобраны 9 радиомических признаков из 431, среди которых единственным самостоятельным достоверным предиктором экспрессии Ki-67 явились характеристика Spherical Disproportion, значения которой минимальны для идеальной сферы и прямо пропорциональны выраженности Ki-67 (Li Y. et al., 2017).

Высокую чувствительность при выявлении структурных изменений глиом в зависимости от степени злокачественности и значений Ki-67 продемонстрировала диффузионно-куртозисная МРТ. В ходе исследования так же было установлено, что наличие олигодендроглиального компонента в структуре опухоли не влияло на корреляцию параметров диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ) с Ki-67/MIB-1 LI; напротив, такая взаимосвязь была выявлена между наличием олигодендроглиального компонента и корреляцией параметров ДК-МРТ с грейдом (Пронин И.Н. и соавт., 2016).

Мультиомодальная модель, включающая в себя радиометрические характеристики новообразований, информацию об уровнях экспрессии белков (CIC, PIK3R1, FUBP1, p53, виментин) и прочие клинические данные, продемонстрировала значение площади под кривой 0,782 при прогнозировании выживаемости в когорте из 200 пациентов с глиобластомами IDH-дикого типа (по классификации опухолей ЦНС ВОЗ, 2016) (Chaddad A. et al., 2019).

Также оценивались изменения в прогностической способности разрабатываемых моделей при использовании альтернативных мануальным методик сегментации зон интереса. Так, на основании внедрения в процесс создания радиогеномной модели нейронной сети V-Net при исследовании данных предоперационных T2-ВИ 45 пациентов с глиобластомами были показаны результаты, сравнимые с таковыми при сегментации вручную, то есть прогностическая эффективность относительно IDH1-статуса радиометрических характеристик, экстрагированных обоими путями, была идентична (Choi Y. et al., 2020).

Среди текстурных признаков Харалика, полученных на основе предоперационных T2FLAIR-ВИ, была показана дифференциально-диагностическая ценность одного из них - гомогенности - относительно глиом низкого грейда с и без IDH-мутаций (Jakola A.S. et al., 2018).

С целью попытки прогнозирования IDH-статуса при глиобластомах с помощью методики логистической регрессии из данных постконтрастных T1-ВИ извлекались морфологические и текстурные радиометрические характеристики, а

также таковые, отражающие особенности интенсивности сигнала в пределах зоны интереса, продемонстрировавшие предиктивную эффективность, равную 51%, 85% и 59%, соответственно (Hsieh K.L. et al., 2017).

Группой ученых осуществлялась оценка прогностической способности радиомических характеристик относительно коделации 1p/19q: на основе данных T2FLAIR-ВИ, нативных и постконтрастных Т1-ВИ были выявлены 52 радиомических признака в когорте из 47 пациентов с IDH-мутантными глиомами низкой степени злокачественности. Наилучший результат был достигнут с помощью классификатора Ensemble Bagged Trees с площадью под кривой 0,87 (Shofty B. et al., 2018). Впоследствии, по причине возраставшей необходимости индентификации наиболее эффективного классификатора для прогнозирования IDH-статуса при диффузных глиомах, на основе 704 радиомических характеристик, извлеченных из данных предоперационных МРТ головного мозга 126 пациентов, были проанализированы 8 классических алгоритмов машинного обучения: в результате наиболее многообещающим, с прогностической эффективностью – 0,931, был признан алгоритм «Случайного леса» (Wu S. et al., 2019).

В исследовании H. Zhou et al., (2019) предиктивная модель для прогнозирования IDH-статуса и коделации 1p/19q разрабатывалась на основе извлечения радиомических характеристик из данных T2FLAIR-ВИ и постконтрастных Т1-ВИ с использованием вышеупомянутого алгоритма «Случайного леса». Среди 15 наиболее эффективных радиомических показателей (помимо данных о возрасте пациентов на момент дебюта) лидировали характеристики формы и гистограмм – площадь под кривой составила 0,921.

Согласно Y. Ren et al., (2018), при глиомах низкой степени злокачественности наивысшая эффективность разрабатываемой предиктивной модели относительно прогнозирования IDH-статуса и потери ядерной экспрессии ATRX достигается путём комплексного подхода, заключающегося во включении в радиогеномный анализ комбинации радиомических характеристик, извлечённых

из данных нескольких импульсных последовательностей, как то – ИКД, T2FLAIR-ВИ, постконтрастные T1-ВИ.

За три года с момента последнего пересмотра классификации опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021) зарубежом был опубликован ряд исследований, являющихся многообещающими в соответствии с продемонстрированными высокими показателями прогностической эффективности.

W. Rui et al., (2023) представили предиктивную модель IDH-статуса на основе импульсных последовательностей T2FLAIR и T1CE, однако, с целью повышения её точности, в анализ также были включены данные QSM (quantitative susceptibility mapping – количественное картирование магнитной восприимчивости); площадь под ROC-кривой для модели на основе T2FLAIR – 0.69, для комбинации T2FLAIR, T1CE и QSM — 0.88.

S. Zhong et al., (2022) сосредоточились исключительно на анализе данных рутинных ИП (T1, T1CE, T2), однако помимо этого ими были использованы и так называемые модели обработки естественного языка, анализирующие посредством семантических векторов протоколы описания МРТ и прочую документально оформленную клинико-анамнестическую информацию, с последующей её обработкой и включением в процесс обучения с целью заведомого повышения прогностической эффективности (AUC при определении IDH-статуса – 0.98).

Таким образом, неоднозначность подходов к выявлению мутаций и радиогеномному прогнозированию генной экспрессии при глиальных опухолях очевидна. В большинстве случаев учёные получают сравнимые показатели точности разрабатываемых предиктивных моделей независимо от применяемых методов и методик медицинской визуализации и инструментов идентификации оптимального набора радиомических характеристик.

Несмотря на результаты двадцатилетнего периода изучения возможностей неинвазивного прогнозирования актуальных клинических данных, получаемых по сей день путём биопсии и последующего иммуногистохимического / молекулярно-генетического анализа, внедрение накопленных навыков и

многообещающих теоретических моделей в рутинный клинико-диагностический процесс на настоящий момент невозможно по причине целого ряда вышеозначенных обстоятельств технического, юридического и процессуального характера (Wang Z. et. al., 2025). Однако, на фоне актуальности сокращения временных затрат на верификацию глиальных опухолей и определение степеней злокачественности, на данном этапе представляется перспективной попытка внедрения в диагностическую практику рекомендаций по дополненной интерпретации данных первичной нейроонковизуализации.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Целевая переменная, источники диагностических материалов

В качестве целевой молекулярно-генетической переменной для неинвазивного радиомического прогнозирования при диффузных глиомах взрослых был избран IDH-статус, определение которого широко используется в клинической практике с целью дифференциальной диагностики данного типа опухолей на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова».

С целью оценки диагностической значимости неинвазивной предиктивной модели IDH-статуса, разработанной при использовании установленного оптимального набора инструментов предварительной обработки данных визуализации, сегментации зон интереса и классификации, в исследование был включён проспективный этап, задействовавший радиогеномный анализ первичных МР-исследований головного мозга дополнительной этнически разнородной выборки пациентов с верифицированным диагнозом и идентифицированным IDH-статусом из архива ReMIND открытой базы данных The Cancer Imaging Archive (TCIA) за 2022-2024 гг. в соответствии с разработанным алгоритмом прогнозирования IDH-статуса. TCIA – ресурс по деидентификации и хранению большого общедоступного архива данных онковизуализации, финансирующейся Cancer Imaging Program (CIP), входящей в состав Национального института онкологии США (United States National Cancer Institute - USNCI), и управляемой Национальной лабораторией исследований рака им. Фредерика (Frederick National Laboratory for Cancer Research - FNLCR).

Информация в структуре архива организована согласно локализации патологического процесса, его гистологическим характеристикам и задействованным в процессе диагностики методам и методикам визуализации. Отдельное внимание удалено предоставлению связанных с изображениями вспомогательных данных, таких как особенности и результаты лечения пациентов.

## **2.2 Первый этап: сбор материала; общая характеристика пациентов и данных визуализации**

Исследование основано на ретроспективном анализе первичных данных МРТ головного мозга по стандартному протоколу 46 пациентов с верифицированными диффузными глиомами взрослых и известным IDH-статусом из архивов ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова» и ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за 2021-2023 гг.

На первом этапе производили ретроспективные поиск и отбор диагностической и анамнестической информации, на основании которой создавалась структурированная база данных и разрабатывалась статистическая модель. Информацию получали из архивов вышеперечисленных учреждений, в соответствии со следующими критериями включения и невключения.

**Критерии включения:**

- возраст старше 18 лет;
- наличие данных первичного МР-исследования головного мозга по стандартному протоколу;
- наличие признаков интракраниального объемного образования по данным анализируемого МР-исследования;
- наличие данных последующих патоморфологического и молекулярно-генетического исследований биопсийного / резекционного материала, согласно

которым имеет место верифицированное объёмное образование глиальной природы с идентифицированным IDH-статусом.

Критерии невключения:

- соответствие резекционного / биопсийного материала фрагментам тканей головного мозга с признаками реактивного глиоза при сопоставлении морфологической картины с данными дальнейшего иммунофенотипирования;
- артефакты МР-изображений;
- анамнестические упоминания о предшествующих анализируемому МР-исследованию фактах хирургического, химио- и радиолечения головного мозга;
- аномалии развития головного мозга.

В таблице 1 представлено распределение образований по патоморфологическому типу, степени злокачественности и наличию IDH-мутаций в структуре исследуемой выборки.

Таблица 1 – Распределение образований по патоморфологическому типу, степени злокачественности и наличию IDH-мутаций (n = 46)

	Диагноз	n (%)
Патоморфологический тип	Глиобластома G4	24 (52.2%)
	Олигодендроглиома G3	7 (15%)
	Астроцитома G3	5 (11%)
	Астроцитома G4	5 (11%)
	Олигодендроглиома G2	3 (6.5%)
	Астроцитома G2	2 (4.3%)
IDH-статус	wildtype	24 (52%)
	mutant	22 (48%)

Из Таблицы 1 следует, что большинство образований составляли глиобластомы G4, так как, согласно действующей классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2021), данный тип характеризуется отсутствием IDH-мутаций: таким образом, были проанализированы 24 глиобластомы G4 (IDH-wt), а также 22 образования, характеризовавшиеся наличием IDH-мутаций, представленные олигодендроглиомами (G2-3) и астроцитомами (G2-4).

Из данных, представленных на рисунке 1, следует, что наиболее часто глиомы определялись в лобных долях, реже – в височных долях и мозолистом теле; на уровне каждой из других перечисленных областей головного мозга опухоли определялись не чаще 2 раз в пределах выборки.

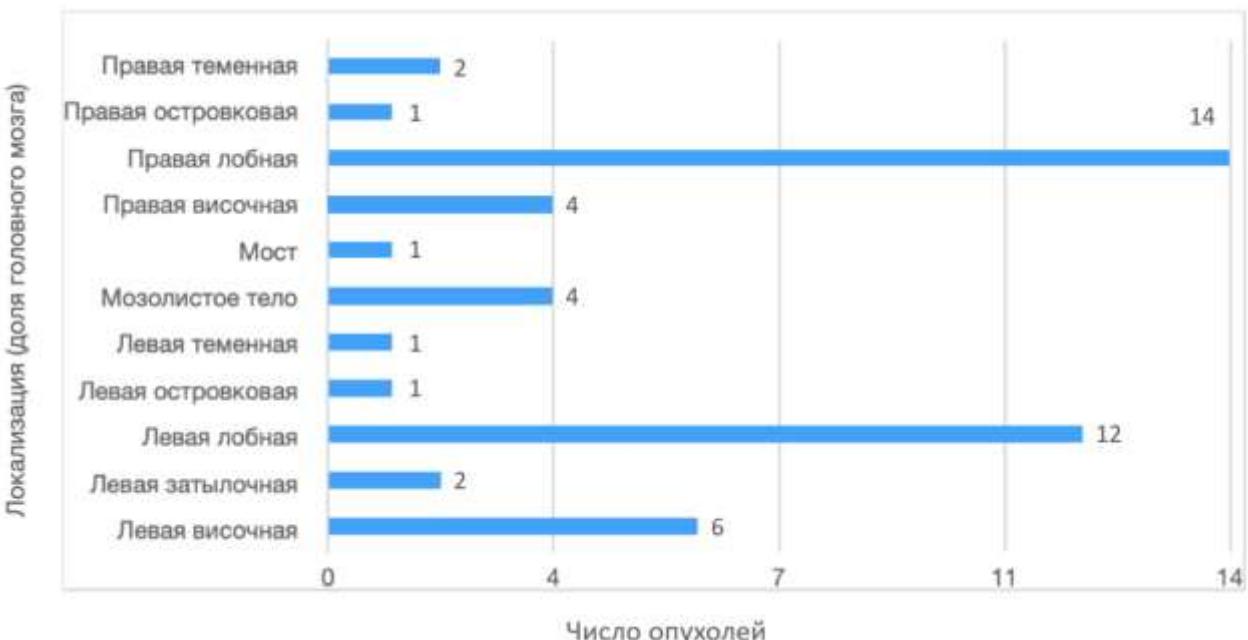


Рисунок 1 – Распределение образований по локализации (n)

Примечание: согласно данным, приведённым на Рисунке 1,  $n = 48$  – это объясняется одновременной локализацией некоторых образований в нескольких анатомических зонах головного мозга

Средний возраст дебюта заболевания – 52,6 года (min – 18,0 лет, max – 84,7 года); средний возраст дебюта заболевания у пациентов с образованиями IDH-дикого типа – 60,8 лет (min – 18,5 лет, max – 84,7 года), IDH-мутантного типа – 45,0 лет (min – 18,0 лет, max – 76,4 лет).

На Рисунке 2 представлены данные о распределении глиальных опухолей по возрасту дебюта заболевания в зависимости от патоморфологического типа в пределах исследуемой выборки.

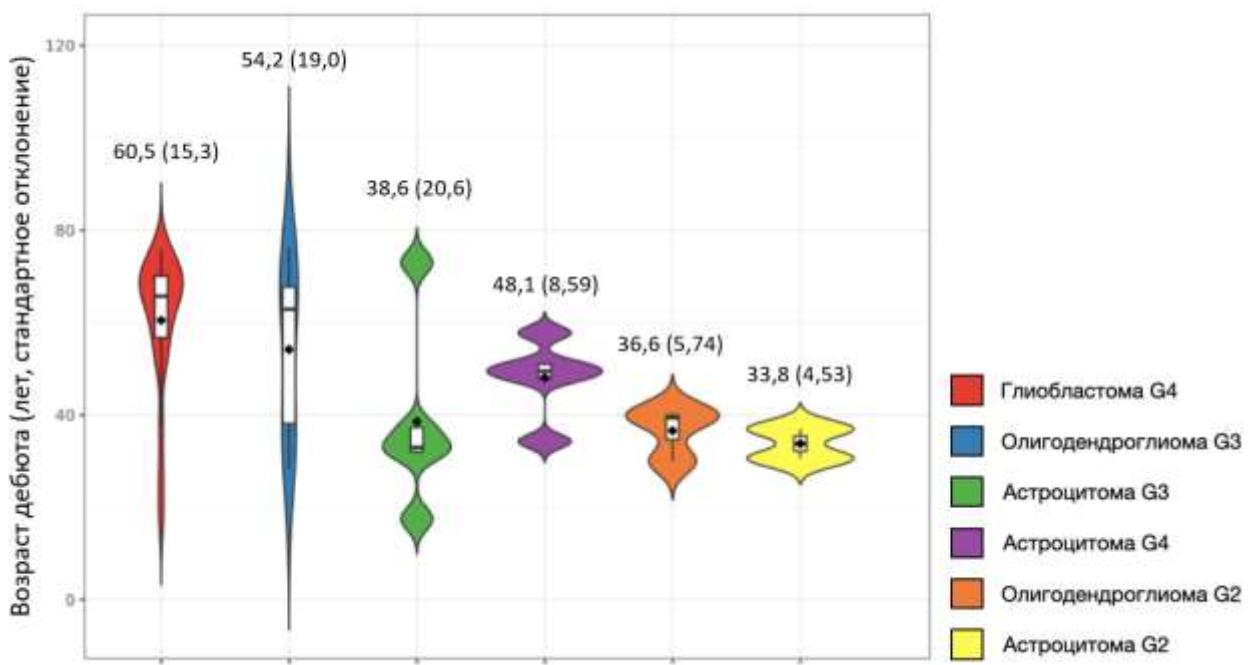


Рисунок 2 – Распределение глиальных опухолей по возрасту дебюта заболевания в зависимости от патоморфологического типа

Исходя из данных, представленных на рисунке 2, наибольший средний возраст дебюта заболевания был характерен для пациентов с глиобластомами G4 – 60,5 лет, в то время как наименьший – для астроцитом G2 – 33,8 лет.

В таблице 2 представлены данные о распределении образований по наличию контрастного усиления в зависимости от патоморфологического типа.

Таблица 2 – Распределение образований по наличию контрастного усиления в зависимости от патоморфологического типа

Патоморфологический тип	Наличие КУ, n (%)	
	да	нет
Глиобластома G4 (n = 22)	20 (83,4%)	4 (16,6%)
Олигодендроглиома G3 (n = 7)	1 (14%)	6 (86%)
Астроцитома G3 (n = 5)	1 (20%)	4 (80%)
Астроцитома G4 (n = 5)	4 (80%)	1 (20%)
Олигодендроглиома G2 (n = 3)	1 (33%)	2 (67%)
Астроцитома G2 (n = 2)	0 (0%)	2 (100%)
Всего	27 (58,7%)	19 (41,3%)

Согласно данным, представленным в Таблице 2, контраст-позитивные образования преобладали среди глиобластом G4 и астроцитом G4.

МР-изображения головного мозга пациентов были получены с использованием 15 различных МР-томографов (GE: Signa Creator, Signa Excite, Signa HDxt; Hitachi Aperto; Philips: Achieva, Ingenia, Prodiva CS, Siemens: Magnetom Avanto, Magnetom Espree, Magnetom Harmony, Magnetom Skyra, Magnetom Symphony, Magnetom Verio; Toshiba: Vantage Elan, Vantage Titan; индукция магнитного поля 1,5-3 Тл), так как в ряде случаев проанализированные первичные МР-исследования из архивов вышеуказанных лечебно-профилактических учреждений выполнялись пациентами до госпитализации в сторонних медицинских организациях.

Традиционный протокол исследования головного мозга пациентов с подозрением на интракраниальное объемное образование включал следующие импульсные последовательности: T2-ВИ, T2FLAIR-ВИ, T1FS-ВИ, постконтрастные T1FS-ВИ, SWI, DWI; в данном исследовании были использованы T2FLAIR-ВИ и постконтрастные T1FS-ВИ (с целью выполнения последних в ходе сканирования пациентам внутривенно вводились парамагнитные гадолиний-содержащие препараты в соответствии с показаниями и режимами дозирования).

Технические параметры представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры импульсных последовательностей

Импульсная последовательность, плоскость	Толщина среза, мм	Поле обзора	TR, мс	TE, мс
T2FLAIR-ВИ, ах	2 - 6	186 x 230, 199 x 220, 201 x 230, 226 x 250	4800 - 11000	61 - 365,27
Постконтрастные T1FS-ВИ, ах	0,9 - 6	187 x 250, 192 x 256, 230 x 230, 256 x 256	6,03 - 1980	2,39 - 13

Образцы тканей головного мозга пациентов были получены в результате стереотаксической биопсии, выполненной с целью диагностики нейропатологии и

её молекулярной характеристики, а также при удалении опухоли в рамках стандартов оказания медицинской помощи пациентам с интракраниальными объемными образованиями.

Для выявления мутантного статуса IDH1 (в частности, иммунореактивности IDH1R132H) был использован иммуногистохимический анализ, проводимый в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Далее представлена краткая характеристика пациентов проспективного этапа исследования в виде распределения отобранных образований из архива ReMIND по патоморфологическому типу, степени злокачественности и наличию IDH-мутаций (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение образований из архива ReMIND по патоморфологическому типу, степени злокачественности и наличию IDH-мутаций (n = 30)

	Диагноз	n (%)
Патоморфологический тип	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%)
IDH-статус	wildtype	15 (50%)
	mutant	15 (50%)

Из данных, приведённых в таблице 4, следует, что большинство опухолей проспективного этапа исследования так же составляли глиобластомы G4, так как, согласно действующей классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2021), данный тип характеризуется отсутствием IDH-мутаций. Таким образом, было проанализировано 15 глиобластом G4 (IDH-wt) и 15 образований, характеризовавшихся наличием IDH-мутаций, представленных олигодендроглиомами (G2-3) и астроцитомами (G2-4).

## **2.3 Промежуточные этапы: предварительная обработка МР-изображений, анализ инструментов сегментации зон интереса, извлечение радиомических характеристик; общая информация о классах радиомических показателей**

Одной из задач препроцессинга в ходе радиомического анализа является снижение различий между результирующими зависимостями характеристик зон интереса от особенностей предшествующих этапов рабочего процесса, в частности, от параметров сканирования.

Таким образом, учитывая техническую неоднородность анализируемых данных визуализации, обусловленную использованием различных МР-томографов с отличающимися параметрами их получения в пределах одних и тех же импульсных последовательностей, с целью стандартизации разрабатываемого алгоритма и повышения воспроизводимости результатов на втором этапе исследования осуществлялась предобработка исходных МР-изображений по методам сопоставления гистограмм (Histogram Matching) и масштабирования интенсивности (Scale Intensity) с использованием программного пакета с открытым кодом 3D Slicer (Fedorov A. et al., 2012); также с помощью 3D Slicer осуществлялась сегментация зон интереса T2FLAIR-ВИ и постконтрастных T1FS-ВИ – третий этап (подробная характеристика процессов нормализации исходных изображений и сегментации зон интереса в ходе данного исследования приведена в Главе 3.1). В качестве зоны интереса была определена вся ассоциирующаяся с опухолевым поражением область гиперинтенсивного МР-сигнала на T2FLAIR-ВИ с захватом кистозных и/или некротических, геморрагических и обызвествлённых компонентов, так как данный подход призван существенно ускорить процесс сегментации в рамках первичного МР-исследования, а также до определённой степени стандартизировать разрабатываемый алгоритм, нивелируя потенциальные разнотечения в процессе идентификации тех или иных конкретных структурных компонентов образования, учитывая вышеописанный оператор-зависимый характер сегментации.

На четвёртом этапе из сегментированных зон интереса автоматически извлекались радиометрические характеристики, подразделяющиеся на следующие классы (большинство definиций признаков, приведённых ниже, соответствует таковым, представленным Инициативой по стандартизации биомаркеров изображений (Image Biomarker Standardization Initiative - IBSI) (Zwanenburg A., et al., 2016):

– Характеристики формы (shape) – включают 14 дескрипторов формы и размера трёхмерной зоны интереса (не зависящих от распределения показателей интенсивности серого в её пределах), значения которых рассчитываются на основе некой «приближенной» конфигурации, задаваемой так называемой «треугольной сетью». Для построения которой её вершины сначала определяются как точки на середине границы между вокселям, включённым в область интереса, и вокселям вне её. Далее путём их соединения генерируется сеть из треугольников, каждый из которых содержит 3 соседние вершины и делит каждое из своих рёбер ровно с одним треугольником. Данная сеть создаётся с использованием алгоритма «марширующих кубов», где куб  $2 \times 2$  перемещается через пространство маски, и каждая из позиций его углов затем помечается как «сегментированная» (1) или «не сегментированная» (0) (Рисунки 3, 4).

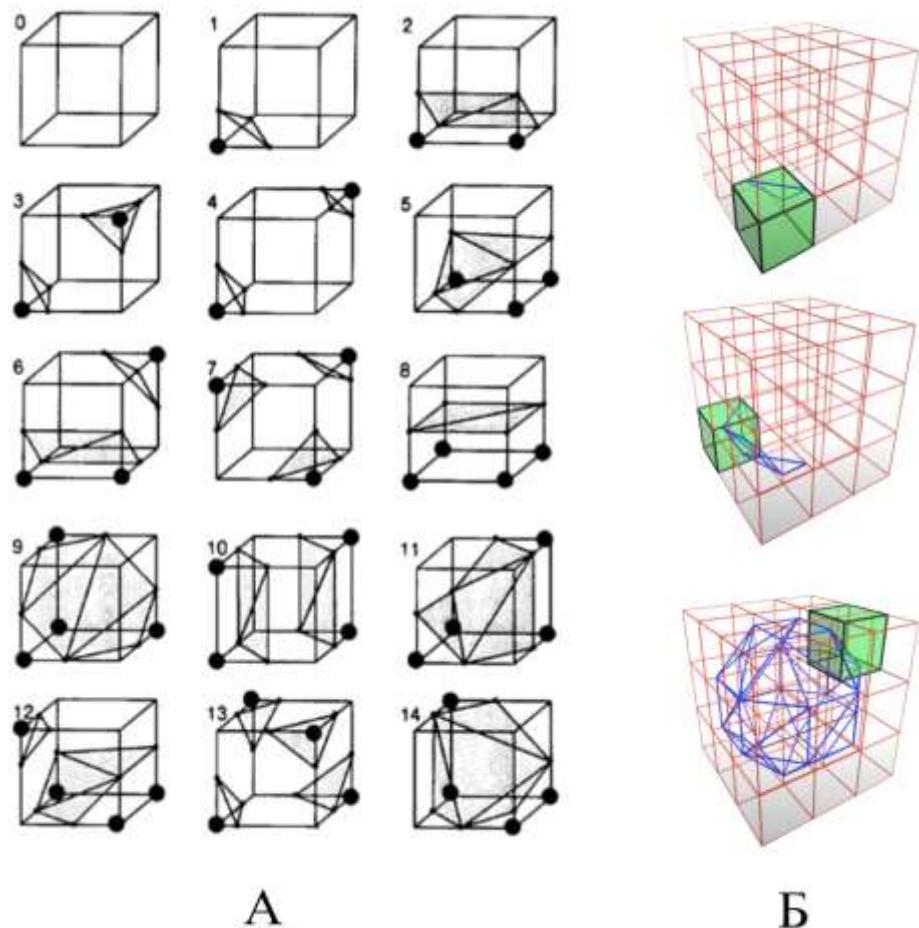


Рисунок 3 – Алгоритм «марширующих кубов»: А – 14 основных паттернов триангуляции: 0 - тривиальный случай нахождения куба кнутри или кнаружи от поверхности, а стало быть - отсутствия треугольников, 1 - поверхность отделяет одну вершину куба от 7 остальных - как следствие, куб содержит 1 треугольник с вершинами в местах пересечения рёбер, и т.д.; Б – различные положения куба при перемещении через пространство маски (Lorensen W. E. et al., 1998)



Рисунок 4 – Пример треугольной сети для всей поверхности головного мозга (Jain M. et al., 2021)

Рассматривая углы как отдельные биты двоичного числа, получается уникальный индекс куба (0-255), который впоследствии используется для определения того, какие треугольники в нём присутствуют. Нормали, полученные из векторного произведения 2 из 3 рёбер, всегда ориентированы в одном и том же направлении — это необходимо для получения корректного значения объёма сети.

– Характеристики первого порядка (firstorder) – описывают распределение интенсивностей серого вокселей зоны интереса с помощью 18 основных широко используемых показателей (большинство основано на методе гистограмм).

– Характеристики матрицы совпадений уровней серого (Gray Level Co-occurrence Matrix - GLCM) – 24 показателя, демонстрирующие частоту встречаемости вокселей с одинаковыми и схожими значениями интенсивности по шкале серого в структуре зоны интереса, численно характеризуя текстуру изображения, где матрица определяется как  $P(i,j|\delta,\theta)$  и представляет количество комбинаций, при которых уровни серого  $i$  и  $j$  встречаются в 2 вокселях изображения, находящихся на расстоянии  $\delta$  вокселей под углом  $\theta$  (Haralick A., et. al., 1973) (Рисунок 5).

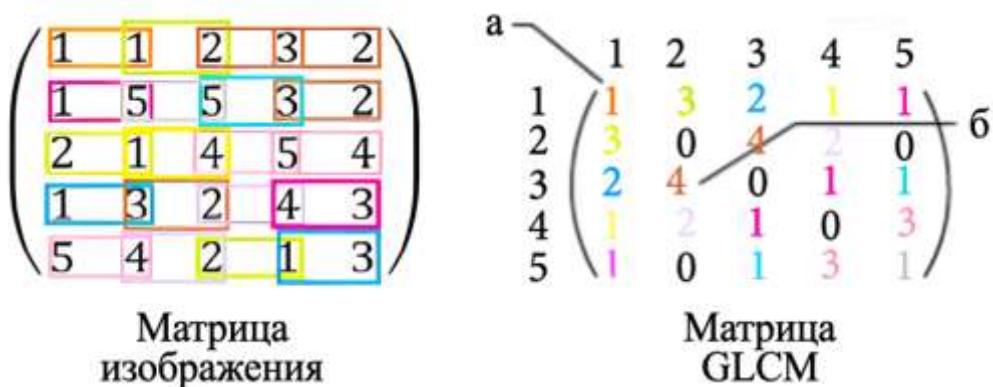


Рисунок 5 – Пример матрицы совпадений уровней серого: а - показатель, равный 1, в положении (1, 1) означает, что комбинация из 2 вокселей, характеризующихся интенсивностью серого, равной 1, и находящихся на расстоянии  $\delta = 1$  под углом  $\theta = 0$  градусов (горизонтальное направление), встречается в матрице изображения 1 раз; б - показатель, равный 4, в положении (3, 2) (а также (2, 3) означает, что комбинация из 2 вокселей, характеризующихся интенсивностью серого, равной 2 и 3, и находящихся на расстоянии  $\delta = 1$  под углом  $\theta = 0$  градусов, встречается в матрице изображения 4 раза (Jain M., et al., 2021)

– Показатели матрицы размеров зон с определёнными уровнями серого (Gray Level Size Zone Matrix - GLSZM) – 16 количественных характеристик областей с теми или иными уровнями серого, определяемых числом связанных вoxelей одинаковой интенсивности -  $P(i, j)$ , где  $(i, j)$  - количество зон с уровнем серого  $i$  и размером  $j$  в зоне интереса (Рисунок 6). В отличие от GLCM и GLRLM, для всех направлений в её структуре рассчитывается только одна матрица (Thibault G. et. al., 2009).

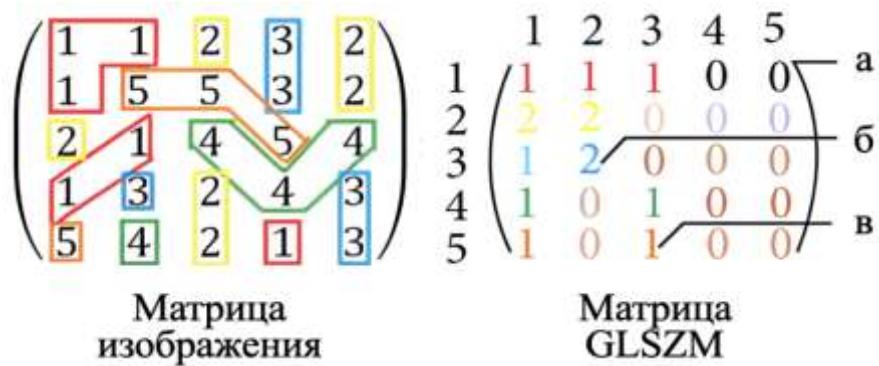


Рисунок 6 – Пример матрицы размеров зон с определёнными уровнями серого: а - показатель, равный 0, в положении (1, 5) означает, что зона, состоящая из 5 voxelей с интенсивностью серого, равной 1, отсутствует в матрице изображения; б - показатель, равный 2, в положении (3, 2) означает, что зона, состоящая из 2 voxelей с интенсивностью серого, равной 3, встречается в матрице изображения дважды; в - показатель, равный 1, в положении (5, 3) означает, что зона, состоящая из 3 voxelей с интенсивностью серого, равной 5, встречается в матрице изображения лишь единожды (Jain M. et al., 2021)

– Показатели матрицы яркостной зависимости (Gray Level Dependence Matrix - GLDM) – 14 характеристик пространственных связей между созависимыми voxelами. Яркостная зависимость определяется количеством связанных voxelей, расположенных на удалении  $\delta$  и зависящих от центрального voxelя (Рисунок 7). Соседний voxel с уровнем серого  $j$  считается зависимым от центрального voxelя с уровнем серого  $i$ , если  $|i-j| \leq \alpha$ , где  $\alpha$  - пороговое значение зависимости. В матрице яркостной зависимости -  $P(i, j)$  -  $(i, j)$  описывает количество раз, когда voxel с уровнем серого  $i$  и с  $j$  зависимых voxelей встречается в изображении (Sun C. et al., 1983).

Матрица изображения	$\begin{pmatrix} 5 & 2 & 5 & 4 & 4 \\ 3 & 3 & 3 & 1 & 3 \\ 2 & 1 & 1 & 1 & 3 \\ 4 & 2 & 2 & 2 & 3 \\ 3 & 5 & 3 & 3 & 2 \end{pmatrix}$
---------------------	---

	0	1	2	3 ...
Матрица GLDM	1	0	1	2 1
	2	1	2	3 0
	3	1	4	4 0
	4	1	2	0 0
	5	3	0	0 0

Рисунок 7 – Пример матрицы яркостной зависимости ( $\alpha=0$ ,  $\delta=1$ ): показатель, равный 1, в положении (1, 1) означает, что воксель со значением интенсивности по шкале серого 1 и одним зависимым вокселям встречается в матрице изображения один раз (выделен красным); показатель, равный 2, в положении (1, 2) означает, что в матрице изображения присутствуют 2 вокселя со значениями интенсивности 1 и двумя зависимыми вокселями (выделены зелёным); показатель, равный 1, в положении (1, 3) означает, что воксель со значением интенсивности 1 и тремя зависимыми вокселями встречается лишь однажды (жёлтый цвет) (Jain M., et al., 2021)

– Показатели матрицы протяжённости последовательных серий (Gray Level Run Length Matrix - GLRLM) – 16 количественных характеристик серий, определяющихся числом последовательно расположенных вокселей с одинаковыми значениями уровней серого (Рисунок 8). В матрице  $P(i,j|\theta)$  элемент  $(i,j)$  описывает количество серий, характеризующихся интенсивностью по шкале серого  $i$  и длиной, равной  $j$ , встречающихся в матрице зоны интереса под углом  $\theta$  (Galloway M.M., 1975; Chu A., et. al., 1990; Tang X., 1998; Xu D., et al., 2004).

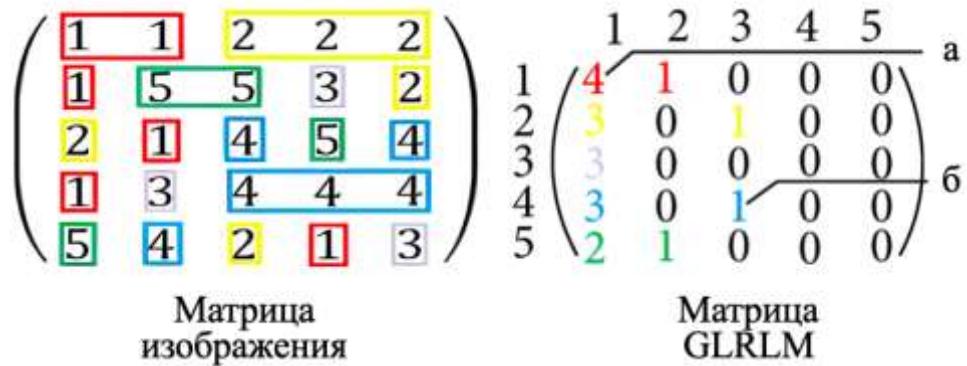


Рисунок 8 – Пример матрицы протяжённости последовательных серий;  $\theta = 0$  градусов (горизонтальное направление): а - показатель, равный 4, в положении (1, 1) означает, что последовательность, состоящая из 1 вокселя с интенсивностью, равной 1, встречается в матрице изображения 4 раза; б - показатель, равный 1, в положении (4, 3) означает, что последовательность, включающая 3 вокселя со значениями по шкале серого, равными 4, встречается в матрице изображения 1 раз (Jain M., et al., 2021)

– Показатели матрицы различий оттенков серого соседних вокселей (Neighbouring Gray Tone Difference Matrix - NGTDM) – 5 количественных характеристик разницы между значением серого для определённого вокселя и средним значением серого соседних вокселей на расстоянии  $\delta$  (Рисунок 9). Сумма абсолютных разностей для уровня серого  $i$  отображается в матрице (Amadasun M., et al., 1989).

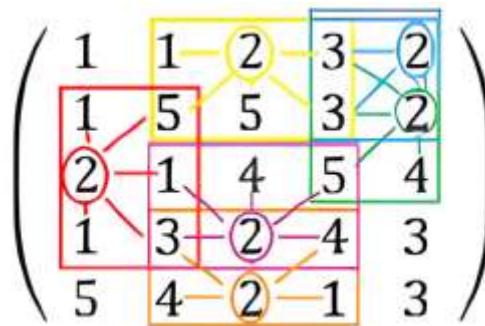


Рисунок 9 – Пример матрицы различий оттенков серого соседних вокселей – сумма абсолютных разностей для вокселей со значениями серого, равными 2 ( $\delta = 0$ ):  $|2-11/5|+|2-17/5|+|2-24/8|+|2-17/5|+|2-14/5| = 4.8$  (Jain M., et al., 2021)

Все классы признаков, за исключением характеристик формы, не зависящих от показателей интенсивности по шкале серого, могут быть рассчитаны либо на основе исходных данных, либо с использованием таковых, подвергшихся применению фильтров.

Таким образом, дополнительные радиометрические характеристики извлекались при помощи дискретного вейвлет-преобразования, являющегося важным инструментом анализа МР-изображений. Данный алгоритм включает в общей сложности 8 фильтров - по 4 для высокочастотных и низкочастотных сигналов и работает по принципу поддиапазонного кодирования. В результате объёмное изображение с использованием трёхмерных пространственных осей «раскладывается» на 8 так называемых «субобъёмов» с извлечением из них радиометрических характеристик и последующей их частотной дискриминацией. Изначально трёхмерный объём фильтруется по оси X с получением высокочастотных и низкочастотных сигналов: H (x, y, z) и L (x, y, z) соответственно. Затем этот процесс повторяется по оси Y, и появляются 4 поддиапазона: HL, HH, LL, LH. На третьей оси (Z) они фильтруются в общей сложности на 8 «разложенных» объёмов изображений, обозначенных как LLL, LLH, LHL, LHH и HLL, HLH, HHL, HHH. Например, LLH – это объём изображений, преобразованных с помощью фильтров низких частот по осям X и Y, а также фильтра высоких частот по оси Z (Çinarer G., et al., 2020). Для данных «субобъёмов» были экстрагированы по 6 классов радиометрических данных (за исключением характеристик формы, как было отмечено выше).

Так, для каждой зоны интереса суммарно была извлечена 851 радиометрическая характеристика (first order - 18, GLSZM - 16, NGTDM - 5, GLRLM - 16, GLDM - 14, GLCM - 24, shape - 14 - всего 107) + 8 x 93 (без shape) = 851).

## **2.4 Заключительный этап: извлечение радиомической сигнатуры; характеристика дополнительных методов препроцессинга, инструментов статистического анализа и моделей классификации**

Пятый этап исследования включал 2 подэтапа.

Первый подэтап – получение радиомической сигнатуры с помощью метода прогнозного анализа (на основе логистической регрессии), посредством которой становятся доступными данные о вероятности принадлежности образования к группе IDH-мутантных. Иными словами – установление достоверных предикторов IDH-статуса для данной выборки в структуре всего многообразия радиомических характеристик, извлечённых на 4 этапе (Приложение А, Таблица А.1).

В качестве регрессионной модели использовался алгоритм Least Absolute Shrinkage and Selection Operation (LASSO) – вариация линейной регрессии, использующаяся в статистике и эконометрике для решения проблемы мультиколлинеарности (наличие линейной зависимости между объясняющими переменными) и отбора наиболее информативных признаков с точки зрения способности объяснять дисперсию зависимой переменной. Особенностью алгоритма является его склонность «занулять» большие коэффициенты, из-за чего он часто используется для отбора переменных. Это позволяет проводить отбор признаков в модели и делать её более интерпретируемой (<https://bigenc.ru/c/lasso-regressiia-79d732>).

Штрафной коэффициент (лямбда) был выбран таким образом, чтобы обеспечить ошибку оценки ниже одного стандартного отклонения от минимальной, полученной при 10-кратной перекрёстной проверке, и при этом быть максимально экономным.

В связи с относительно небольшими объёмами выборок, с целью получения результатов по распределению данных применялся непараметрический тест (тест Мэнна-Уитни). Далее оценивалась диагностическая значимость статистической

модели путём построения ROC-кривой на основе бутстреп-пересчёта (100 итераций) с использованием тех же процедур выбора переменных и расчёта коэффициентов логистической регрессии.

Также в ходе первого подэтапа выявлялась оптимальная комбинация методов препроцессинга/сегментации посредством сравнительного анализа эффективности радиометрических моделей, полученных с помощью всех возможных комбинаций вышеуказанных инструментов.

Второй подэтап подразумевал оценку эффективности альтернативных методов предварительной обработки изображений и повышение прогностической эффективности модели посредством выбора наиболее эффективного классификатора.

В качестве метрик для оценки качества классификации были использованы следующие показатели: точность, точность правдивых предсказаний, полнота, F1-мера и площадь под ROC-кривой.

Набор данных (46 МР-исследований) был разделён на 2 группы: 31 – для тренировочного датасета, 15 – для тестового.

Классификация осуществлялась посредством следующих моделей:

1. Adaptive Boosting («Адаптивный бустинг») – метод предназначен для создания классификатора путем объединения нескольких слабых классификаторов. Этот алгоритм работает итеративно, обучая последовательные модели, каждая из которых фокусируется на ошибках предыдущих. В процессе обучения веса неправильно классифицированных примеров увеличиваются, что позволяет модели лучше справляться с трудными для классификации данными. Метод может использовать различные типы базовых классификаторов.

2. k-Nearest Neighbours Classifier (модель «k-ближайших соседей») – работает на основе гипотезы о принадлежности к одному классу тех объектов, которые находятся близко друг к другу в пространстве признаков. Был задан параметр, ограничивающий модель и учитывающий только 5 ближайших соседей для принятия решения о классе нового объекта. Далее в процессе классификации алгоритм вычисляет расстояния до всех объектов в обучающем наборе и

выбирает 5 ближайших. Затем он определяет их класс на основе большинства классов его соседей.

3. Ridge Classifier (классификатор на основе метода «Гребневой регрессии») – включает в себя регуляризацию, что помогает предотвратить переобучение модели, особенно в случае, когда количество признаков значительно превышает количество наблюдений. Основная идея заключается в том, что он минимизирует сумму квадратов ошибок, добавляя штраф за величину коэффициентов (регуляризацию L2). Это позволяет модели более устойчиво реагировать на «шум» в данных и улучшает её обобщающую способность. Работает аналогично линейной регрессии, но применяет подход к классификации, в котором классы определяются на основе предсказанных значений.

4. Random Forest (метод «Случайного леса») – основан на ансамбле деревьев решений с использованием принципа бэггинга (bagging). Данный подход заключается в обучении каждого дерева на случайной подвыборке исходного набора данных, что способствует увеличению разнообразия моделей в ансамбле и позволяет учитывать нелинейные взаимосвязи признаков. Ограничение на количество деревьев было установлено на уровне 50, что позволило добиться баланса между вариативностью и стабильностью модели, избегая переобучения.

Альтернативная предварительная обработка изображений в структуре второго подэтапа включала следующие методы:

1. Нормализация интенсивности изображения – приведение значений интенсивности вокселей к единому диапазону с целью устранения вариаций, вызванных различиями в условиях сканирования.

2. Изменение контрастности изображения с помощью гамма-коррекции – акцентирует внимание на важных структурах и деталях, значимых для анализа.

3. Нормализация гистограммы – перераспределение значений интенсивности вокселей с целью обеспечения более равномерного распределения частот по всему диапазону значений.

4. Масштабирование интенсивности – приведение значений интенсивности изображений к заданному диапазону (от 0 до 1), что обеспечивает единообразие

изображений (более подробно описан в Главе 2.3 – использовался в ходе первого подэтапа пятого этапа).

Оценка диагностической значимости модели в условиях работы с ограниченным объёмом данных осуществлялась на основе метода кросс-валидации с разбиением на 5 частей. Этот подход обеспечил надежность полученных метрик, так как модель тестировалась на разных подвыборках, что позволило выявить её устойчивость и предсказательную способность на различных частях набора данных.

Для оценки значимости модели в экспериментах использовался критерий Стьюдента (t-тест), позволявший определить, отличаются ли распределения метрик качества (AUC – area under the ROC-curve (площадь под ROC-кривой) при использовании различных признаков на уровне, превышающем случайные различия. Уровень значимости (p-value) вычислялся для каждого признака. Критерий Стьюдента рассчитывался по формуле (1):

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad (1)$$

где:

$t$  – t-статистика, которая используется для проверки гипотезы;

$\bar{X}_1$  и  $\bar{X}_2$  – средние значения двух выборок;

$s_1^2$  и  $s_2^2$  – дисперсии (вариации) двух выборок;

$n_1$  и  $n_2$  – размеры (количество наблюдений) двух выборок.

Статистический анализ также включал вычисление стандартного отклонения, доверительного интервала стандартного отклонения (ДИ).

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТРОЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ПРЕДИКТИВНОЙ МОДЕЛИ IDH-СТАТУСА ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМ ВЗРОСЛЫХ НА ОСНОВАНИИ ТРАДИЦИОННЫХ ДАННЫХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

### 3.1 Характеристика процессов нормализации исходных изображений (сопоставление гистограмм, масштабирование интенсивности) и сегментации зон интереса («Посрезовое калькирование», «Прорастание из семян»)

Данная работа осуществлялась посредством поступательного выполнения 5 этапов, представленных схематично на Рисунке 10.

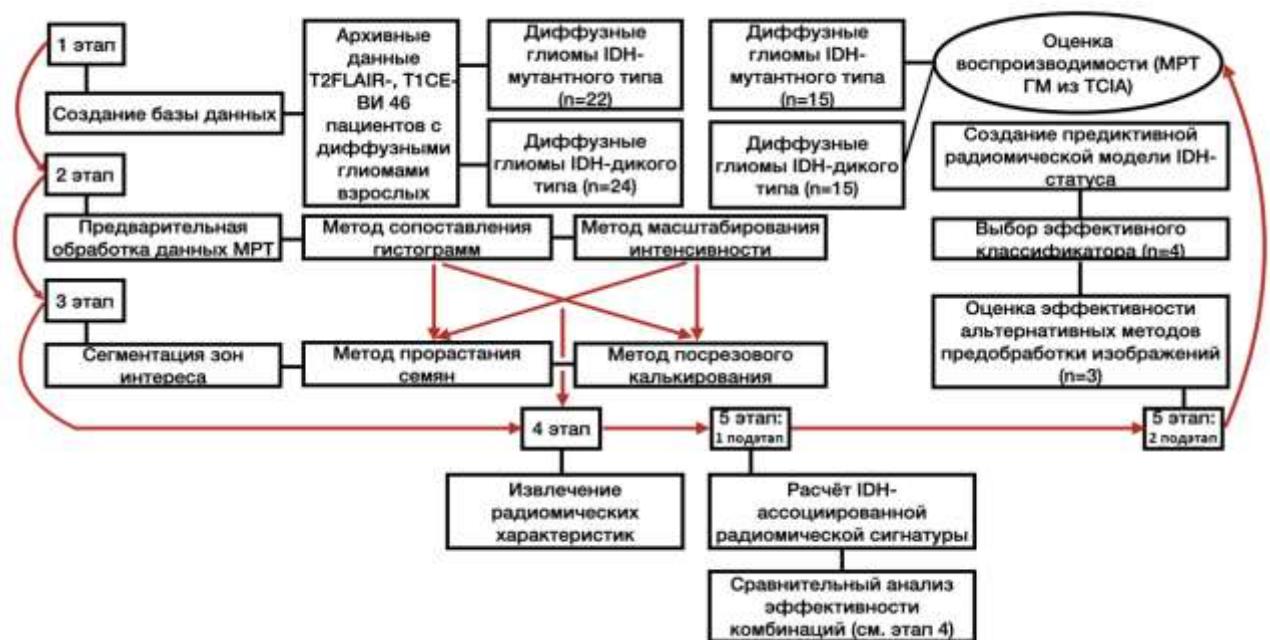


Рисунок 10 – Алгоритм создания неинвазивной предиктивной модели IDH-статуса диффузных глиом взрослых

Суть метода сопоставления гистограмм заключается в нормализации значений по шкале серого цвета всех исходных изображений на основе данных показателей для единого набора «эталонных» изображений (МРТ головного мозга в норме) в пределах одной импульсной последовательности путём

автоматизированного преобразования исследуемых данных визуализации таким образом, чтобы их гистограммы соответствовали таковым для избранного набора эталонных изображений (Рисунок 11).

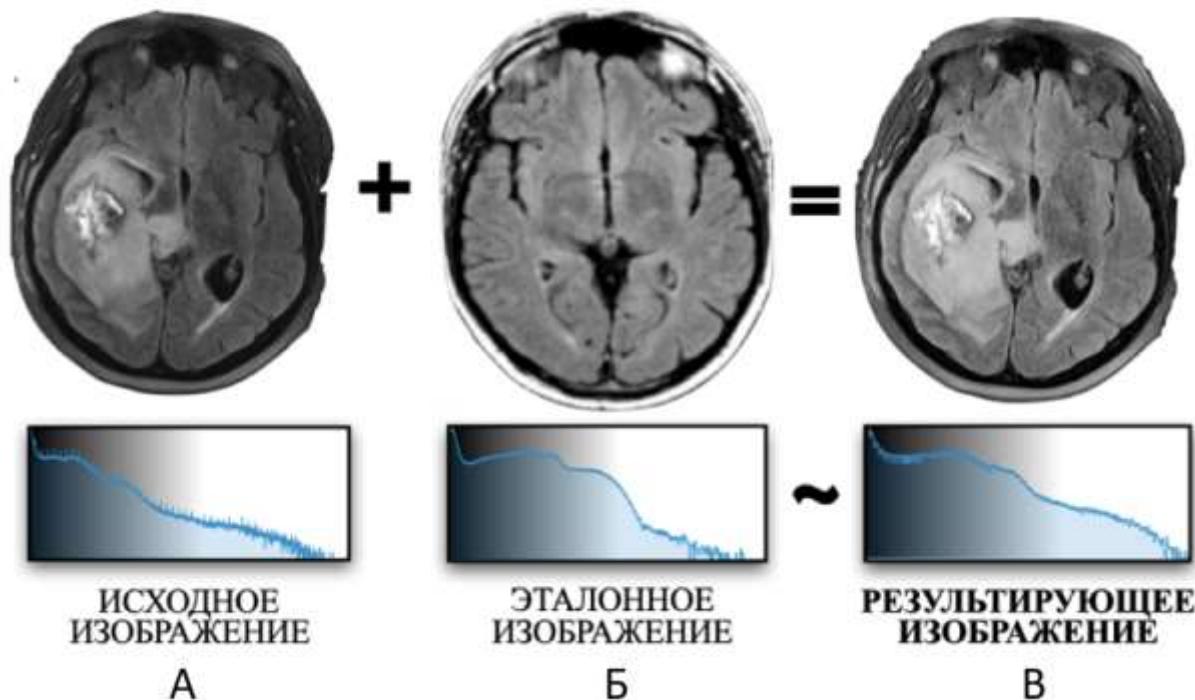


Рисунок 11 – Пример применения метода сопоставления гистограмм в рамках импульсной последовательности T2-FLAIR: А - гистограмма и исходные МР-изображения головного мозга пациента X., аксиальная плоскость – образование в правой гемисфере; Б - гистограмма и эталонные МР-изображения головного мозга в норме, аксиальная плоскость; В - гистограмма и МР-изображения головного мозга пациента X. после применения методики сопоставления гистограмм, аксиальная плоскость

Набор эталонных изображений отвечал следующим критериям:

- импульсная последовательность T2FLAIR/T1FS-CE – в соответствии с таковой для подготавливаемых к радиомическому анализу изображений;
- отсутствие артефактов МР-изображений;
- отсутствие убедительно идентифицируемых структурных изменений вещества головного мозга.

Изначально вышеописанный фильтр был разработан для нормализации МР-изображений в рамках одного и того же протокола сканирования и в пределах

одной анатомической зоны, демонстрируя наивысшую эффективность при исключении фоновых вокселей как из исходных, так и из эталонной гистограмм.

Масштабирование интенсивности – один из способов изменения диапазона интенсивностей в структуре изображения путём применения линейного преобразования к каждому элементу массива, который трансформируется по формуле (2):

$$\begin{aligned} OutputPixel \\ = \frac{(inputPixel - inputMin) * (outputPixel - outputMin)}{(inputMax - inputMin)} \\ + outputMin \end{aligned} \quad (2)$$

где:

*inputPixel* – входной воксель массива МР-изображения, значения которого нужно изменить;

*inputMin* и *inputMax* – минимальные и максимальные значения интенсивности во входном массиве;

*outputMin* и *outputMax* – минимальные и максимальные значения для выходного диапазона (по умолчанию *outputMin* = 0, *outputMax* = 1) (<https://docs.monai.io/en/stable/transforms.html#scaleintensity>).

Такой подход позволяет сравнивать изображения, полученные с использованием разных методов сканирования.

Выполнен 2 этап исследования.

Сегментация изображений, так же известная как «оконтурирование» зон интереса – это широко распространённая процедура выделения тех или иных областей, обычно соответствующих определённым анатомическим образованиям, участкам структурных изменений в их пределах и т.д., необходимая для их обособленной визуализации и дальнейшего количественного анализа (измерение объёма, площади поверхности, оценка особенностей формы, текстурных характеристик), а также 3D-печати. Сегментация может выполняться вручную путём посрезового оконтурирования анализируемых фрагментов изображения, однако чаще используются полуавтоматические или полностью автоматические методы. В данном исследовании применялись методы Level Tracing и Growing

([https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user\\_guide/modules/segmenteditor.html](https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user_guide/modules/segmenteditor.html)).

Принцип применения инструмента Level Tracing (в переводе «Посрезовое калькирование») заключается в необходимости оператор-зависимого выбора оптимальной конфигурации замкнутого контура зоны интереса на уровне среза среди множества таковых, предлагаемых автоматически, на основании идентичности интенсивности вокселей по ходу текущей границы относительно данной характеристики для того вокселя, на который указывает курсор в настоящий момент, с последующим включением в выделенный сегмент всей области внутри избранного предела. По окончании сегментации нежелательные «выбросы» могут быть удалены вручную с целью минимизации случайных включений в пределы зоны интереса участков визуально не изменённой ткани мозга и приведения её контуров к наибольшему соответствуя таковым для области структурных изменений на изображении согласно субъективной интерпретации рентгенолога (Рисунок 12).

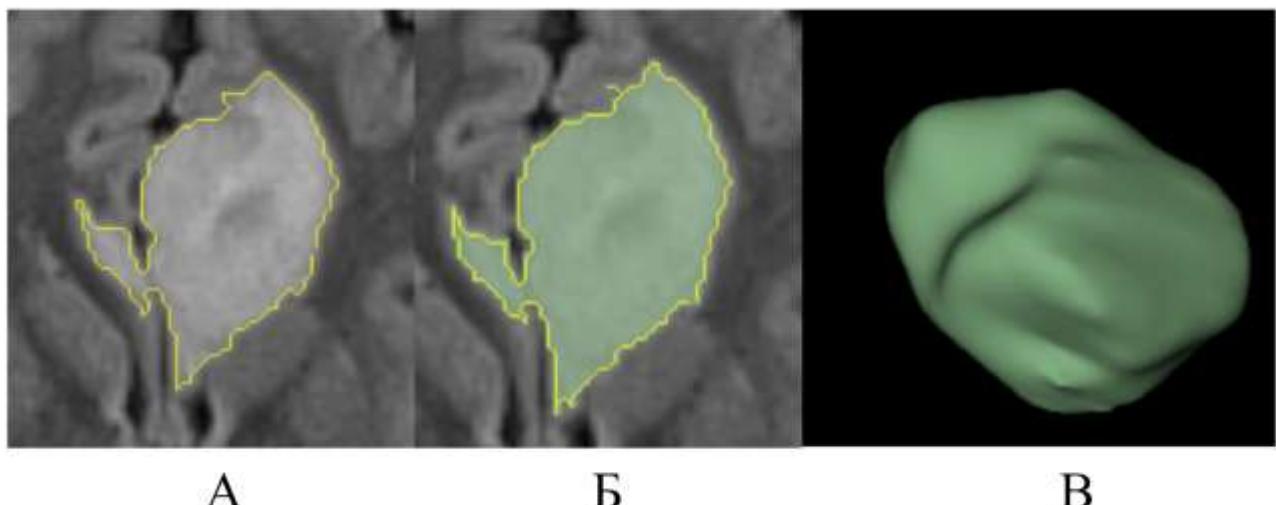


Рисунок 12 – Пример полуавтоматизированной сегментации зоны интереса с использованием методики «Посрезовое калькирование»: А - выбор оптимальной конфигурации замкнутого контура зоны интереса на уровне среза, Б - включение в выделенный сегмент всей области внутри избранного предела, В - результирующая 3D-модель образования левой лобной доли головного мозга

При использовании методики Growing from seeds (может быть переведено как «Прорастание из семян») оператор вручную на уровне 1 среза отмечает

участки произвольных форм и размера в пределах так называемых «исходной» и «фоновой» областей (в данном случае — зона патологического МР-сигнала и визуально не изменённое вещество мозга соответственно) (Рисунок 13), где следующий этап — инициализация распространения вводных заданных меток на весь объём изображения на основе принципа клеточного автомата, подобно развитию растения из посаженного в почву семени (Рисунок 14).

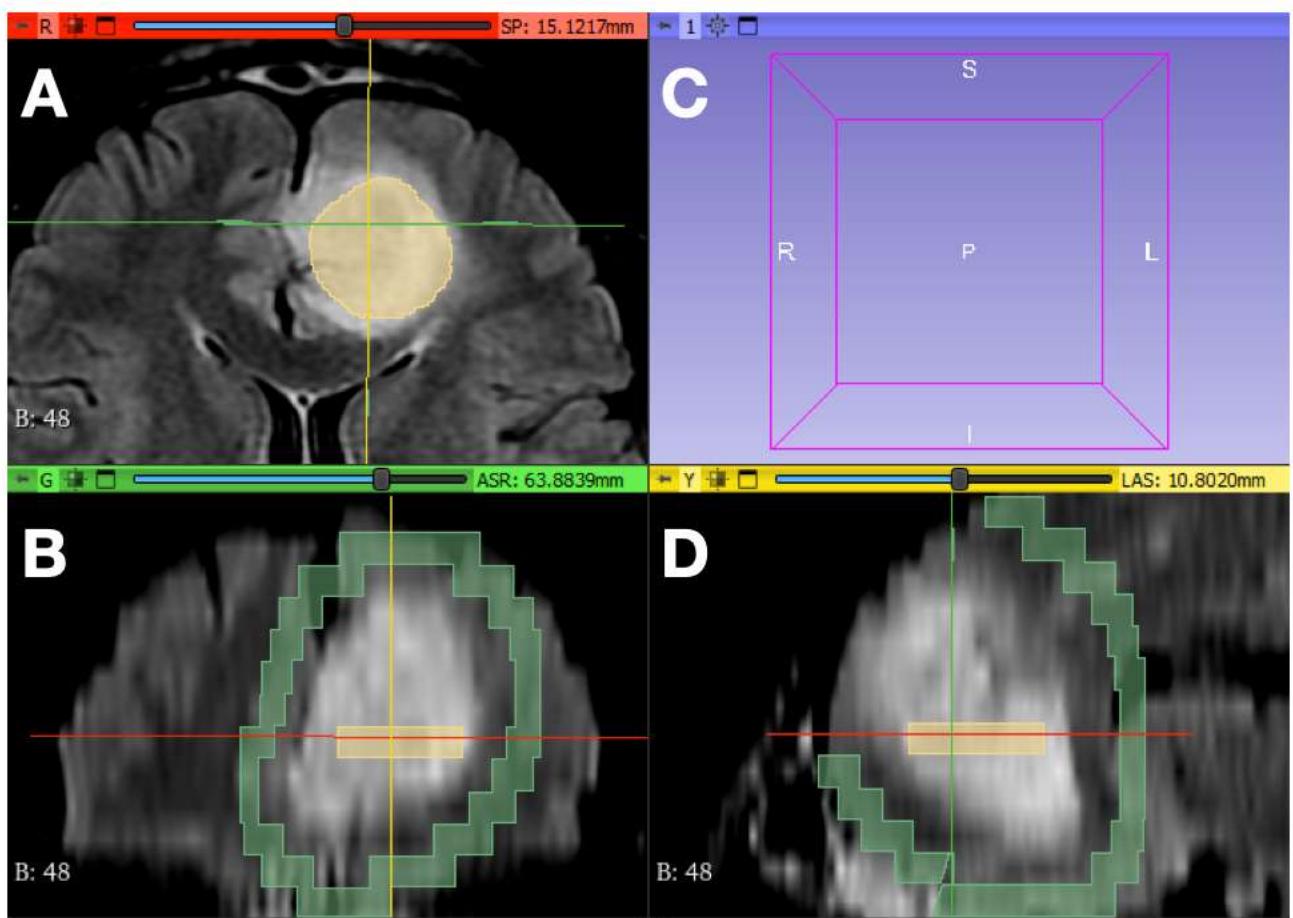


Рисунок 13 – Пример выполнения 1-го этапа сегментации зоны интереса по методу «Прорастание из семян»: выделение участков произвольных форм и размера на T2FLAIR-ВИ в пределах зоны патологического МР-сигнала в области левой лобной доли (жёлтым цветом) и визуально не изменённого вещества головного мозга (зелёным цветом) на уровне 1 среза; А - аксиальная плоскость, В - коронарная плоскость, С - поле для построения 3D-модели в результате сегментации, D - сагиттальная плоскость

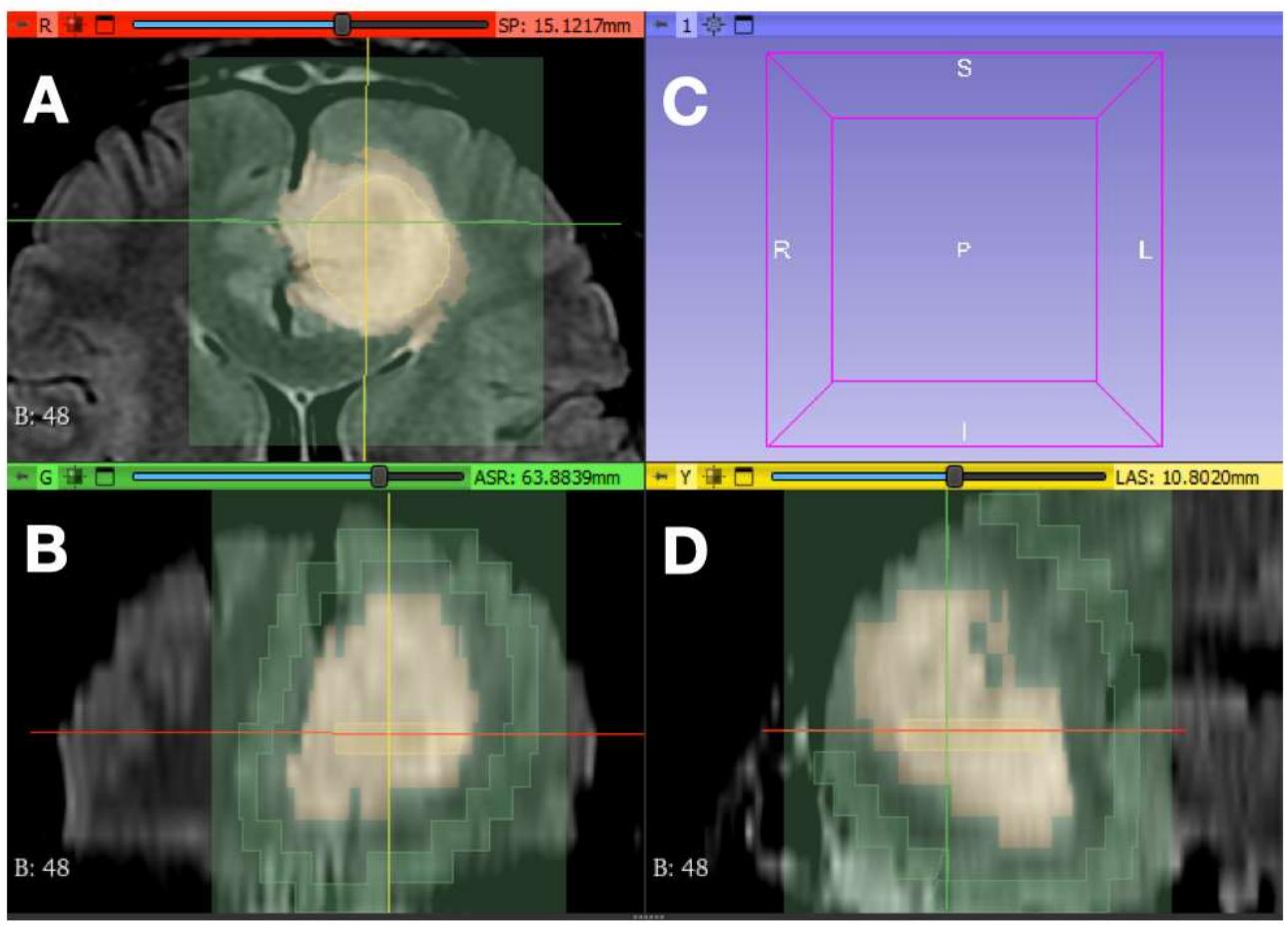


Рисунок 14 – Пример выполнения 2-го этапа сегментации зоны интереса в области левой лобной доли головного мозга по методу «Прорастание из семян»: инициализация распространения вводных заданных меток на весь объём МР-изображения (T2FLAIR-ВИ); А - аксиальная плоскость, В - коронарная плоскость, С - поле для построения 3D-модели в результате сегментации, Д - сагиттальная плоскость

Таким образом, классификации подвергаются все voxели в пределах изображения. В случае неудовлетворённости предварительным результатом сегментации перед окончательным его применением оператор имеет возможность «посеять» дополнительные семена в пределах как «исходной», так и «фоновой» областей с тем, чтобы посредством повторной инициализации вновь оценить соответствие итогов автоматического разделения условно «здоровой» и «поражённой» зон субъективной интерпретации рентгенолога. На рисунке 15 представлен пример результата сегментации зоны интереса по методу «Прорастание из семян».

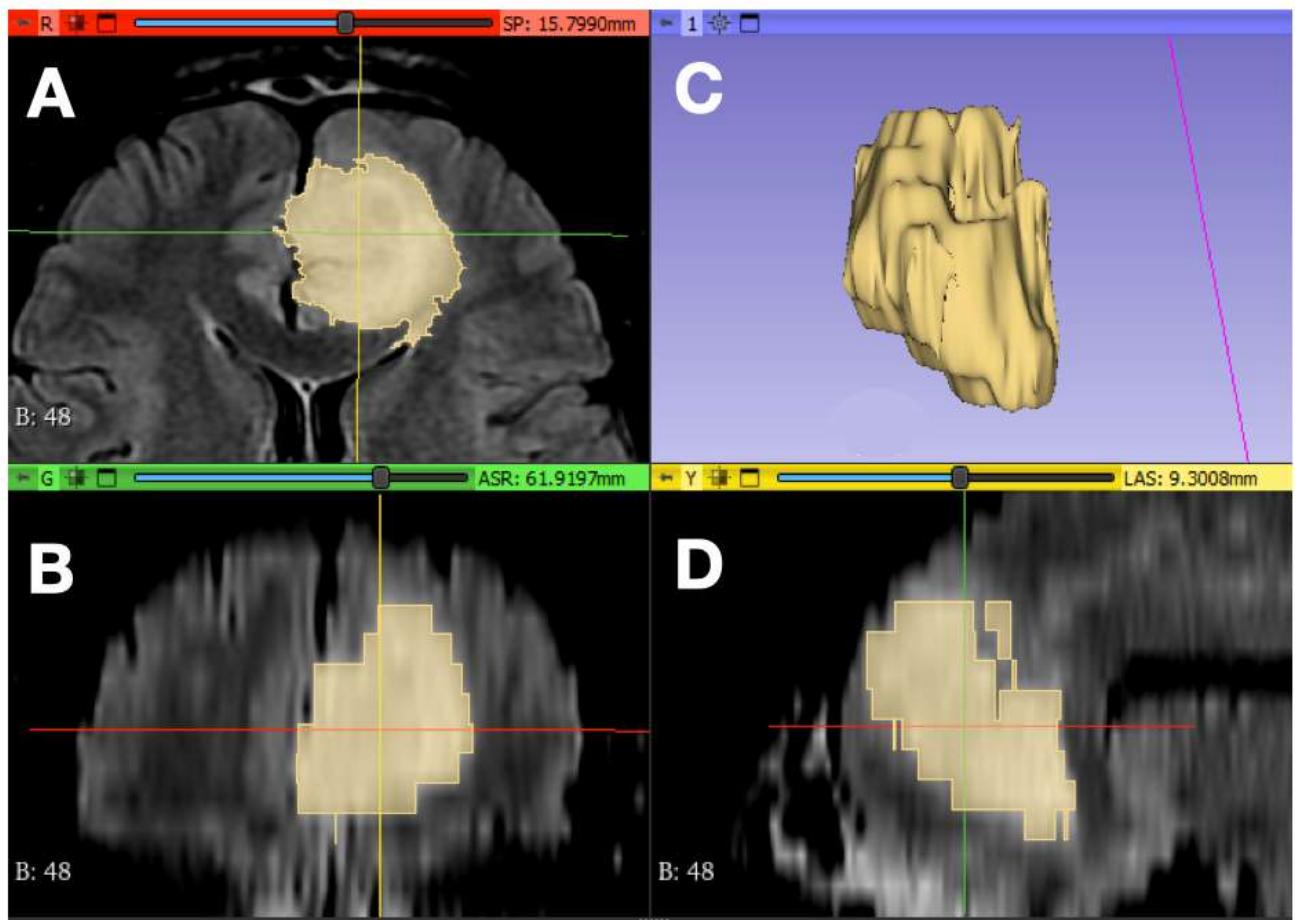


Рисунок 15 – Пример результата сегментации зоны интереса в области левой лобной доли головного мозга по методу «рорастания из семян (T2FLAIR-ВИ); А - аксиальная плоскость, В - коронарная плоскость, С - результирующая 3D-модель патологического образования, Д - сагиттальная плоскость

Также при использовании данной методики как менее оператор-зависимой по отношению к сегментированной зоне интереса применялась автоматическая методика «медианного сглаживания», исключающая «заострённые выбросы» и заполняющая мелкие «просветы» в структуре сегмента в соответствии с заданным размером (в данном случае kernel — 2 мм) (Рисунок 16).

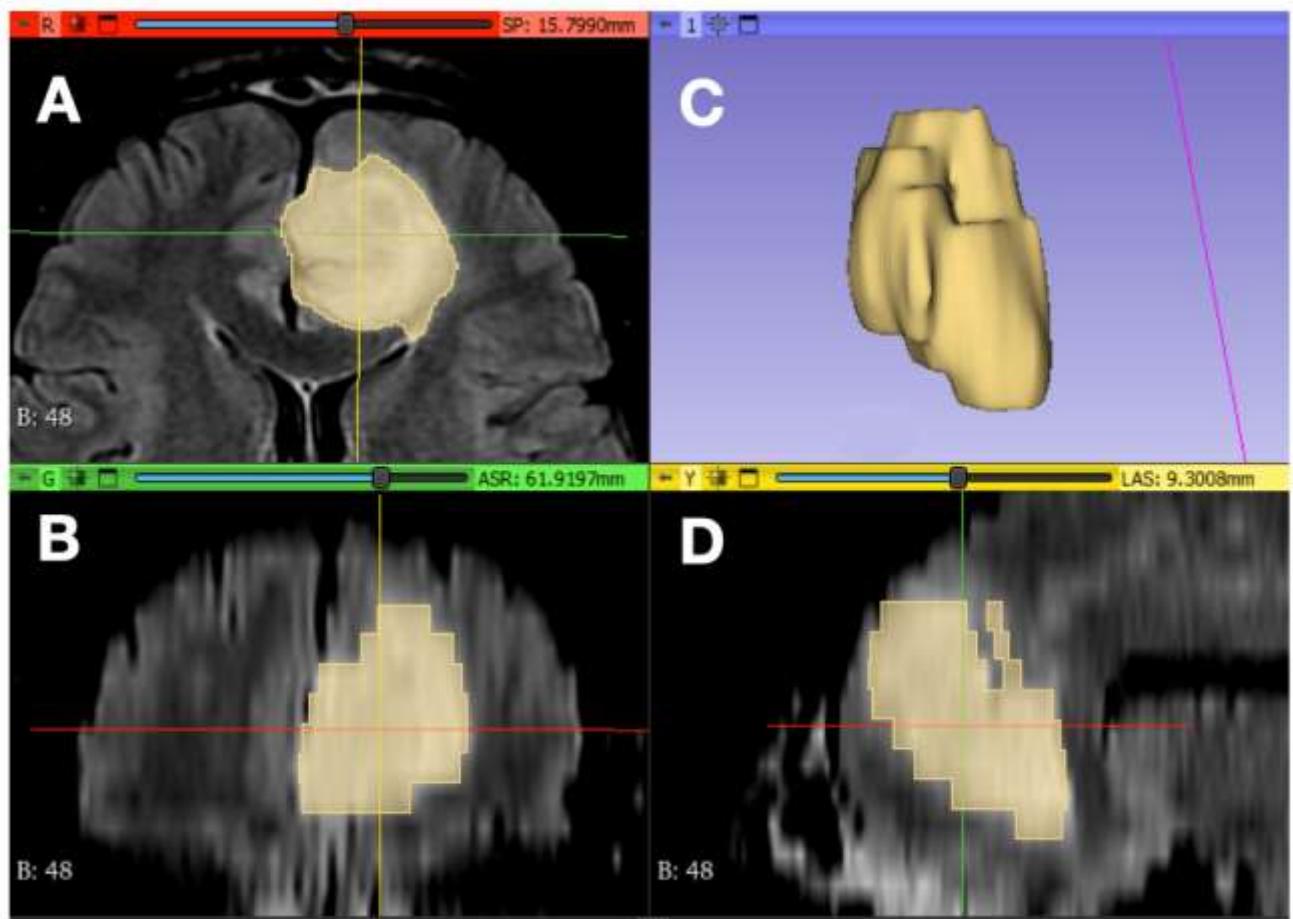


Рисунок 16 – Пример применения «медианного сглаживания» по отношению к зоне интереса, сегментированной по методу «Прорастание из семян», в области левой лобной доли головного мозга (T2FLAIR-ВИ); А - аксиальная плоскость, В - коронарная плоскость, С - результирующая 3D-модель патологического образования, Д - сагиттальная плоскость

На рисунке 17 представлено сравнение результатов сегментации зон интереса по методам «Прорастание семян» (после «Медианного сглаживания») и «Посрезовое калькирование».

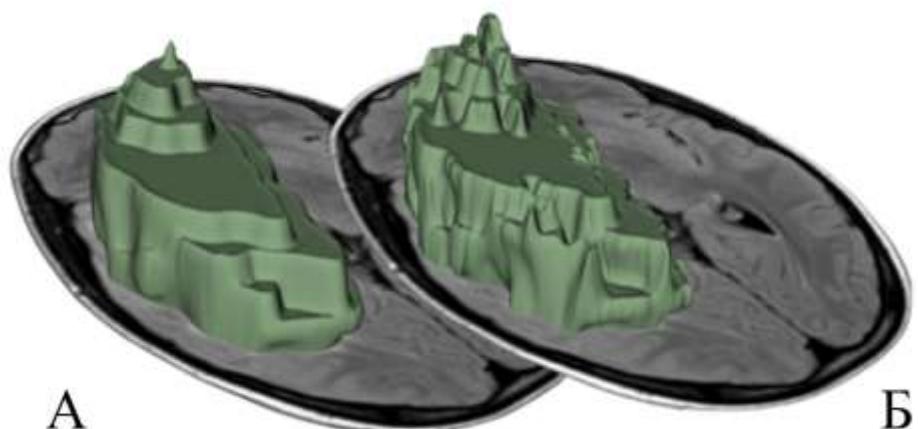


Рисунок 17 – А - пример результата построения 3D-модели зоны интереса, представленной опухолевым образованием в правой гемисфере головного мозга, с использованием инструмента «Прорастание из семян» и методики медианного сглаживания; Б - маска той же области, выполненная с помощью «Посрезового калькирования»

Пример, приведённый на рисунке 17, демонстрирует, что зона интереса, сегментированная по методу «Прорастание из семян» с последующим применением «медианного сглаживания», характеризуется относительно гладкими краями без наличия «заострений» и «выбросов». Это связано с автоматическим распространением заданных рентгенологом в пределах 1 среза значений интенсивности для «исходной» и «фоновой» областей на все выше- и нижележащие срезы. В то же самое время края зоны интереса, выделенной при помощи «Посрезового калькирования», являются более угловатыми. Данный эффект обусловлен выраженным элементом субъективизма, присущего для сегментации с использованием данного метода: рентгенолог самостоятельно дифференцирует условно нормальный и патологически изменённый МР-сигнал на уровне каждого среза.

Ввиду отсутствия контрастного усиления в 41.3% случаев глиом, а, следовательно, невозможности адекватного определения границ опухолевого поражения на T1FS-СЕ, выделение зон интереса в рамках этой импульсной последовательности осуществлялась «косвенно» – путём «переноса» результатов сегментации в пределах данного МР-исследования с T2FLAIR-ВИ (Рисунок 18).

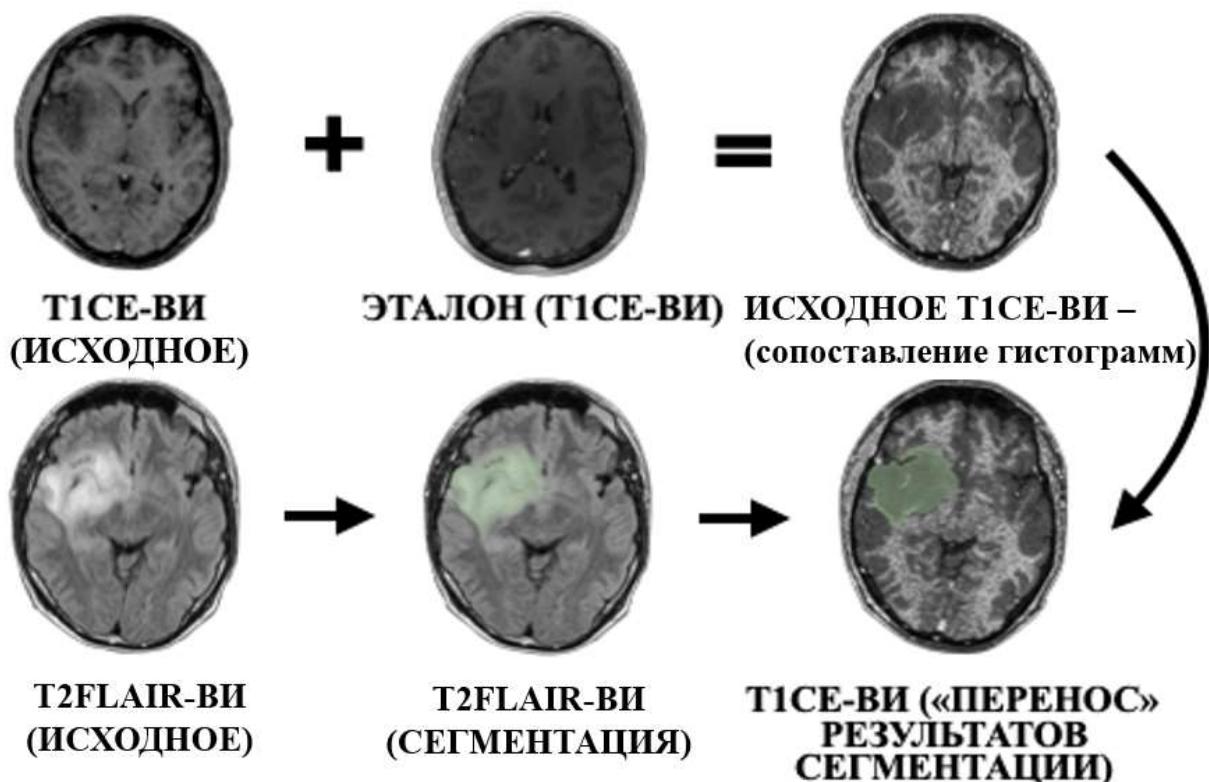


Рисунок 18 – Схема «переноса» результатов сегментации с T2FLAIR-ВИ на связанные постконтрастные T1FS-ВИ на примере контраст-негативного опухолевого образования в правых лобной, височной долях головного мозга

Выполнен 3 этап исследования.

### 3.2 Результаты извлечения радиомической сигнатуры, выбор оптимального инструмента сегментации зон интереса

Произведено автоматическое извлечение набора радиомических характеристик (по 851 для каждой сегментированной зоны интереса) из данных T2FLAIR-ВИ и постконтрастных T1FS-ВИ 46 пациентов с диффузными глиомами взрослых – 4 этап исследования.

Регрессионный статистический анализ радиомических характеристик, извлечённых из зон интереса постконтрастных T1FS-ВИ, не продемонстрировал наличие достоверной связи между данными радиомики и IDH-статусом ( $p < 0,01$ ).

В свою очередь при регрессионном анализе данных, извлечённых из зон интереса T2FLAIR-ВИ, была выявлена радиомическая сигнатура, состоящая из 6 радиомических признаков, значения которых демонстрируют достоверную зависимость от IDH-статуса (их характеристика приведена ниже) – 1 подэтап 5 этапа исследования.

С помощью ROC-анализа произведена сравнительная оценка прогностической эффективности выявленных предикторов IDH-статуса при использовании всех комбинаций, заявленных для второго этапа исследования методов предобработки исходных T2FLAIR-ВИ и заявленных для третьего этапа инструментов выделения зон интереса – 1 подэтап 5 этапа исследования (Таблица 5).

Таблица 5 – Прогностическая эффективность выявленных предикторов IDH-статуса диффузных глиом взрослых в зависимости от использованных методов предобработки исходных изображений и сегментации зон интереса (T2FLAIR-ВИ)

Предобработка	Сегментация	Радиометрические характеристики – предикция IDH-статуса (площадь под ROC-кривой, $p<0,01$ )					
		ННН ЭЗ	ННН ННЗ	ННН ДЗ	HLН ДЗ	LHL АМО	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]
<b>Масштабирование интенсивности</b>	<b>«Посрезовое калькирование»</b>	<b>0.764 [0.605 - 0.879]</b>	<b>0.766 [0.605 - 0.879]</b>	<b>0.770 [0.605 - 0.879]</b>	<b>0.745 [0.580 - 0.861]</b>	<b>0.750 [0.605 - 0.879]</b>	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 инструментов и лучшие 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)

Из данных, представленных в Таблице 5, следует, что 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 площади под ROC-кривой 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».

Далее представлена характеристика выявленных радиомических предикторов IDH-статуса (данные рассчитаны на основании оптимальной комбинации методов предобработки и сегментации – масштабирование интенсивности и «Посрезовое калькирование» соответственно).

Сферичность (Sphericity) – мера шарообразности зоны интереса относительно идеальной сферы с наименьшей площадью поверхности, для которой данный показатель равен 1 (диапазон:  $0 < \text{сферичность} \leq 1$ ; параметр не характеризует текстурные особенности, поэтому не подвержен влиянию вейвлет-фильтров).

Согласно полученным данным, большее количество образований, характеризовавшихся относительно высокими показателями сферичности, выявлялось в подгруппе IDH-мутантных глиом (Рисунок 19).

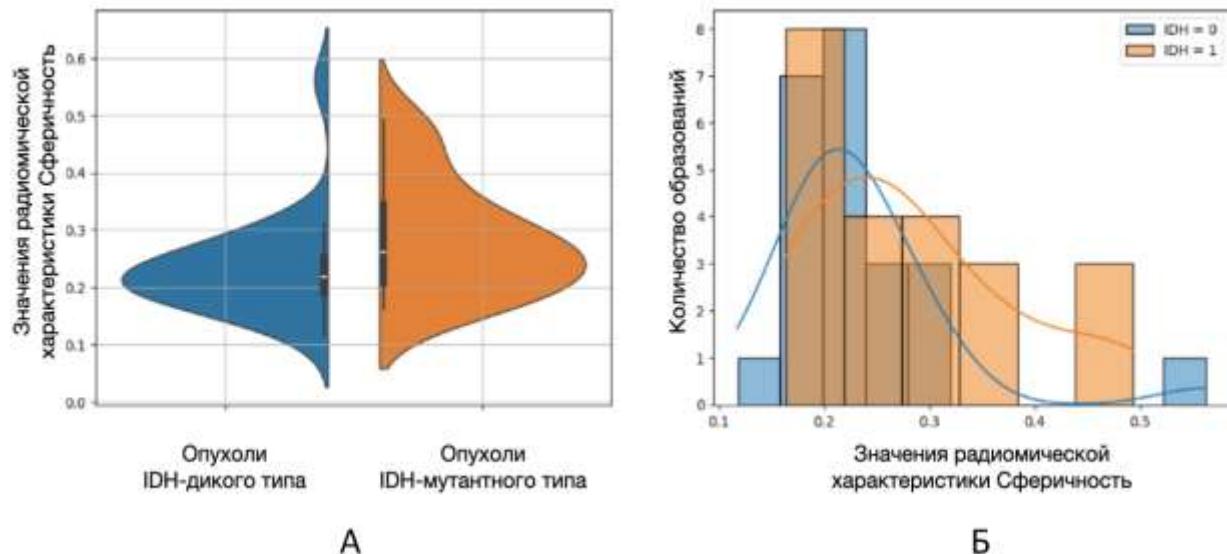


Рисунок 19 – А – скрипичная диаграмма распределения значений показателя сферичность в зависимости от IDH-статуса; Б – столбчатая диаграмма, демонстрирующая количество образований с определёнными значениями показателя сферичность в зависимости от IDH-статуса (IDH = 0 – образования IDH-дикого типа, IDH = 1 – образования IDH-мутантного типа)

Энтропия зависимости (Dependence Entropy) – мера разнообразия связей между интенсивностями вокселей (параметр рассчитан с использованием вейвлет-фильтра ННН). Согласно полученным данным, образования с более высокими значениями данной характеристики выявлялись в подгруппе глиом IDH-дикого типа (Рисунок 20, Таблица 6).

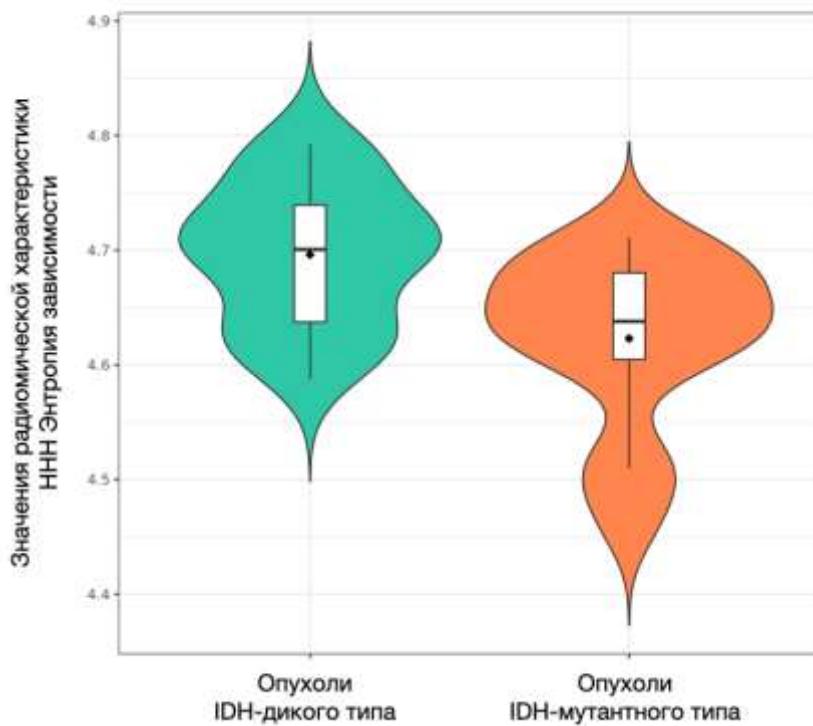


Рисунок 20 – Скрипичная диаграмма распределения значений показателя ННН энтропия зависимости в зависимости от IDH-статуса

Таблица 6 – Медиана значений показателя ННН энтропия зависимости в зависимости от IDH-статуса (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – образования IDH-мутантного типа)

Радиомический предиктор	IDH 0 (n = 22)	IDH 1 (n = 24)	n	p
ННН энтропия зависимости, медиана [Q25-75]	4.70 [4.64; 4.74]	4.64 [4.60; 4.68]	46	<0.01

Нормализованная неравномерность зависимости (Dependence Non-Uniformity Normalized) – в соответствии с определением данной радиомической характеристики, высокие её значения указывают на большую вариабельность размеров областей, связанных вокселями в пределах зоны интереса (параметр обработан с помощью вейвлет-фильтра ННН). Согласно полученным данным, образования с более высокими значениями данной характеристики выявлялись в подгруппе IDH-мутантных глиом (Рисунок 21, Таблица 7).

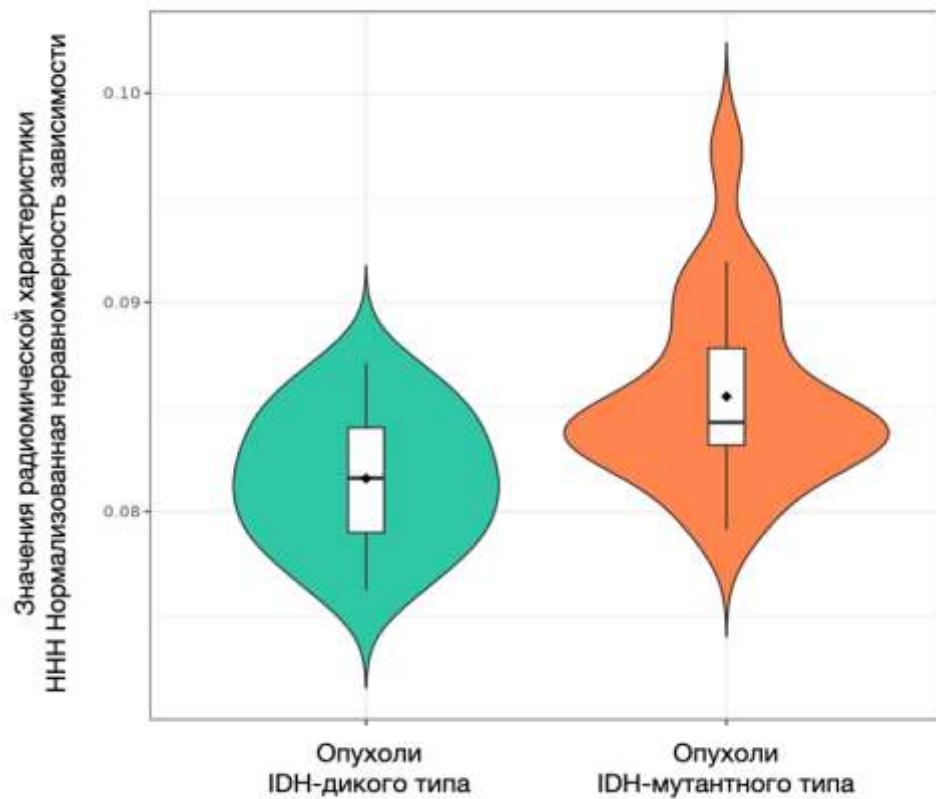


Рисунок 21 – Скрипичная диаграмма распределения значений показателя ННН нормализованная неравномерность зависимости в соответствии с IDH-статусом

Таблица 7 – Медиана значений показателя ННН нормализованная неравномерность зависимости в зависимости от IDH-статуса (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – образования IDH-мутантного типа)

Радиометрический предиктор	IDH 0 (n = 22)	IDH 1 (n = 24)	n	p
ННН нормализованная неравномерность зависимости, медиана [Q25-75]	0.0816 [0.0790; 0.0840]	0.0843 [0.0832; 0.0878]	46	<0.01

Дисперсия зависимости (Dependence Variance) – оценка вариации в зависимости от уровней серого в изображениях (параметр извлекался с использованием вейвлет-фильтров ННН и HLН). Согласно полученным данным, образования с более высокими значениями данной характеристики выявлялись в подгруппе глиом IDH-дикого типа (Рисунки 22, 23, Таблицы 8, 9).

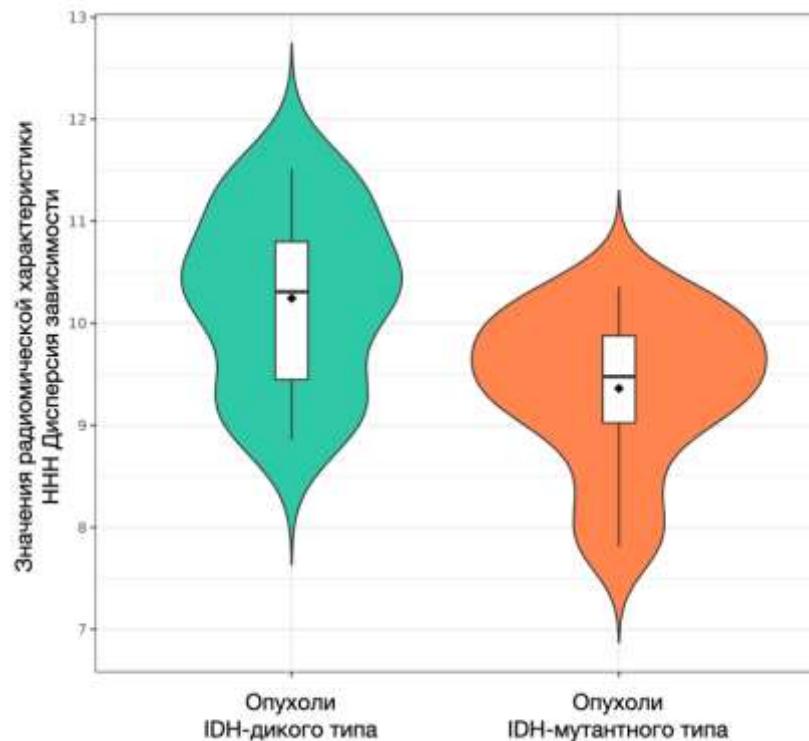


Рисунок 22 – Скрипичная диаграмма распределения значений показателя ННН дисперсия зависимости в зависимости от IDH-статуса

Таблица 8 – Медиана значений показателя ННН дисперсия зависимости в зависимости от IDH-статуса (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – образования IDH-мутантного типа)

Радиометрический предиктор	IDH 0 (n = 22)	IDH 1 (n = 24)	n	p
ННН дисперсия зависимости, медиана [Q25-75]	10.3 [9.45; 10.8]	9.48 [9.02; 9.88]	46	<0.01

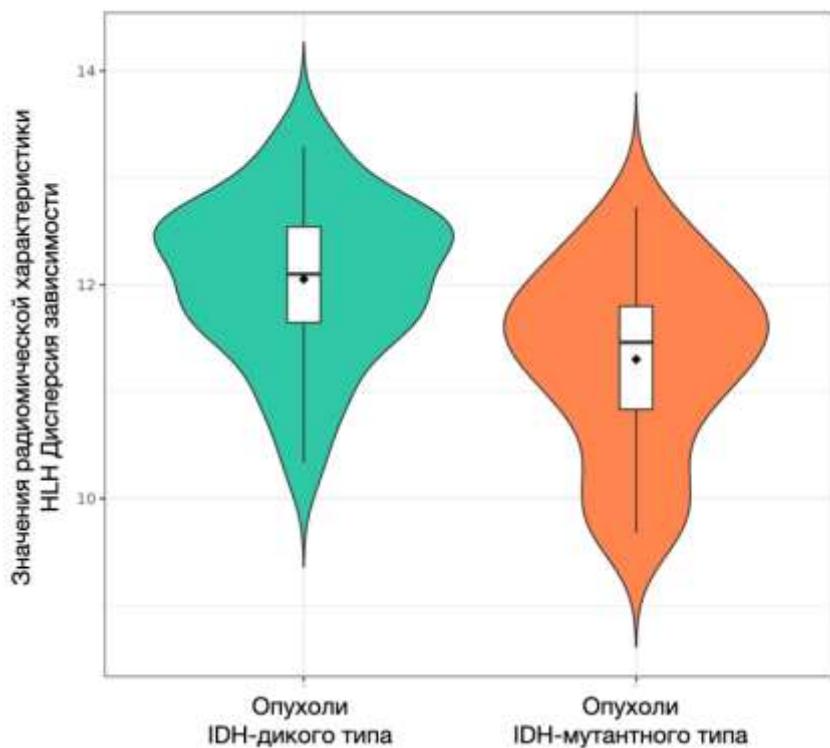


Рисунок 23 – Скрипичная диаграмма распределения значений показателя HLH дисперсия зависимости в зависимости от IDH-статуса

Таблица 9 – Медиана значений показателя HLH дисперсия зависимости в зависимости от IDH-статуса (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – образования IDH-мутантного типа)

Радиомический предиктор	IDH 0 (n = 22)	IDH 1 (n = 24)	n	p
HLH дисперсия зависимости, медиана [Q25-75]	12.1 [11.6; 12.55]	11.5 [10.88; 11.7]	46	<0.01

Акцент на малые области (Small Area Emphasis) – частота встречаемости небольших зон с одинаковым уровнем серого; параметр позволяет оценить неоднородность текстуры (обработан с использованием вейвлет-фильтра LHL). Согласно полученным данным, образования с более высокими значениями данной характеристики выявлялись в подгруппе глиом IDH-мутантного типа.

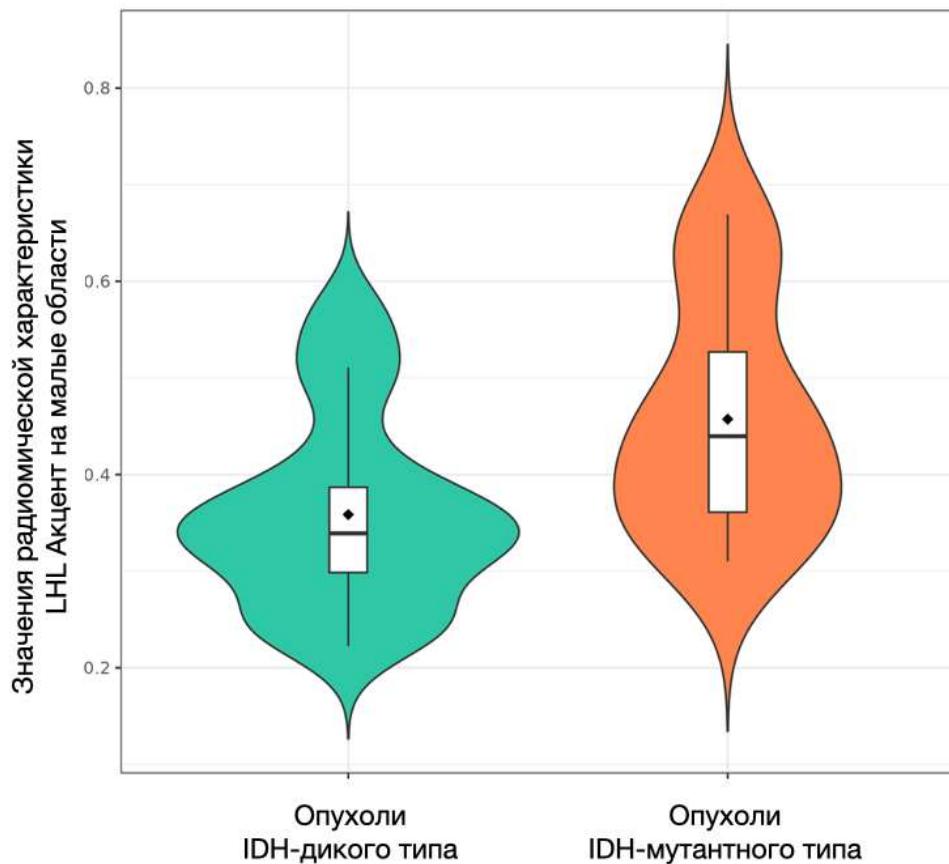


Рисунок 24 – Скрипичная диаграмма распределения значений показателя LHL акцент на малые области в зависимости от IDH-статуса

Таблица 10 — Медиана значений показателя LHL акцент на малые области в зависимости от IDH-статуса (IDH 0 – образования IDH-дикого типа, IDH 1 – образования IDH-мутантного типа)

Радиометрический предиктор	IDH 0 (n = 22)	IDH 1 (n = 24)	n	p
LHL акцент на малые области, медиана [Q25-75]	0.339 [0.299; 0.387]	0.440 [0.361; 0.527]	4 6	<0.01

Обращает на себя внимание принадлежность 4 из 6 выявленных предикторов IDH-статуса (Э3 (ННН), НН3 (ННН), Д3 (ННН, HLH) к одному классу – матрица яркостной зависимости (GLDM, подробная характеристика класса представлена в Главе 2.3).

Элементы матрицы отражают зависимость между интенсивностью вокселей по шкале серого, основываясь на их пространственном расположении, предоставляя информацию о том, насколько часто в структуре изображения

встречаются отдельно взятые связанные voxели или группы связанных voxелей с одинаковым уровнем серого. Каждый элемент матрицы представляет собой коэффициент корреляции между двумя уровнями серого: если они сильно зависят друг от друга, то соответствующий элемент матрицы будет иметь высокое значение, и наоборот – если уровни серого независимы, то элемент будет близок к 0.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достоверно большей текстурной гетерогенности зон интереса образований IDH-дикого типа по сравнению с таковыми для IDH-мутантных опухолей в пределах проанализированной выборки.

Так, в ходе 1 подэтапа 5 этапа была решена 1 и частично 2 задача исследования: на основе традиционных технически разнородных данных МРТ головного мозга были выявлены наиболее устойчивые радиометрические характеристики диффузных глиом взрослых, статистически достоверно ассоциированные с IDH-статусом (ННН энтропия зависимости, ННН нормализованная неравномерность зависимости, ННН дисперсия зависимости, HLН дисперсия зависимости, LHL акцент на малые области, сферичность), а также оптимальный инструмент сегментации зон интереса – «Посрезовое калькирование».

### **3.3 Результаты поиска оптимальной комбинации методов предварительной обработки исходных изображений и моделей классификации**

В данной подглаве представлены результаты финального этапа исследования по созданию неинвазивной радиометрической предиктивной модели IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых – 2 подэтап 5 этапа (Рисунок 10).

Осуществлялась проверка двух нулевых гипотез:

1. Выбранные методы предобработки не влияют на точность классификации IDH-статуса по сравнению с исходными необработанными

данными. Иными словами, различия между средними значениями площади под ROC-кривой для признаков, полученных с использованием различных методов предобработки, и необработанными данными статистически незначимы.

2. Учёт всех выбранных радиометрических признаков в модели классификации не приводит к значимому улучшению прогностической способности по сравнению с использованием отдельно взятых предикторов.

На данном этапе анализировалась эффективность предиктивных моделей, построенных на основе выявленной радиометрической сигнатуры, в зависимости от инструмента предварительной обработки исходных данных визуализации и метода классификации.

На рисунке 25 представлена гистограмма сравнения распределения интенсивности вокселей для всего объёма необработанных изображений с таковым непосредственно для областей опухоли, где:

- ось X – значения интенсивности вокселей без применения методов предварительной обработки изображений;
- ось Y – частота или количество вокселей, имеющих определённые значения интенсивности;
- область, выделенная голубым цветом, – «Изображения»: демонстрирует распределение интенсивности вокселей по всем изображениям — оно находится в пределах от 0 до 3400; самый высокий пик, отображающий большое количество вокселей 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, – «Опухоли»: демонстрирует распределение относительно узкого диапазона более высоких значений интенсивности вокселей непосредственно на уровне образований – от 1750 до 3400.

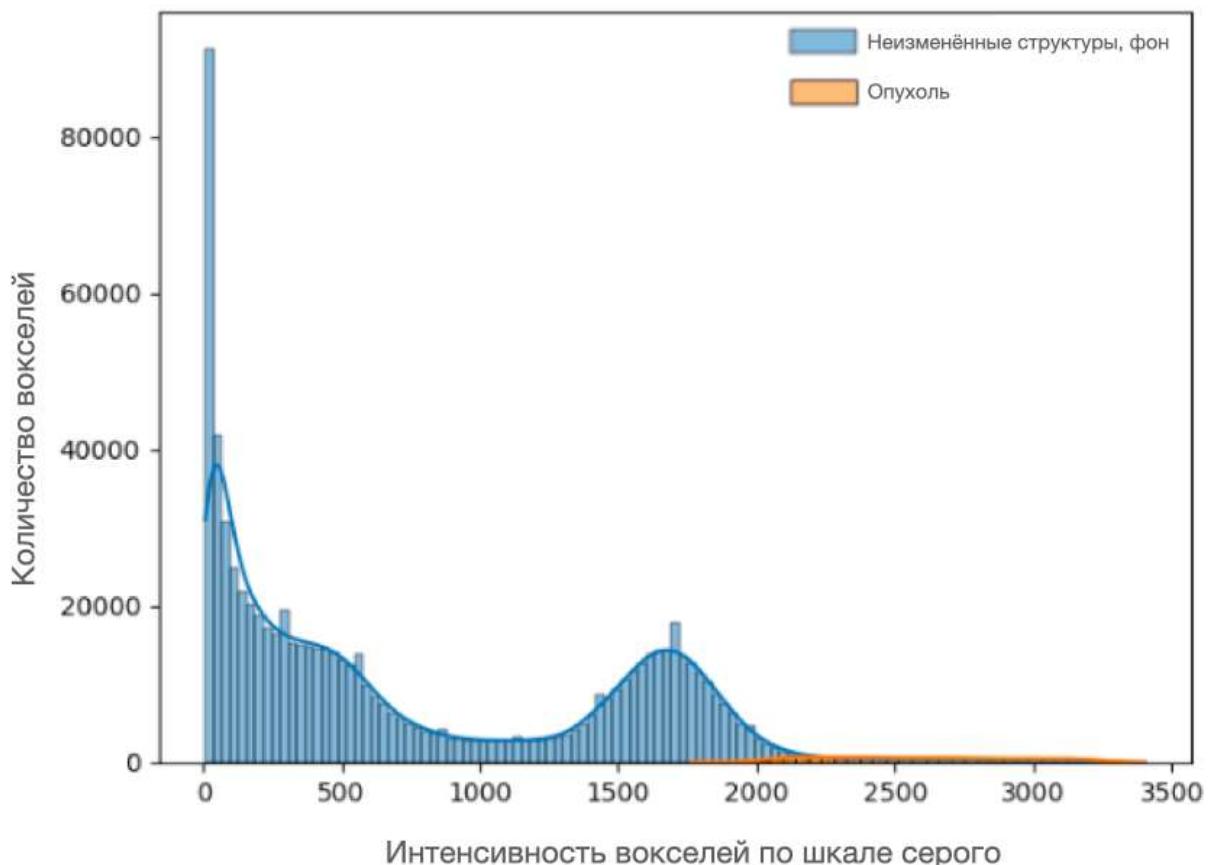


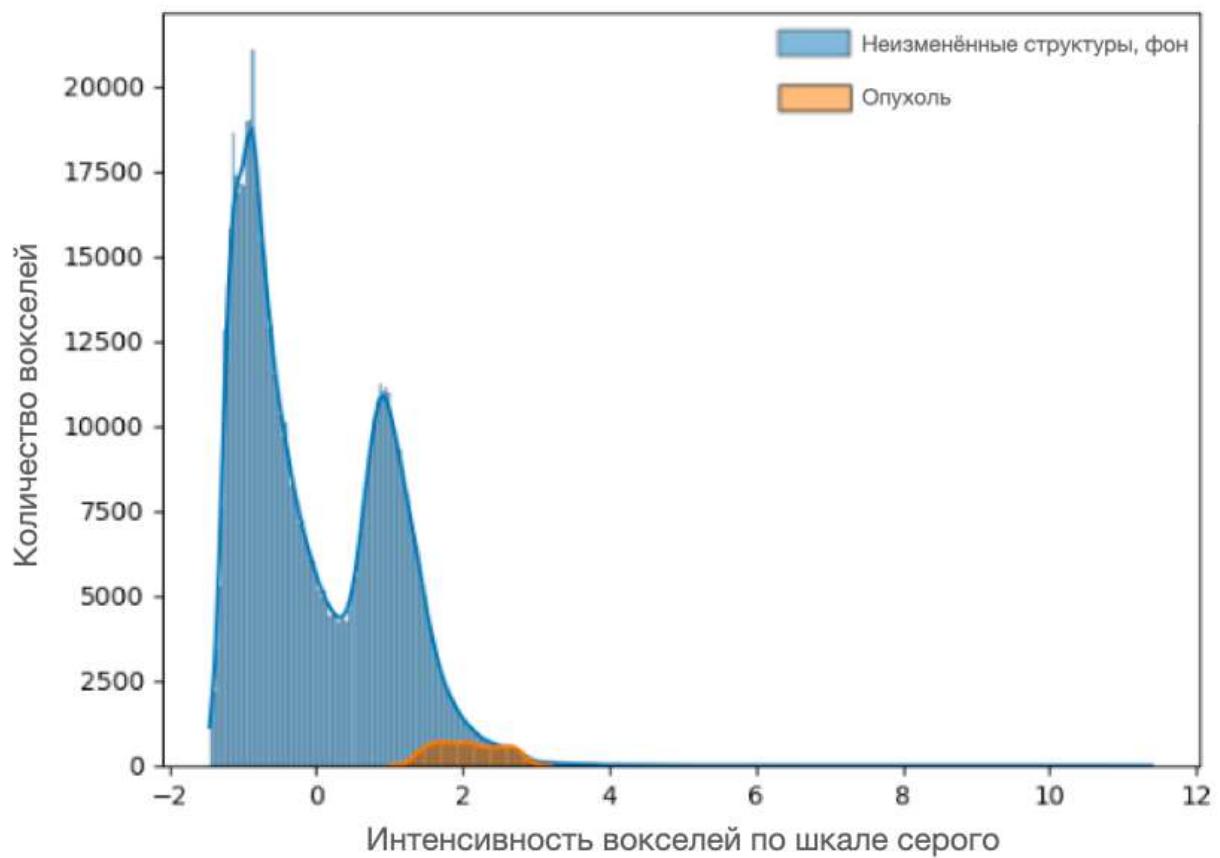
Рисунок 25 – Гистограмма количественного распределения вокселей с определёнными уровнями серого для всех изображений выборки – «сырые» данные

Аналогичные данные по различиям количественного распределения вокселей с теми или иными уровнями серого в структуре всех изображений выборки после применения указанных методов препроцессинга представлены на Рисунках 26, 27, 29, 31, где:

- при применении метода нормализация интенсивности последняя сдвигается для каждого вокселя путём вычитания среднего значения, после чего она делится на стандартное отклонение — в результате как правило получается

изображение с интенсивностями в приблизительном диапазоне от -3 до 3, как и в данном случае (Рисунок 26). Видно, что в пределах диапазона также определяются 2 пика на уровнях значений интенсивности, близких к -1 и 1, отображающие, как было сказано выше, область за пределами изображения и анатомические зоны менее интенсивного МР-сигнала на T2FLAIR-ВИ, а также более интенсивного сигнала соответственно. Область, выделенная оранжевым цветом, характеризует распределение значений интенсивности вокселей для зоны сегментированной опухоли — в пределах от 1 до 3;

Рисунок 26 – Гистограмма количественного распределения вокселей с

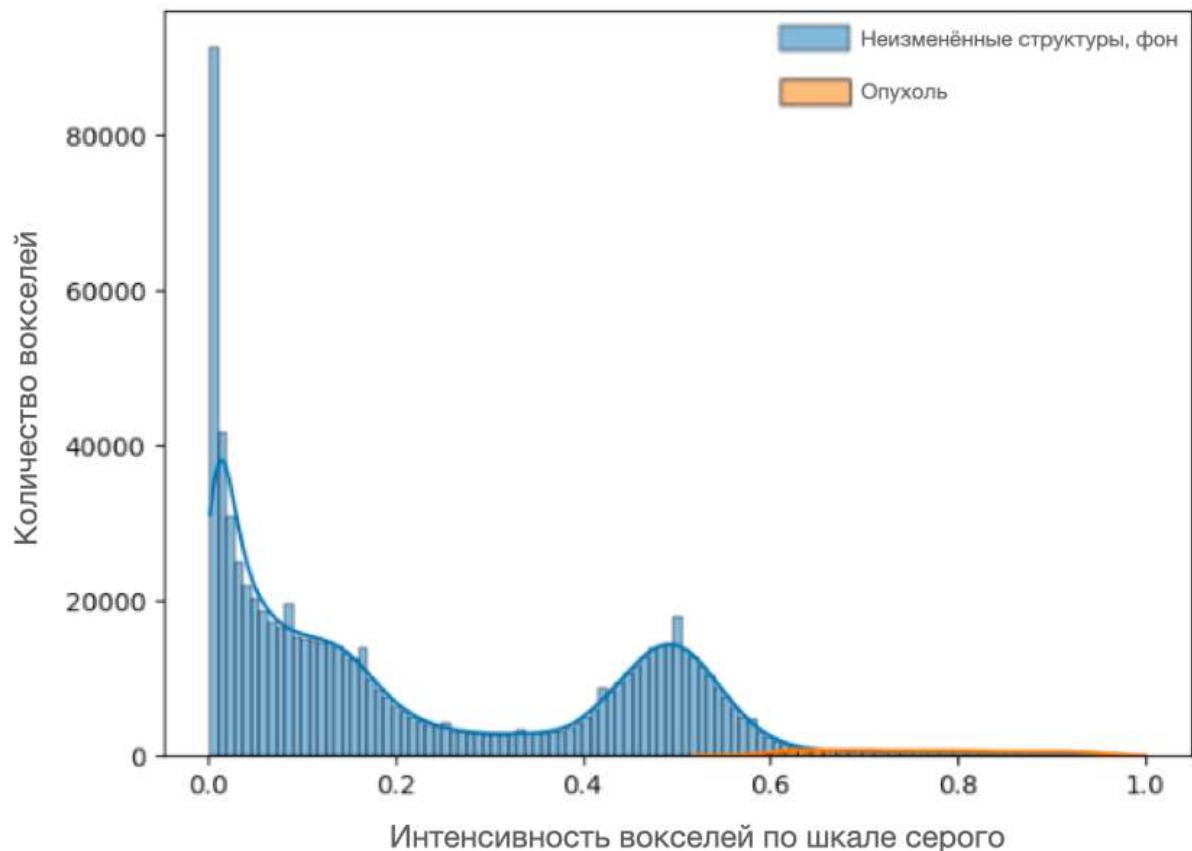


определенными уровнями серого для всех изображений выборки – после применения метода нормализации интенсивности изображений

- для метода масштабирования интенсивности (Рисунок 27) видно, что значения интенсивности вокселей 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, а также представлены данные о значениях

интенсивности вокселей для областей опухолей, находящихся после применения данного метода предобработки в пределах от 0,5 до 1. При этом сохраняется отношение интенсивности вокселей, аналогичное таковому до применения предобработки;

Рисунок 27 – Гистограмма количественного распределения вокселей с



определенными уровнями серого для всех изображений выборки – после применения метода масштабирования интенсивности

На Рисунке 28 представлен пример применения данного метода предварительной обработки изображений, минимально сказывающегося на особенностях визуализации - подробное обсуждение данного эффекта приведено в Главе 4.

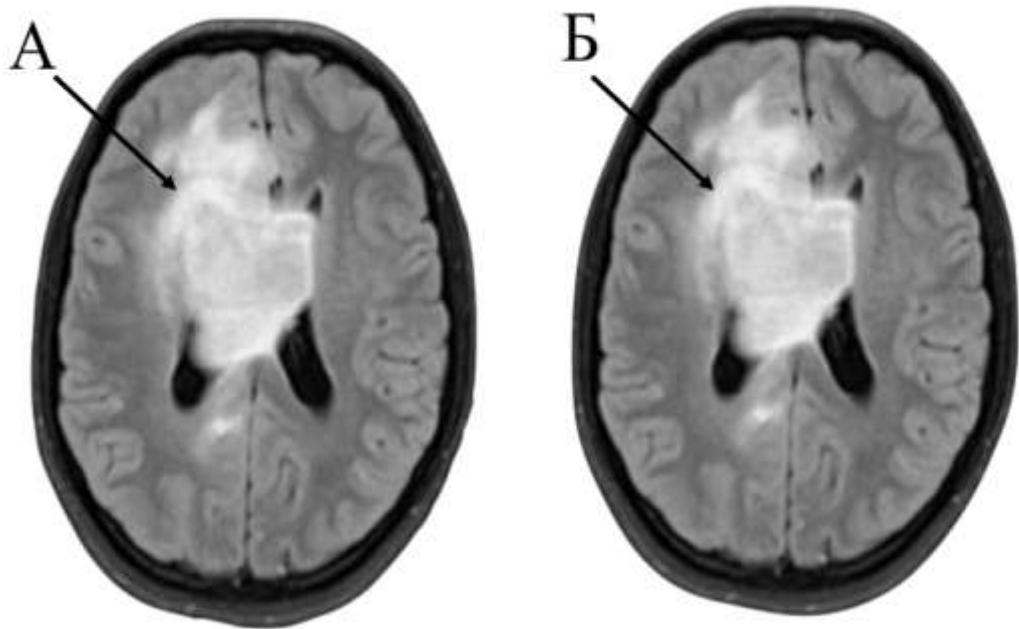


Рисунок 28 – Диффузная глиома в правой лобной доле, на уровне мозолистого тела (T2FLAIR-ВИ, аксиальная плоскость): А – «сырые» данные, Б – после применения метода масштабирования интенсивности

- для метода изменение контрастности изображения с помощью гамма-коррекции (Рисунок 29) видно, что распределение интенсивности вокселей в структуре изображений выборки так же, как и для необработанных изображений, находится в пределах от 0 до 3400; сохранено и отношение интенсивности вокселей относительно такового до применения предобработки, однако несколько изменилось соотношение некоторых групп вокселей с теми или иными значениями интенсивности. Описанная трансформация связана с тем, что цель применения данного метода — акцентирование внимания на деталях, а не приведение значений интенсивности изображений к заданному диапазону;

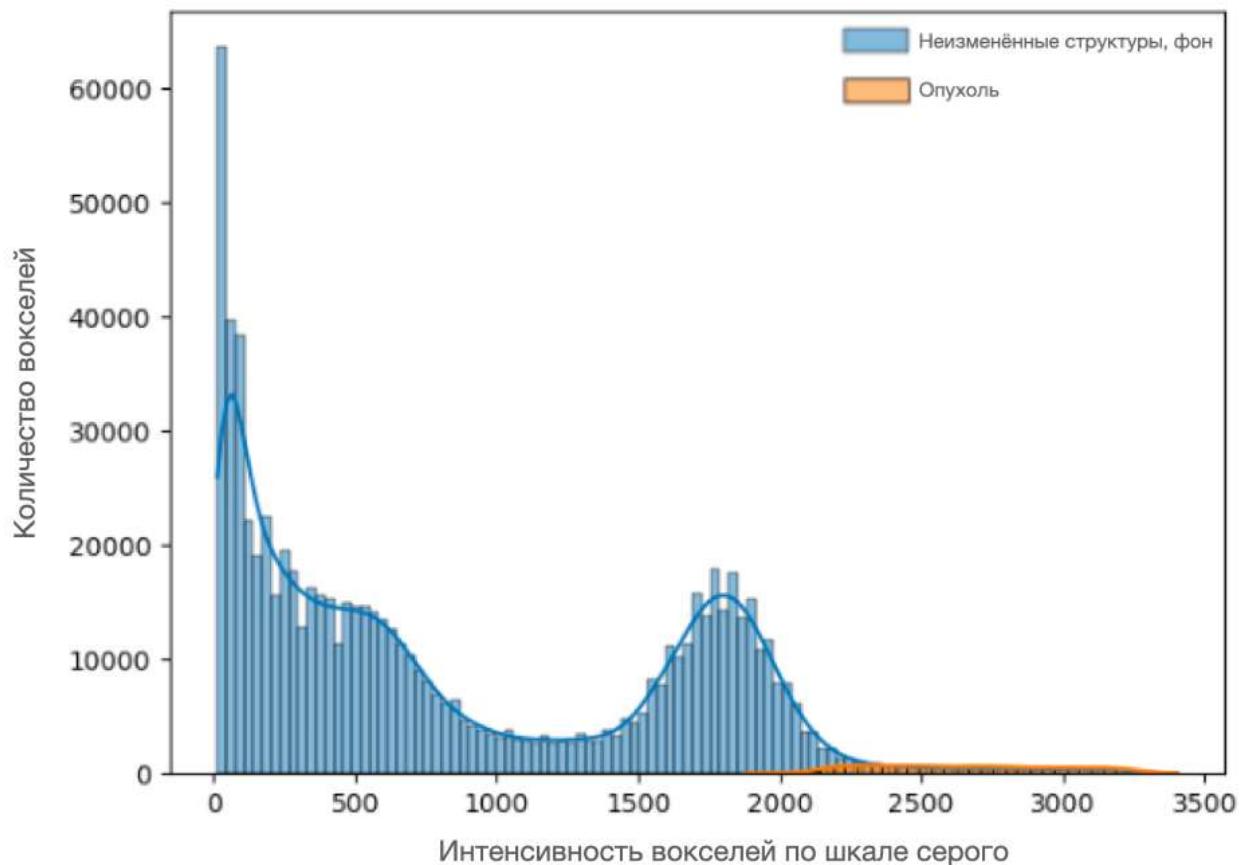


Рисунок 29 – Гистограмма количественного распределения вокселей с определёнными уровнями серого для всех изображений выборки – после изменения контрастности изображений с помощью гамма-коррекции

На Рисунке 30 представлен пример применения данного метода предварительной обработки изображений с незначительным понижением контрастности результирующего изображения; подробное обсуждение данного эффекта приведено в Главе 4.

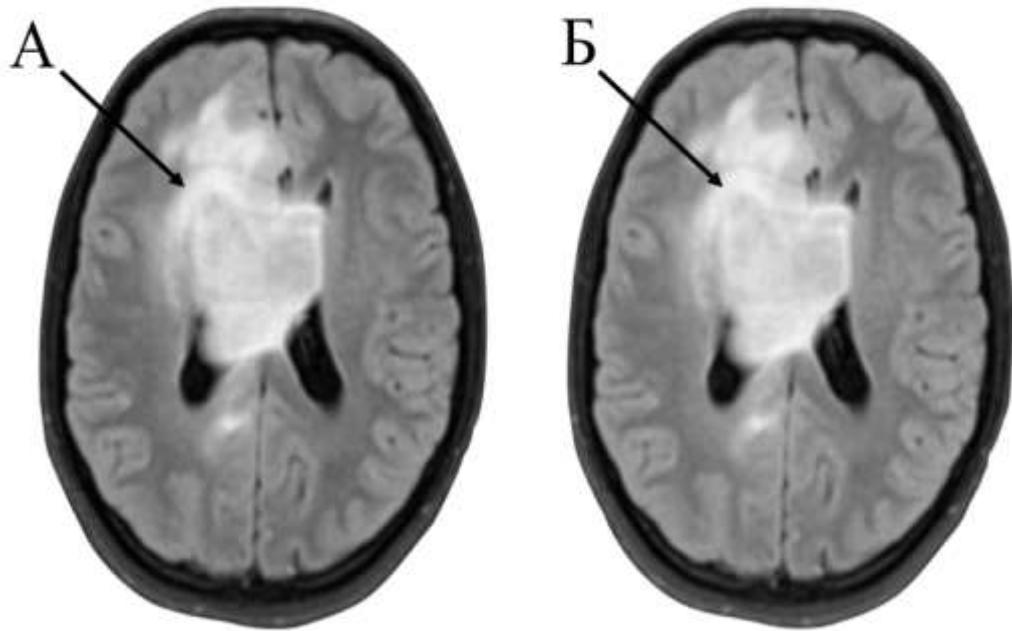


Рисунок 30 – Диффузная глиома в правой лобной доле, на уровне мозолистого тела (T2FLAIR-ВИ, аксиальная плоскость): А – «сырые» данные, Б – после применения метода изменения контрастности.

- для метода нормализации гистограммы (Рисунок 31) видно, что значения интенсивностей вокселей трансформированы с целью обеспечения более равномерного распределения частот по всему диапазону значений, находящемуся в данном случае в пределах от 0 до 255, — в результате сохраняется единственный пик на уровне нулевых значений интенсивности, а значения интенсивности, отличные от 0, представлены, в отличие от описанных выше результатов применения иных методов предобработки, относительно равномерным количеством вокселей, в среднем равным 10000 для каждого значения интенсивности в пределах указанного диапазона.

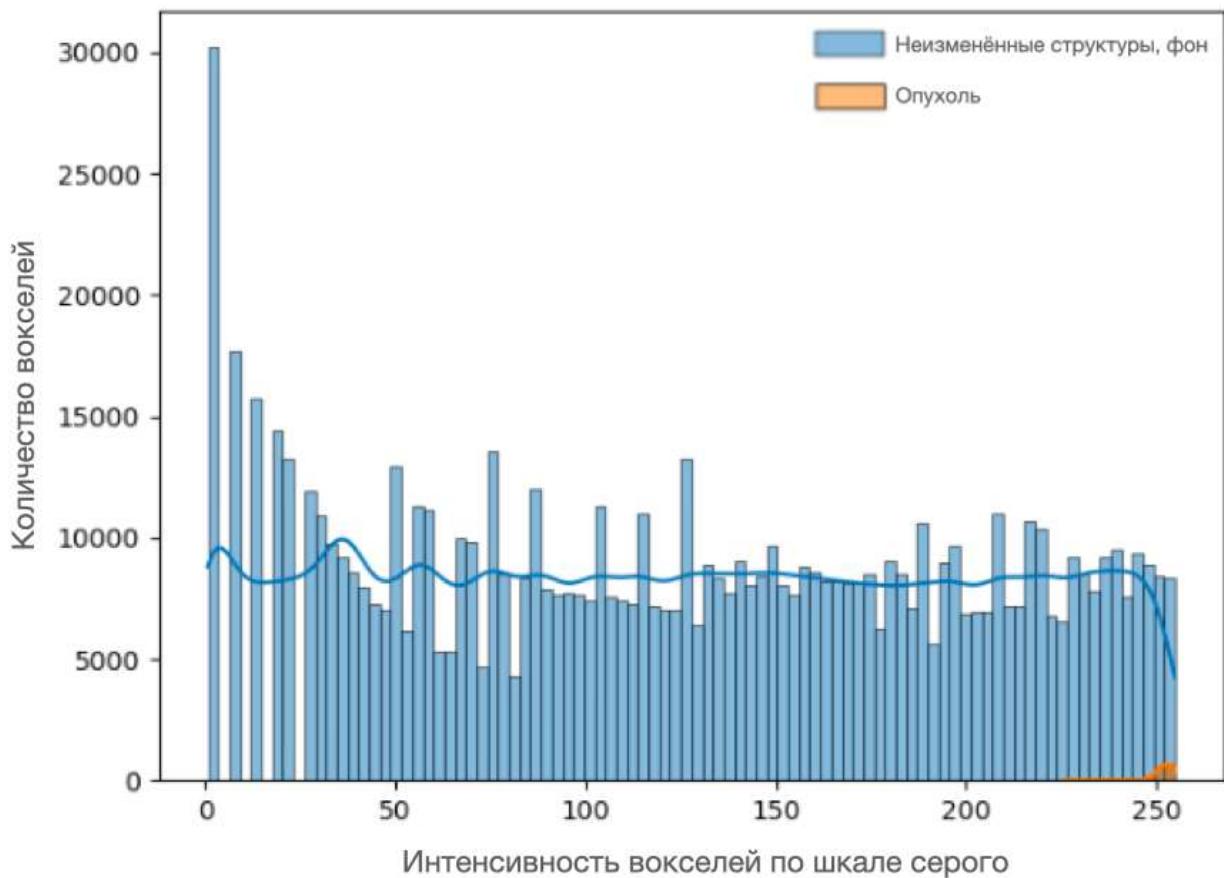


Рисунок 31 – Гистограмма количественного распределения вокселей с определёнными уровнями серого для всех изображений выборки – после применения метода нормализации гистограмм

В таблицах 11-14 представлены значения площадей под ROC-кривой для каждого из установленных 6 предикторов IDH-статуса, а также их совокупности, в зависимости от применённых методов предварительной обработки изображений и моделей классификации.

Таблица 11 – Влияние методов предобработки на точность классификации IDH-статуса (модель классификации – «Адаптивный бустинг») (AUC),  $M \pm SD$  (p)

Параметр	Нормализация интенсивности	Масштабирование интенсивности	Изменение контрастности	Нормализация гистограмм	Без предобработки
Сферичность	$0.555 \pm 0.176$ (0.227)	$0.555 \pm 0.176$ (0.111)	$0.555 \pm 0.176$ (0.077)	$0.555 \pm 0.176$ (0.200)	$0.555 \pm 0.176$ (0.158)
ННН ЭЗ	$0.715 \pm 0.108$ (0.739)	$0.66 \pm 0.097$ (0.284)	$0.675 \pm 0.087$ (0.166)	$0.515 \pm 0.159$ (0.109)	$0.665 \pm 0.112$ (0.504)
ННН ННЗ	$0.825 \pm 0.136$ (0.149)	$0.78 \pm 0.134$ (0.749)	$0.825 \pm 0.12$ (0.434)	$0.685 \pm 0.075$ (0.659)	$0.675 \pm 0.032$ (0.331)
ННН ДЗ	$0.605 \pm 0.094$ (0.244)	$0.745 \pm 0.094$ (0.950)	$0.705 \pm 0.15$ (0.507)	$0.505 \pm 0.144$ (0.087)	$0.64 \pm 0.072$ (0.170)
HLH ДЗ	$0.59 \pm 0.189$ (0.384)	$0.61 \pm 0.266$ (0.378)	$0.65 \pm 0.027$ (0.042)	$0.86 \pm 0.109$ (0.255)	<b><math>0.41 \pm 0.094</math></b> <b>(0.001)</b>
LHL AMO	$0.715 \pm 0.128$ (0.764)	$0.77 \pm 0.117$ (0.819)	$0.69 \pm 0.115$ (0.318)	$0.71 \pm 0.186$ (0.880)	$0.65 \pm 0.108$ (0.366)
Все признаки	$0.69 \pm 0.097$	<b><math>0.74 \pm 0.124</math></b>	$0.735 \pm 0.089$	$0.73 \pm 0.178$	$0.71 \pm 0.058$

Из Таблицы 11 следует, что при прогнозировании IDH-статуса на основе модели «Адаптивного бустинга» статистически значимые доказательства влияния применения методов предобработки изображений на точность классификации отсутствуют. Гипотеза 1 подтверждается.

Площади под ROC-кривой для всех признаков незначительно выше, чем для каждого по отдельности, но разница находится в пределах стандартного отклонения. Исключение — HLH дисперсия зависимости при отсутствии предобработки ( $p = 0.001$ , выделено жирным), что указывает на значительное снижение качества модели при использовании этого параметра отдельно. Для большинства случаев гипотеза 2 подтверждается: использование всех признаков не приводит к значимому улучшению качества классификации. Наивысшее значение предиктивной эффективности было характерно для модели, основанной на совокупности радиометрических предикторов с применением препроцессинга по методу масштабирования интенсивности ( $AUC = 0.74 \pm 0.124$ , выделено жирным курсивом).

Таблица 12 – Влияние методов предобработки на точность классификации IDH-статуса (модель классификации «к-ближайших соседей») (AUC),  $M \pm SD$  (p)

Параметр	Нормализация интенсивности	Масштабирование интенсивности	Изменение контрастности	Нормализация гистограмм	Без предобработки
Сферичность	$0.465 \pm 0.16$ (0.024)	$0.465 \pm 0.16$ (0.015)	$0.465 \pm 0.16$ (0.022)	$0.465 \pm 0.16$ (0.035)	$0.465 \pm 0.16$ (0.864)
ННН ЭЗ	$0.68 \pm 0.083$ (0.392)	$0.7 \pm 0.127$ (0.321)	$0.665 \pm 0.097$ (0.258)	$0.6 \pm 0.14$ (0.220)	$0.505 \pm 0.184$ (0.803)
ННН ННЗ	$0.84 \pm 0.098$ (0.198)	$0.78 \pm 0.136$ (0.948)	$0.84 \pm 0.112$ (0.183)	$0.645 \pm 0.137$ (0.425)	$0.66 \pm 0.197$ (0.142)
ННН ДЗ	$0.71 \pm 0.144$ (0.744)	$0.745 \pm 0.087$ (0.571)	$0.745 \pm 0.133$ (0.950)	$0.67 \pm 0.153$ (0.615)	$0.69 \pm 0.159$ (0.055)
HLH ДЗ	$0.65 \pm 0.095$ (0.235)	$0.595 \pm 0.06$ (0.002)	$0.635 \pm 0.034$ (0.047)	$0.77 \pm 0.118$ (0.558)	$0.315 \pm 0.098$ (0.024)
LHL AMO	$0.675 \pm 0.081$ (0.352)	$0.625 \pm 0.166$ (0.147)	$0.665 \pm 0.166$ (0.443)	$0.655 \pm 0.25$ (0.654)	$0.44 \pm 0.137$ (0.060)
Все признаки	$0.74 \pm 0.103$	<b><math>0.775 \pm 0.05</math></b>	$0.74 \pm 0.075$	$0.72 \pm 0.113$	$0.48 \pm 0.043$

Из таблицы 12 следует, что для большинства признаков значения  $p$  существенно выше 0,05, что подтверждает отсутствие статистически значимых различий предиктивной эффективности моделей в зависимости от методов предобработки при классификации с помощью метода «к-ближайших соседей». Гипотеза 1 подтверждается. Наивысшее значение площади под ROC-кривой было характерно так же, как и при классификации с помощью модели адаптивного бустинга, для совокупности радиомических предикторов с применением препроцессинга по методу масштабирования интенсивности ( $AUC = 0,775 \pm 0,05$ , выделено жирным).

Таблица 13 – Влияние методов предобработки на точность классификации IDH-статуса (модель классификации «Гребневая регрессия») (AUC),  $M \pm SD$  (p)

Параметр	Нормализация интенсивности	Масштабирование интенсивности	Изменение контрастности	Нормализация гистограмм	Без предобработки
Сферичность	0.63 ± 0.262 (0.265)	0.63 ± 0.262 (0.265)	0.63 ± 0.262 (0.275)	0.63 ± 0.262 (0.640)	0.63 ± 0.262 (1.000)
ННН ЭЗ	0.8 ± 0.145 (0.920)	0.8 ± 0.145 (0.835)	0.79 ± 0.153 (0.856)	0.69 ± 0.073 (0.880)	<b>0.3 ± 0.105 (0.006)</b>
ННН ННЗ	0.8 ± 0.126 (0.914)	0.8 ± 0.126 (0.822)	0.8 ± 0.126 (0.921)	0.72 ± 0.075 (0.765)	0.67 ± 0.087 (0.637)
ННН ДЗ	0.78 ± 0.093 (0.715)	0.81 ± 0.102 (0.901)	0.79 ± 0.102 (0.831)	0.69 ± 0.058 (0.873)	0.68 ± 0.06 (0.529)
HLН ДЗ	0.78 ± 0.121 (0.742)	0.77 ± 0.15 (0.614)	0.78 ± 0.121 (0.763)	0.57 ± 0.081 (0.088)	<b>0.26 ± 0.156 (0.008)</b>
LHL AMO	0.79 ± 0.146 (0.842)	0.77 ± 0.169 (0.641)	0.76 ± 0.203 (0.703)	0.81 ± 0.262 (0.469)	0.64 ± 0.256 (0.947)
Все признаки	0.81 ± 0.128	<b>0.82 ± 0.117</b>	0.81 ± 0.15	0.7 ± 0.105	0.63 ± 0.136

Из данных, представленных в Таблице 13, следует, что при использовании модели классификации «Гребневая регрессия» гипотеза 1 подтверждается для большинства признаков (исключения выделены жирным). Гипотеза 2 также подтверждается частично: благодаря учёту всей совокупности радиометрических характеристик в некоторых случаях наблюдаются статистически значимые улучшения.

Наивысшее значение площади под ROC-кривой также, как и в предыдущих случаях, было характерно для модели, основанной на совокупности радиометрических предикторов с применением препроцессинга по методу масштабирования интенсивности ( $AUC = 0.82 \pm 0.117$ , выделено жирным курсивом).

Таблица 14 – Влияние методов предобработки на точность классификации IDH-статуса (модель классификации «Случайный лес») (AUC),  $M \pm SD$  (p)

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

Из данных, представленных в Таблице 14, следует, что, при классификации с помощью метода машинного обучения «Случайный лес», использование совокупности признаков при условии применения инструментов предобработки изображений статистически значимо повышает предиктивную способность моделей – Гипотезы 1, 2 опровергнуты (выделено жирным).

Наилучший результат вновь продемонстрировала модель, задействующая метод масштабирования интенсивности в качестве инструмента предварительной обработки МР-изображений ( $AUC = 0.845 \pm 0.056$ ,  $p = 0,005$  - выделено жирным курсивом).

На коробчатых диаграммах (Рисунки 32, 33) представлены распределения значений площадей под ROC-кривыми для всех радиомических характеристик по отдельности и для их совокупности при использовании модели классификации «Случайный лес» до (Рисунок 32) и после (Рисунок 33) применения метода предобработки масштабирование интенсивности.

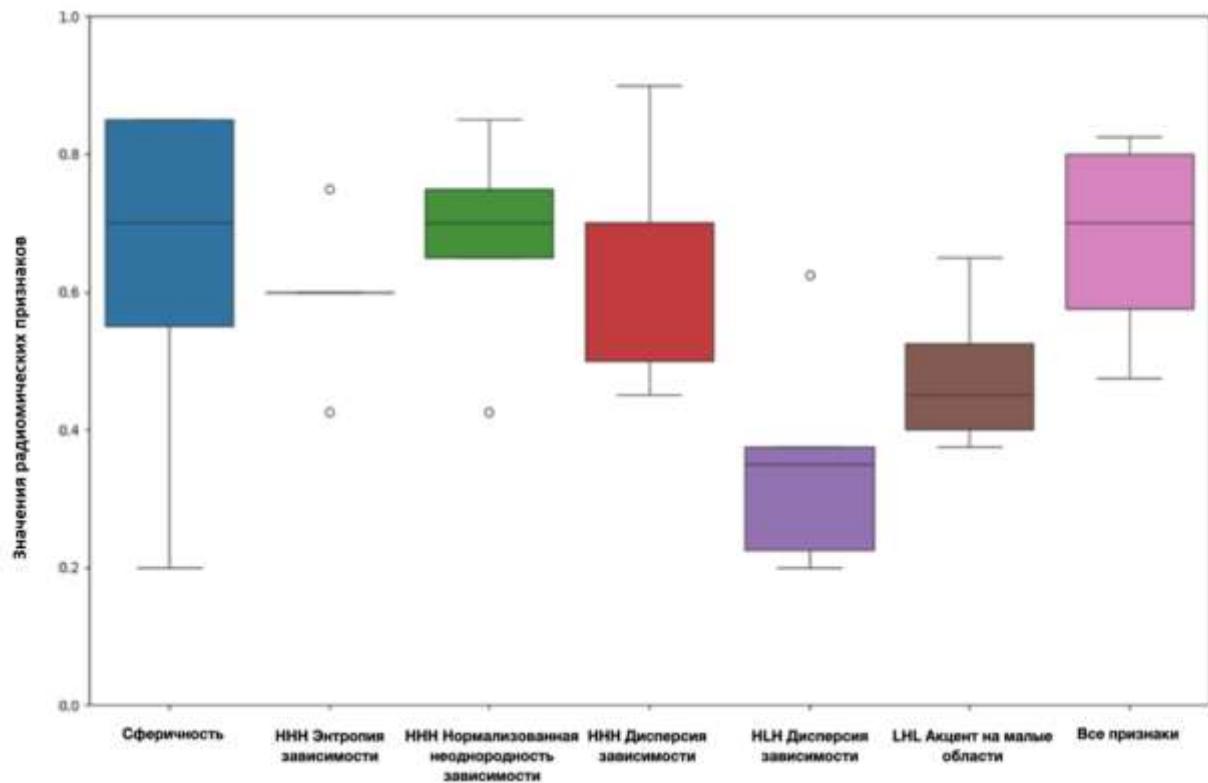


Рисунок 32 – Диаграмма размаха метрик ROC-классификации IDH-статуса для необработанных МР-изображений (модель классификации «Случайный лес»)

Примечание: данные о статистической достоверности изменений значений радиомических характеристик после предварительной обработки изображений по методу масштабирования интенсивности представлены на рисунке 33.

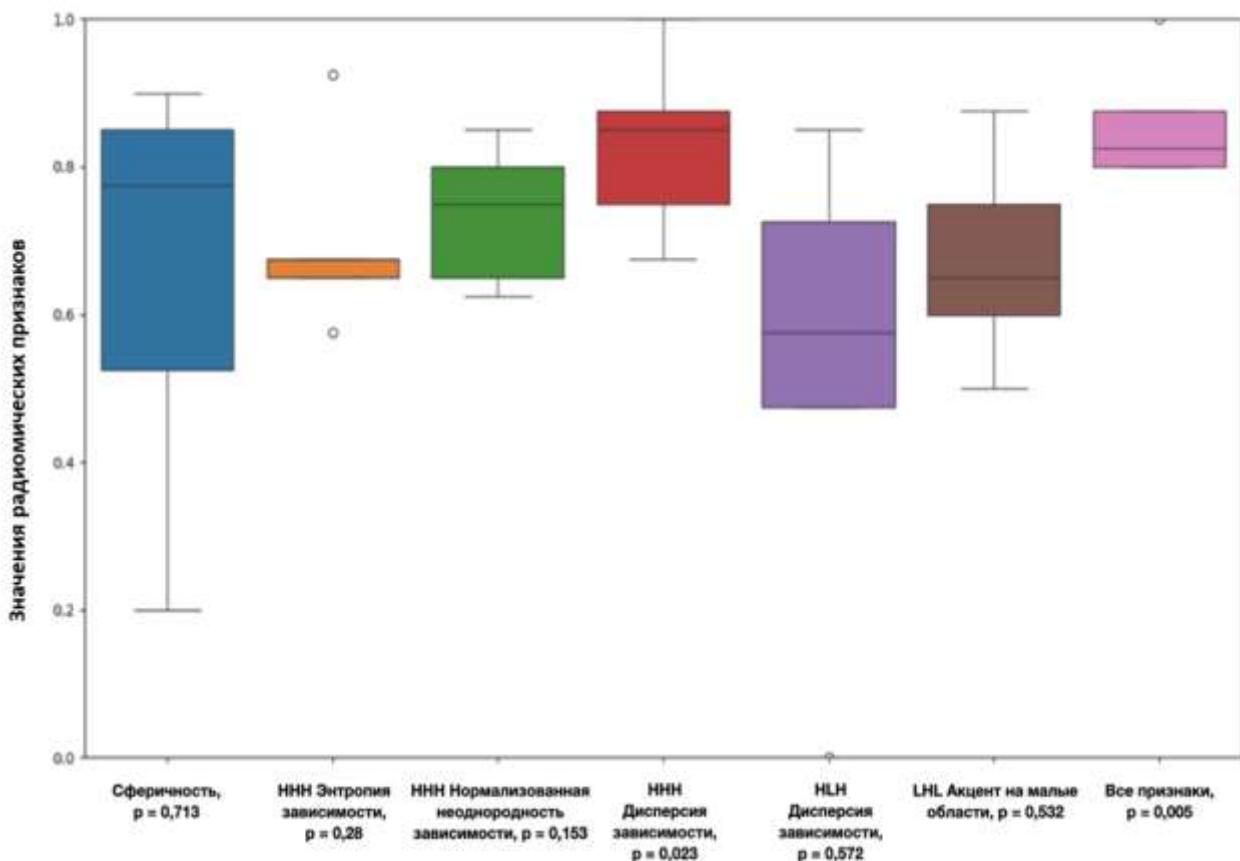


Рисунок 33 – Диаграмма размаха метрик ROC-классификации IDH-статуса для МР-изображений, обработанных по принципу масштабирования интенсивности (модель классификации «Случайный лес»)

Из данных, приведённых на Рисунках 32, 33, следует:

- коробчатая диаграмма «Все признаки» демонстрирует относительно высокую медиану и компактное распределение как для необработанных данных, так и при использовании метода масштабирования интенсивности. Объединение в структуре предиктивной модели всех характеристик приводит к улучшению диагностической значимости и повышению её стабильности;
- несмотря на достаточно высокие значения медианы для признака сферичность, он демонстрирует довольно большую дисперсию значений диагностической значимости вне зависимости от предварительной обработки данных (как указывалось выше, изменения интенсивности исходных данных на показатель сферичность не влияют); также изолированная производительность

рассматриваемого признака является менее стабильной, чем таковая для их совокупности;

- характеристики из класса «Матрица яркостной зависимости» (энтропия зависимости, нормализованная неравномерность зависимости, дисперсия зависимости (ННН, НЛН) демонстрируют различные уровни диагностической значимости. Некоторые из имеют более высокие медианы, чем другие. Наличие выбросов предполагает, что в некоторых случаях отдельные функции могут работать значительно лучше или хуже;
- функция акцент на малые области имеет меньшую среднюю диагностическую значимость по сравнению с некоторыми другими и совокупностью признаков;
- при использовании предобработки коробчатая диаграмма признака энтропия зависимости приобретает существенно меньший размер и демонстрирует более высокую медиану — это означает, что применение метода масштабирования интенсивности значительно повысило согласованность и диагностическую значимость данной конкретной функции;
- другие характеристики демонстрируют небольшие изменения медианы и дисперсии после применения рассматриваемого метода предобработки, но общие тенденции аналогичны.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что предиктивные модели, построенные на основе необработанных данных визуализации, показывают достоверно худшие результаты для большинства признаков, что указывает на необходимость предварительной обработки перед проведением анализа. Наилучшие результаты чаще всего достигались при использовании метода масштабирования интенсивности, который улучшает устойчивость моделей и точность классификации. Такие радиометрические характеристики, как ННН энтропия зависимости и ННН дисперсия зависимости демонстрируют наибольшую чувствительность к методам предобработки. Признаки с более низкой значимостью, такие как НЛН дисперсия зависимости, показывают меньшую зависимость от препроцессинга, но всё же выигрывают от

нормализации. Характеристика сферичность не зависит от предварительной обработки данных визуализации, но при этом является относительно эффективным предиктором IDH-статуса. Наивысшую предиктивную способность совокупная модель демонстрирует при использовании классификатора «Случайный лес».

Таким образом, на втором подэтапе 5 этапа завершено решение 2 задачи исследования, а именно определена оптимальная комбинация метода предварительной обработки исходных МР-изображений и классификационной модели машинного обучения при прогнозировании IDH-статуса диффузных глиом взрослых на основе традиционных данных МРТ головного мозга: масштабирование интенсивности и «Случайный лес» соответственно.

Решена задача №3 данного исследования – достигнута высокая прогностическая значимость разработанной радиомической предиктивной модели:  $AUC = 0.845 \pm 0.056$ ,  $p = 0,005$ .

### **3.4 Интерпретация предположительных взаимосвязей радиомических характеристик зон интереса и патоморфологических особенностей опухолей в зависимости от IDH-статуса**

Известно, что высокая внутриопухолевая гетерогенность, проявляющаяся в том числе различиями клеточного фенотипа и неравномерным распределением субпопуляций опухолевых клеток, ассоциирована с худшим прогнозом (Геращенко Т. С. и соавт., 2017; Никитин П.В. и соавт., 2023).

В результате проведённого исследования было показано, что, в рамках представленной когорты пациентов, зоны интереса глиом IDH-дикого типа с практически вдвое меньшей общей выживаемостью по сравнению с IDH-мутантными образованиями характеризовались достоверно большей текстурной неоднородностью.

Ниже предложена подробная интерпретация предположительных взаимосвязей значений, проанализированных радиомических характеристик опухолей и их патоморфологических особенностей в зависимости от IDH-статуса.

Большая концентрация зон интереса с относительно высокими значениями показателя сферичность в подгруппе IDH-мутантных образований (Рисунок 28), вероятно, объясняется характерными для них менее обширными зонами перифокального вазогенного отёка, распространяющегося вдоль извилин, придавая областям сегментации неправильную «звездчатую» форму (Min Z. et al., 2013; Hasanzadeh A. et al., 2023).

Таким образом, учитывая наличие в структуре выборки морфологических типов диффузных глиом взрослых всех степеней злокачественности, относительно низкие значения сферичности чаще указывали на более агрессивные опухоли, большинство из которых в данном исследовании представлено глиобластомами IDH-wildtype.

- Энтропия зависимости – более высокими значениями данного признака характеризовались глиомы IDH-дикого типа (Рисунок 20, Таблица 6). В соответствии с определением данной радиомической характеристики, относительно высокие её значения указывают на большую сложность и вариабельность текстуры анализируемой области на воксельном уровне, предполагая более гетерогенную опухолевую среду, ассоцииированную с агрессивным поведением опухоли и различными клеточными реакциями на лечение.

- Нормализованная неравномерность зависимости – более высокими значениями данного признака характеризовались глиомы IDH-мутантного типа (Рисунок 21, Таблица 7). Воксели считаются зависимыми (или связанными), если имеют одинаковую интенсивность серого между собой и с центральным воксели, располагаясь на одинаковом расстоянии от него. Участки перифокального отёка характеризуются большей однородностью на воксельном уровне, нежели таковые с инфильтративным опухолевым компонентом на их фоне. Как было сказано ранее, зоны интереса включали всю область

гиперинтенсивного МР-сигнала на T2FLAIR-ВИ. Учитывая, что невооружённым взглядом достоверно дифференцировать зоны перифокального вазогенного отёка и опухолевой инфильтрации на его фоне по данным T2FLAIR-ВИ невозможно, более выраженные различия в размерах участков связанных - то есть идентичных по интенсивности - вокселяй при IDH-мутантных образованиях могут быть обусловлены относительно менее выраженным инфильтративным компонентом на фоне зоны перифокального отёка при таких образованиях в пределах выборки. Таким образом, можно сделать предположение о том, что размеры зон, связанных вокселяй напрямую зависели от соотношения «отёк / отёк + инфильтрация», которое в свою очередь для каждого конкретного случая IDH-мутантной глиомы обусловлено локализацией процесса и его размерами, а также патоморфологическим типом и степенью злокачественности (в то время как IDH-дикие образования подразумевают только один грейд).

- Дисперсия зависимости (ННН, НЛН) – более высокими значениями данных признаков характеризовались глиомы IDH-дикого типа (см. Рисунки 22, 23, Таблицы 8, 9). Как правило, высокие значения дисперсии зависимости означают, что существуют значительные различия в пространственном распределении вокселяй в зависимости от их интенсивностей, что, вероятно, указывает на более гетерогенную среду опухоли.

Таким образом, можно сделать предположение о наличии прямой корреляции между гетерогенностью зон интереса на воксельном уровне и морфологической неоднородностью как образований, так и ассоциированных с ними перифокальных структурных изменений, обусловленных вазогенным отёком и достоверно не идентифицируемой контраст-негативной опухолевой инфильтрацией на его фоне.

Несмотря на отсутствие убедительных различий между прогностической значимостью выявленных радиомических признаков в зависимости от методов препроцессинга, заявленных для второго этапа исследования (при сегментации с помощью инструмента «Посрезовое калькирование»), при масштабировании интенсивности в качестве статистически достоверного предиктора проявила себя

характеристика LHL акцент на малые области. Вероятно, это связано с тем, что данный вид предобработки привнёс элемент стандартизации в процесс нормализации, не требуя использования некоего «эталонного» набора изображений с целью «приравнивания» к его сигнальным характеристикам таковых для вводных данных, в отличие от метода сопоставления гистограмм. При этом сопоставимый результат по количеству и качеству выявленных предикторов, иллюстрирующих неравномерность распределения вокселей разной интенсивности, вероятно, объясняется глобально схожим механизмом нормализации в структуре обеих методик препроцессинга, направленным как раз на «усреднение» сигнальных характеристик изображений.

Таким образом, данный результат соотносится с вышеизложенным, согласно которому одной из недоступных для «невооружённого» взгляда устойчивой особенностью образований IDH-дикого типа при радиогеномном подходе к МР-визуализации является их более выраженная текстурная гетерогенность на воксельном уровне.

Так, решена 4 задача исследования – выявлены взаимосвязи радиомических характеристик глиальных опухолей и их патоморфологических особенностей в зависимости от IDH-статуса, предложена вероятная интерпретация данных взаимосвязей.

### **3.5 Оценка диагностической значимости модели**

Исходя из результатов анализа прогностической эффективности моделей, разработанных с применением различных классификаторов, учитывая большое количество признаков, для заявленных задач лучше всего себя проявил метод «Случайного леса».

Для достижения наивысших показателей точности целесообразно использовать всю выявленную совокупность из 6 достоверных радиомических

предикторов IDH-статуса, так как это даёт наиболее полную информацию для классификации.

На Рисунке 34 представлены ROC-кривая и матрица 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 и с использованием классификационного метода «Случайный лес».

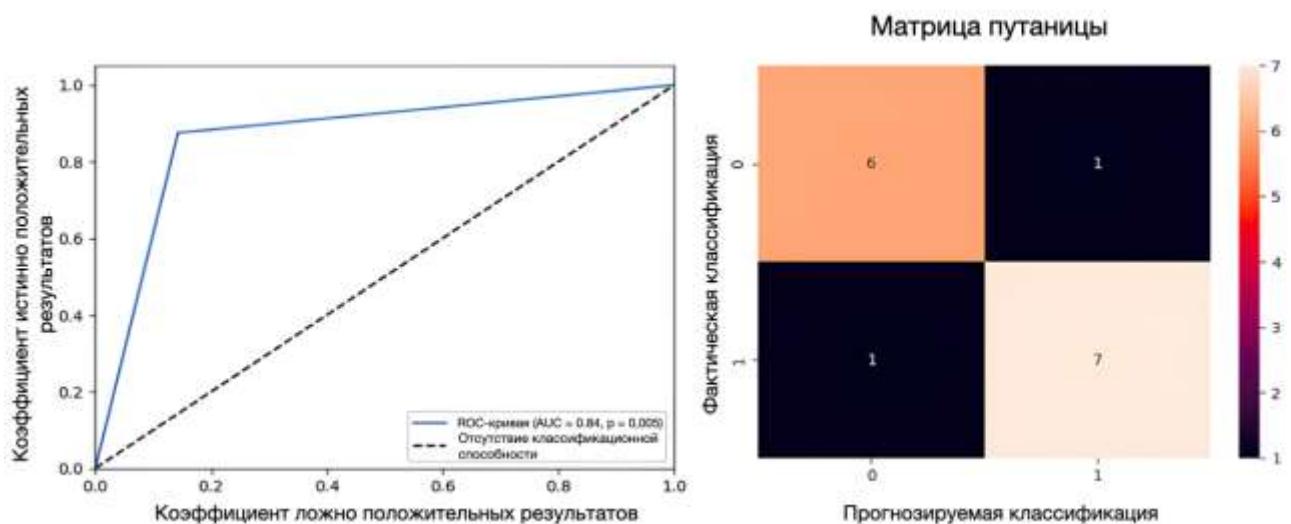


Рисунок 34 – ROC-кривая и матрица путаницы предиктивной модели IDH-статуса при использовании классификатора «Случайный лес» (тестовый датасет).  
Примечание: 0 — отсутствие IDH-мутации, 1 — наличие IDH-мутации

Как показано на Рисунке 34, площадь под ROC-кривой для разработанной модели составила  $0.845 \pm 0.056$  ( $p = 0,005$ ) (см. Таблицу 14); значения ключевых показателей: 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 IDH-мутантные и образования IDH-дикого типа в 13 случаях тестовой выборки.

В таблице 15 приведены данные относительно важности установленных предикторов IDH-статуса в структуре разработанной модели.

Таблица 15 - Оценка важности признаков в модели

Радиометрический признак	Важность признака в модели
ННН Нормализованная неравномерность зависимости	0.284713
ННН Дисперсия зависимости	0.192739
LHL Акцент на малые области	0.166969
ННН Энтропия зависимости	0.162000
Сферичность	0.114369
HLH Дисперсия зависимости	0.079210

Таким образом, на основе применения данных традиционных импульсных МР-последовательностей и молекулярно-генетического анализа с использованием принципов машинного обучения, разработана радиометрическая модель прогнозирования IDH-статуса диффузных глиом взрослых, позволяющая неинвазивно в короткие сроки высоко достоверно исключать из дифференциально-диагностического поиска первичную глиобластому G4.

На основе данных T2FLAIR-ВИ головного мозга 30 первичных пациентов с верифицированными диффузными глиомами взрослых за 2021-2024 гг. (IDH-wt: n=15, IDH-mut: n=15), классифицированными в соответствии с критериями ВОЗ 2021 г., из архива ReMIND базы данных с открытым доступом The Cancer Imaging Archive, продемонстрирована диагностическая значимость разработанной предиктивной модели.

На рисунке 35 представлена матрица путаницы, на основе значений которой рассчитывались ключевые показатели диагностической значимости модели при работе с внешними данными.

МГИ МОДЕЛЬ	IDH-WT	IDH-MUT
	IDH-WT	IDH-MUT
IDH-WT	10 33.33%	2 6.67%
IDH-MUT	5 16.67%	13 43.33%

Рисунок 35 – Матрица путаницы предиктивной модели IDH-статуса при работе с внешними данными (архив ReMIND); МГИ – молекулярно-генетическое исследование

Значения ключевых показателей: точность – 0,767, точность истинных предсказаний – 0,722, полнота – 0,867, F1-мера – 0,788.

Как следует из Рисунка 35, 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 исследованиях в пределах заявленных патоморфотипов.

### 3.6 Приложение для неинвазивного определения IDH-статуса: общая характеристика рабочего процесса

На основе наиболее эффективной комбинации методов предварительной обработки изображений, сегментации зон интереса и модели классификации (масштабирование интенсивности, «Посрезовое калькирование» и «Случайный лес», соответственно) разработано расширение для приложения 3D-Slicer - «IDH

«Status Calculator», - позволяющее осуществлять количественную интерпретацию данных ИП T2FLAIR с целью получения информации о вероятном IDH-статусе при подозрении на диффузную глиому взрослых. Структура полуавтоматизированного диагностического алгоритма при использовании разработанного расширения представлена на примере 2 клинических случаев из архива ReMIND базы данных с открытым доступом The Cancer Imaging Archive.

Общая характеристика рабочего процесса:

1. Выделение зон интереса, включающих в себя всю ассоциированную с опухолевым поражением область гиперинтенсивного МР-сигнала на T2FLAIR-ВИ с захватом кистозных и/или некротических, геморрагических и обызвестлённых компонентов, с помощью полуавтоматизированной методики «Посрезового калькирования», доступной в программе 3D-Slicer (Рисунок 36).

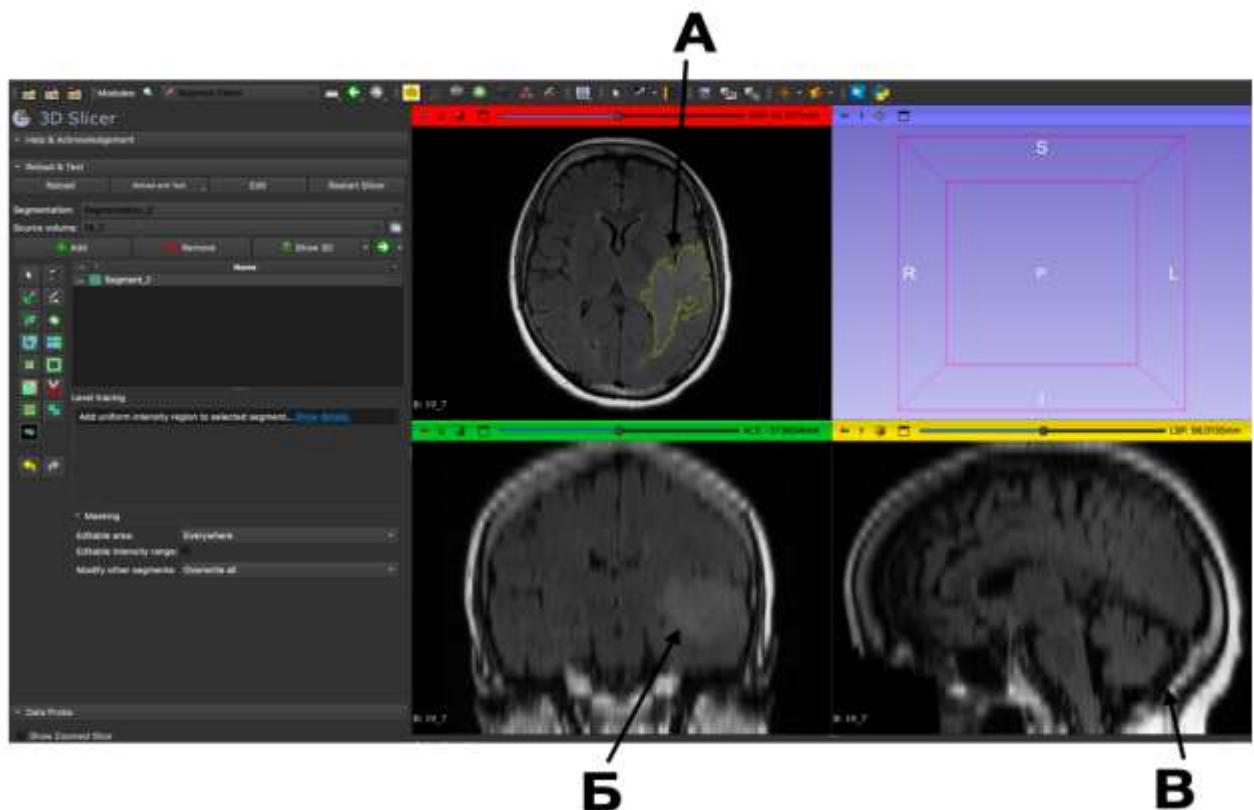


Рисунок 36 – Выделение зоны интереса с помощью метода «Посрезового калькирования» в 3D Slicer — объёмное образование левых височной, теменной, затылочной долей головного мозга (жёлтый контур): а — процесс сегментации зоны интереса (аксиальная плоскость), б — зона интереса (коронарная плоскость), в — сагиттальная плоскость

2. Сохранение данных T2FLAIR-ВИ в формате .nii.gz, сегментированной зоны интереса – в формате .seg.nrrd (доступно в 3D-Slicer).

3. Загрузка данных T2FLAIR-ВИ и результатов сегментации в соответствующие формы при начале работы с расширением «IDH Status Calculator» (Рисунок 37).

4. Автоматическая предварительная обработка данных ИП T2-FLAIR по методу масштабирования интенсивности (также в структуре разработанного расширения «IDH Status Calculator» доступен препроцессинг по методу изменения контрастности) (Рисунок 38).



Рисунок 37 – Интерфейс расширения «IDH Status Calculator»  
Примечание: справа — результат сегментации зоны интереса

5. Автоматический расчёт значений 6 установленных радиометических предикторов IDH-статуса.

6. Автоматический прогноз IDH-статуса опухолевого образования на основании значений радиометических характеристик.

### 3.7 Клинические примеры использования разработанного приложения

Клинический пример №1 – пациент X., (архив ReMIND), объемное образование левых височной, теменной, затылочной долей головного мозга (Рисунок 36). Значения рассчитанных для данного образования предиктивных радиометрических характеристик в сравнении с медианами их значений для глиом IDH-дикого и IDH-мутантного типов обучающего датасета представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Значения предиктивных радиометрических характеристик для опухолевого образования (клинический пример №1) в сравнении с медианами их значений для обучающего датасета

Радиометрический предиктор	Медиана значений предиктора для IDH 0	Значение предиктора для клинического примера №1	Медиана значений предиктора для IDH 1
Сферичность	<b>0.23 [0.19; 0.26]</b>	<b>0.18</b>	<b>0.26 [0.2; 0.35]</b>
ННН Энтропия зависимости	<b>4.70 [4.64; 4.74]</b>	<b>4.68</b>	<b>4.64 [4.6; 4.68]</b>
ННН Дисперсия зависимости	10.3 [9.45; 10.8]	9.68	9.48 [9.02; 9.88]
HLН Дисперсия зависимости	12.1 [11.6; 12.55]	11.2	11.5 [10.88; 11.7]
ННН Нормализованная неравномерность зависимости	0.0816 [0.079; 0.084]	0.0896	0.0843 [0.0832; 0.0878]
LHL Акцент на малые области	<b>0.339 [0.299; 0.387]</b>	<b>0.317</b>	<b>0.44 [0.361; 0.527]</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены те строки, в которых значения радиометрических предикторов для клинического примера №1 приближаются к медианам их значений для образований IDH-дикого типа (IDH 0); IDH 1 – глиомы IDH-мутантного типа

Из данных, представленных в таблице 16, следует, что значения радиомических предикторов для клинического примера №1 дискутабельны с точки зрения однозначной классификации рассматриваемого образования на их основании.

Как следует из Рисунка 38, выделенная зона патологического МР-сигнала была классифицирована разработанной моделью как образование IDH-мутантного типа («IDH 1»), что является ложноположительным результатом, так как, согласно прилагаемой к архиву ReMIND клинико-анамнестической документации, рассматриваемая опухоль является глиобластомой WHO G4 (IDH-дикий тип).

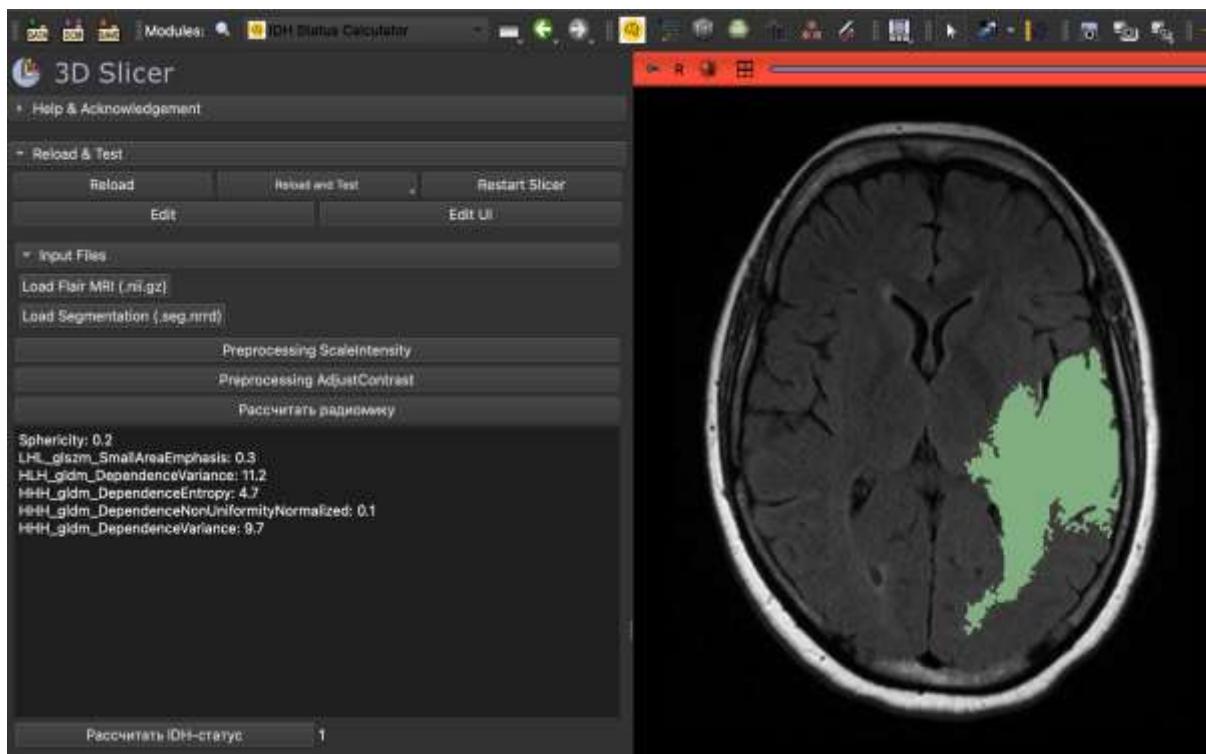


Рисунок 38 – Расчёт значений целевых радиомических характеристик и прогнозирование IDH-статуса с помощью расширения «IDH Status Calculator» для клинического примера №1

Примечание: справа — результат сегментации зоны интереса

Полученный результат классификации, вероятно, объясняется тем, что, в соответствии с приведённой в Главе 3.4 оценкой важности признаков в модели (см. Таблицу 15), значения двух наиболее весомых предикторов IDH-статуса – ННН нормализованная неравномерность зависимости и ННН дисперсия

зависимости (важность - 0.284713 и 0.192739, соответственно) – приближены для клинического примера №1 к медианам значений данных признаков при IDH-мутантных образованиях (правый столбец в таблице 16).

В первую очередь ошибки классификации определяются, на наш взгляд, скучным объёмом обучающей выборки. Помимо этого, с целью повышения диагностической точности целесообразно рассмотреть возможность внедрения в анализ данных дополнительных традиционных ИП. Определённое влияние на качество работы разработанного алгоритма оказывает и оператор-зависимость сегментации, однако, в данном случае единственный из 6 предикторов, характеризующий не текстурные особенности зоны интереса, а её форму (сферичность), продемонстрировал низкие значения, характерные для образований IDH-дикого типа (стоит отметить, что важность признака сферичность в модели существенно ниже, чем для вышеупомянутых ННН ННЗ и ННН ДЗ, и составляет 0.114369).

Клинический пример №2 – пациент Y. (архив ReMIND), объёмное образование на уровне мозолистого тела, базальных ядер справа, с перивентрикулярным распространением по ходу лобного рога правого бокового желудочка (Рисунок 39). Значения рассчитанных для данного образования предиктивных радиометрических характеристик в сравнении с медианами их значений для глиом IDH-дикого и IDH-мутантного типов обучающего датасета представлены в таблице 17.

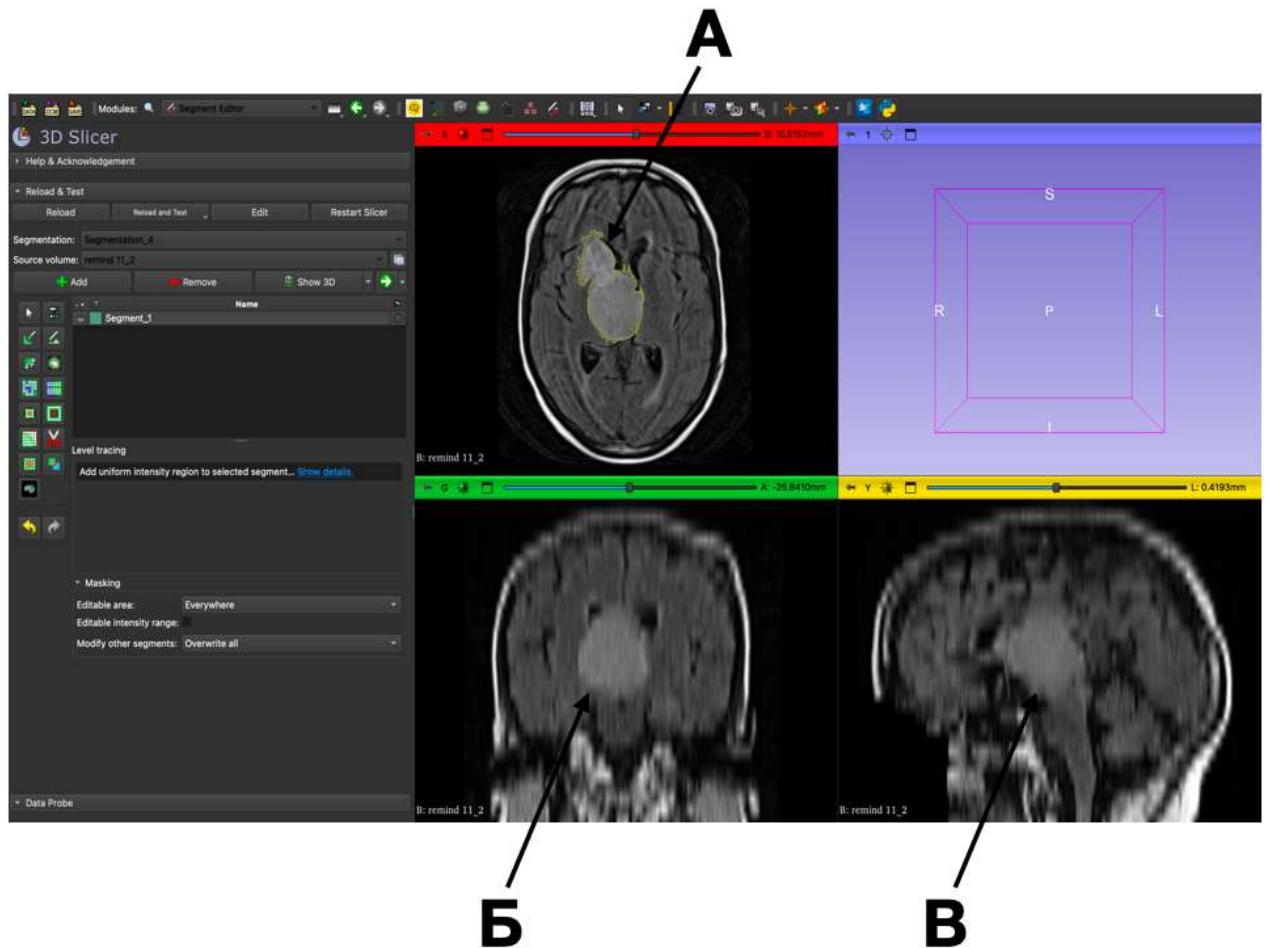


Рисунок 39 — Выделение зоны интереса с помощью метода «Посрезового калькирования» в 3D Slicer — объёмное образование на уровне мозолистого тела, базальных ядер справа: а — процесс сегментации зоны интереса (аксиальная плоскость), б — зона интереса (коронарная плоскость), в — зона интереса (сагиттальная плоскость)

Таблица 17 - Значения предиктивных радиометрических характеристик для опухолевого образования (клинический пример №2) в сравнении с медианами их значений для обучающего датасета

Радиометрический предиктор	Медиана значений предиктора для IDH 0	Значение предиктора для клинического примера №1	Медиана значений предиктора для IDH 1
Сферичность	0.23 [0.19; 0.26]	0.30	0.26 [0.2; 0.35]
ННН энтропия зависимости	4.70 [4.64; 4.74]	4.54	4.64 [4.6; 4.68]
ННН дисперсия зависимости	10.3 [9.45; 10.8]	8.86	9.48 [9.02; 9.88]
HLН дисперсия зависимости	12.1 [11.6; 12.55]	9.4	11.5 [10.88; 11.7]
ННН нормализованная неравномерность зависимости	0.0816 [0.079; 0.084]	0.097	0.0843 [0.0832; 0.0878]
LHL акцент на малые области	0.339 [0.299; 0.387]	0.508	0.44 [0.361; 0.527]

Представленные в таблице 17 данные демонстрируют, что значения радиометрических предикторов для клинического примера №2 позволяют с вероятностью  $AUC = 0.845 \pm 0.056$  ( $p = 0,005$ ) классифицировать рассматриваемое образование как IDH-мутантное (Рисунок 40) – истинно положительный результат (согласно клинико-анамнестической информации, — олигодендроглиома WHO G2 (IDH-мутантный тип). Полученные значения целевых радиометрических показателей в соответствии с их определениями характеризуют зону интереса как относительно шарообразную и текстурно однородную с точки зрения вышеописанных закономерностей распределения вокселей с определёнными уровнями серого в её пределах.



Рисунок 40 – Расчёт значений целевых радиомических характеристик и прогнозирование IDH-статуса с помощью расширения «IDH Status Calculator» для клинического примера №2 Примечание: справа — результат сегментации зоны интереса

### 3.8 Резюме

Таким образом, решены все задачи данного исследования. На основе традиционных технически разнородных данных МРТ головного мозга были выявлены наиболее устойчивые радиомические характеристики диффузных глиом взрослых, статистически достоверно ассоциированные с IDH-статусом; определён оптимальный инструмент сегментации зон интереса – «Посрезовое калькирование»; достигнута высокая прогностическая значимость разработанной радиомической предиктивной модели:  $AUC = 0.845 \pm 0.056$ ,  $p = 0,005$ ; выявлены взаимосвязи радиомических характеристик глиальных опухолей и их патоморфологических особенностей в зависимости от IDH-статуса с вероятной интерпретацией данных взаимосвязей; оценена диагностическая значимость

разработанной модели на основе данных T2FLAIR-ВИ головного мозга пациентов тестовой выборки и базы данных с открытым доступом The Cancer Imaging Archive. Также на основании принципов машинного обучения разработано расширение для программы 3D Slicer, позволяющее полуавтоматически классифицировать образования по IDH-статусу при подозрении на диффузную глиому взрослых, демонстрирующее простоту в использовании в условиях первичного диагностического поиска с учётом вышеперечисленных ограничений.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным литературы, посвящённой радиогеномике глиальных опухолей головного мозга, на сегодняшний день актуален поиск МР-паттернов, которые могли бы предоставлять прогностические данные о степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга, наличии мутаций, экспрессии наиболее актуальных генетических маркеров и т.д., а также выбор оптимального метода их идентификации и определение степени важности данных визуализационных характеристик с точки зрения потенциального прогнозирования выживаемости (Taha B. et al., 2021; Ghimire P. et al., 2024; Fathi Kazerooni A. et al., 2025).

С целью расширения диагностического охвата в условиях первичного лучевого обследования пациентов и улучшения прогноза при диффузных глиомах взрослых нами была разработана радиомическая модель на основе данных традиционных магнитно-резонансных импульсных последовательностей.

Исследование проходило по следующей общей схеме, включающей несколько этапов: формирование базы клинико-диагностических данных 46 пациентов с верифицированными диффузными глиомами взрослых; предварительная обработка данных МРТ; определение и выделение зон интереса в структуре МР-изображений; извлечение радиомических характеристик из зон интереса; создание предиктивной радиомической модели IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых.

Согласно полученным результатам, совокупность выявленных радиомических характеристик зон интереса диффузных глиом взрослых характеризует выраженную внутриопухолевую морфологическую гетерогенность и перифокального вазогенного отёка, а также статистически достоверно ассоциирована с IDH-статусом.

Полученное распределение данных по значениям сферичности, согласно которому более высокие показатели данного радиомического признака были

присущи образованиям IDH-мутантного типа, косвенно соотносится с исследованием Li Y. et al. (2017), в ходе которого характеристика SphericalDisproportion (сферическая диспропорция – демонстрирует минимальные значения для идеальной сферы) явилась единственным самостоятельным предиктором экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 при глиомах, продемонстрировав прямо пропорциональную зависимость от него. Также полученные результаты подтверждаются данными, приведёнными в исследовании Foltyn-Dumitru M. et al. (2025), где у пациентов из кластера №1 с более сферичными опухолями была зарегистрирована значимо более высокая медиана общей выживаемости — 23,8 мес. против 11,4 мес. для кластера №2 ( $p = 0,002$ ) - то есть сферичность зон интереса ассоциировалась с лучшим прогнозом.

Примечательно, что радиомическая характеристика LHL акцент на малые области относится не к классу матрица яростной зависимости (GLDM), а к иному классу – Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM - «Матрица размеров зон с определёнными уровнями серого»), позволяющему анализировать частоту встречаемости зон различных размеров (с разным объёмом групп вокселей) с одинаковыми уровнями серого в пределах области интереса. Более высокие значения признака LHL акцент на малые области указывают на наличие большого количества таких маленьких зон. Согласно полученным данным, образования с более высокими значениями данной характеристики выявлялись в подгруппе глиом IDH-мутантного типа. Это указывает на большую распространённость небольших участков с одинаковыми значениями серого при таких опухолях, что, как и в случае с признаком нормализованная неравномерность зависимости, также связанным с размерами областей зависимых вокселей и отражающим их вариабельность, может быть обусловлено меньшей выраженностью инфильтративного компонента на фоне зоны перифокального отёка при IDH-мутантных образованиях в пределах выборки (<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>) (Рисунок 24, Таблица 10). Полученный результат соотносится с данными J. He et al. (2022), согласно которым более высокими значениями признака Small Area High Gray Level

Emphasis (акцент на малые области с высокими уровнями серого) из того же класса «Матрица размеров зон с определёнными уровнями серого» характеризовались глиомы IDH-мутантного типа – 0,42 [0,36; 0,48], по сравнению с образованиями IDH-дикого типа – 0,34 [0,31; 0,40] ( $p = 0,004$ ).

В ходе исследования была опровергнута нулевая гипотеза, согласно которой учёт всех выбранных радиомических признаков в модели классификации не приводит к значимому улучшению прогностической способности по сравнению с использованием отдельно взятых предикторов. Конкретные работы, систематически сравнивающие эффективность моделей с учётом всех радиомических предикторов IDH-статуса и модели с отдельно взятыми характеристиками, в открытых источниках не найдены.

Установлено, что оптимальная модель для идентификации IDH-статуса на основе первичных данных ИП T2-FLAIR при МРТ головного мозга среди проанализированных инструментов включает в себя предварительную обработку исходных изображений по методу масштабирования интенсивности, выделение зоны структурных изменений с использованием полуавтоматизированной методики сегментации «Посрезовое калькирование», классификационную модель машинного обучения «Случайный лес».

Далее представлена интерпретация распределения данных прогностической эффективности предиктивных моделей в зависимости от инструментов сегментации зон интереса, методов предварительной обработки изображений и классификационной модели машинного обучения.

Превосходство прогностической эффективности разрабатываемой модели при использовании инструмента сегментации «Посрезовое калькирование» независимо от методики препроцессинга исходных данных визуализации может быть связано с присущей ему большей оператор-зависимостью, заключающейся в необходимости активного выбора контура зоны интереса в пределах среза среди множества предложенных автоматически — в этом и заключается полуавтоматизированный характер метода (Косарева А.А. и соавт., 2020). Помимо этого, он позволяет «скрыть» финальный результат сегментации, благодаря чему

рентгенолог получает возможность вновь в совокупности оценить соответствие размеченной области заявленной зоне интереса и, при необходимости, внести корректизы.

В то же самое время, инструмент «Прорастание из семян» направлен на исходное автоматическое построение трёхмерной области интереса на основании заданных рентгенологом произвольных участков в пределах условно «поражённой» и «здоровой» областей. При неудовлетворённости результатами необходимо инициализировать построение модели заново или вносить изменения вручную (так же с возможностью «скрыть» итоговый результат сегментации) (Gao Y. et al., 2024). Риск возникновения необходимости повторной инициализации процесса обратно пропорционален степени текстурного соответствия потенциальной зоны интереса произвольно отмеченному в её пределах участку, на основании характеристик которого будет осуществляться построение модели всей области структурных изменений.

Данные выводы соотносятся с опытом использования программы 3D Slicer, изложенным М.Р. Коденко и соавт. (2024), исходя из которого основные преимущества «Посрезового калькирования» над «Прорастанием из семян» — это автоматическое и точное выделение границ на 2D-изображениях с минимальными усилиями пользователя и высокая скорость получения результата при чётко выраженных границах объекта.

Таким образом, несмотря на меньшую оператор-зависимость, на практике подход к выделению зоны интереса по методу «Прорастание из семян» не предлагает убедительное решение по ускорению процесса сегментации при работе с высокозлокачественными глиомами с присущей им высокой текстурной неоднородностью. Помимо этого, он может провоцировать определённую предрасположенность оператора к автоматически выделенной зоне интереса, на фоне чего последующие правки могут быть проигнорированы или носить некорректный характер, особенно в условиях первичного диагностического поиска, зачастую характеризующегося в рутинной практике скучным временным ресурсом (Лихтерман Л.Б. и соавт., 2023).

Обращает на себя внимание тенденция к преобладанию прогностической эффективности модели при условии осуществления препроцессинга по принципу масштабирования интенсивности, проявившая себя как на 1 подэтапе 5 этапа исследования при сравнении с методом сопоставления гистограмм, так и в ходе дальнейшего анализа диагностической значимости всей совокупности радиометрических характеристик с применением 3 альтернативных инструментов предобработки, заявленных для 2 подэтапа 5 этапа исследования. Однако стоит отметить, что среди них только метод изменения контрастности не приводит сигнальные характеристики изображений к единым диапазонам заданных или усреднённых значений, будучи нацеленным на усиление текстурных различий посредством гамма-коррекции, повышающей или снижающей общую контрастность (Сергеев М. Б. и соавт., 2007).

Учитывая, что большинство радиометрических предикторов характеризует неоднородность зон интереса по интенсивности уровней серого на воксельном уровне, относительно высокий прогностический результат модели, рассчитанной с помощью данного метода, в частности может объясняться его контраст-ориентированностью ( $\gamma$  – параметр гамма, который управляет контрастностью: значения меньше 1 уменьшают её, а больше 1 – увеличивают; в настоящем исследовании значение  $\gamma$  было равно 0,9, то есть контрастность изображений незначительно понижалась (Рисунок 30).

Изменение контрастности – важнейший метод препроцессинга, в частности используемый в сфере компьютерного зрения. На фоне оптимизации общей чёткости при его использовании возрастает и дифференциация отдельных структурных элементов. Чаще данный инструмент используется при работе с изображениями низкой контрастности, где детали могут быть трудно различимы из-за недостаточной разницы между относительно светлыми и тёмными участками (<https://www.mathworks.com/help/images/contrast-adjustment.html>).

Полученный результат свидетельствует о том, что метод предобработки исходных рутинных данных МРТ, основанный на изменении контрастности, существенно повышает предиктивную способность разрабатываемой модели,

достоверно акцентируя ключевые зоны изменённого МР-сигнала, что является неотъемлемым элементом качественного анализа.

Несущественная для «невооружённого» взгляда трансформация, едва различимая на рисунке 30, повысила прогностическую способность модели на 19,5% в сравнении с таковой, построенной на основе «сырых» данных, при классификации по методу случайного леса (Таблицу 14).

Из этого следует, что гамма-коррекция не только является критически важным инструментом достижения качественной демонстрации изображений и видео в различных медиаформатах с учётом нелинейности восприятия человеческим глазом, но и представляет собой многообещающий инструмент стандартизации процесса предобработки исходных данных медицинской визуализации (<https://www.displaycalibration.de/ru/значение-гамма-коррекции-для-повышен>).

Однако обращает на себя внимание несущественное, но статистически достоверное преобладание эффективности других проанализированных методов нормализации, основанных на усреднении / задании определённого диапазона сигнальных характеристик, в частности инструмента масштабирования интенсивности, продемонстрировавшего наибольшую площадь под ROC-кривой.

Масштабирование интенсивности предполагает равномерное повышение яркости изображения посредством изменения значений интенсивности сигнала всех вокселей в его структуре. Как правило, это достигается путём применения линейного преобразования, за счёт которого значения вокселей сопоставляются с новым диапазоном. Например, если изначально они находятся в пределах от 0 до 255, то описываемый инструмент трансформирует их в соответствии с другим заданным диапазоном, что зачастую улучшает качество интерпретации без существенного изменения отношения между значениями вокселей.

Иными словами, масштабирование интенсивности позволяет несколько повысить яркость изображения, сохраняя при этом текстурные особенности тёмных и светлых областей. Таким образом, как видно на Рисунке 28, данное преобразование практически не сказалось на особенностях визуализации, однако,

сместив значения интенсивности voxелей в пределы традиционного диапазона от 0 до 1, послужило эффективным инструментом нормализации разнородных данных, что необходимо для дальнейшего их количественного анализа. Ввиду равномерности регулировки сводился к минимуму риск потери информации, имеющей место при критическом превышении значений интенсивности voxелей, что может наблюдаться при использовании метода изменение контрастности.

Данный метод также позволяет «сглаживать» изображения с «шумом», упрощая анализ объектов без появления артефактов, которые могут возникнуть при более агрессивной настройке контрастности.

При сравнительном анализе изображений с различными уровнями «шума» масштабирование интенсивности помогает привнести определённую согласованность в их внешний вид, что так же имеет решающее значение для таких задач, как научный анализ данных визуализации (<https://docs.monai.io/en/stable/transforms.html#scaleintensity>).

В свою очередь изменение контрастности модифицирует разницу между самыми тёмными и яркими частями изображения путём растягивания или сжатия диапазона значений voxелей, что улучшает видимость в его пределах, делая тусклые области темнее, а светлые – ярче.

Хотя изменение контрастности направлено на улучшение детализации, часто возникает и риск её утраты в некоторых областях, которые могут становиться избыточно яркими или тёмными при применении данного инструмента – явление клиппинга (Казаков М.А., 2023).

В отличие от метода масштабирования интенсивности, при котором все voxели трансформируются равномерно, изменение контрастности влечёт за собой неоднородные улучшения в виде «выделения» определённых областей на фоне нивелирования текстурных особенностей других зон. Такая изменчивость может усложнять задачи анализа (<https://docs.monai.io/en/stable/transforms.html#adjustcontrast>).

Результаты зарубежных исследований также показывают, что методы нормализации интенсивности исходных МРТ головного мозга хотя и не способны

до конца устранить эффекты сканирования на уровне радиомических признаков, но всё же позволяют получать более сопоставимые для последующего сравнительного анализа данные нейровизуализации, а также повышают надёжность радиомических предикторов (Li Y. et al., 2021). Кроме того, они представляются более применимыми на практике, где с использованием таких известных методов препроцессинга, как ComBat, могут возрастать требования к вычислительным мощностям с закономерным снижением скорости обработки данных по мере увеличения их объёма и усложнения моделей (Horng H. et al., 2022).

Так, обсуждена целесообразность применения методов предварительной обработки исходных МР-изображений масштабирование интенсивности и сегментации зон интереса «Посрезовое калькирование».

Основное преимущество применения классификационной модели «Случайный лес» заключается в том, что с помощью данного алгоритма возможно построение множества независимых деревьев на случайных подвыборках признаков, что снижает вероятность переобучения и обеспечивает более обобщённую модель. Также благодаря этому компенсируются ошибки отдельных моделей, в связи с чем данный алгоритм становится более устойчивым к аномалиям и шуму. Помимо этого, он позволяет эффективно обрабатывать большие объёмы разнообразных высокоразмерных данных и автоматически оценивать значимость каждого предиктора. Полученные нами данные соотносятся с результатами, представленными в исследовании Г.В. Данилова и соавт. (2023), где наилучший результат дифференциальной диагностики 4 гистологических типов глиом был получен с использованием метода опорных векторов и модели типа «Случайный лес» (средняя точность в проведенных экспериментах с машинным обучением на тестовой выборке составила 81,6%).

Далее обоснована актуальность разработки предиктивных моделей IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г.

Совокупная прогностическая эффективность модели на основе всех 6 радиомических характеристик выше, чем таковая для одного любого параметра, в связи с чем классификация по принципу наличия/отсутствия IDH-мутации осуществляется в нашем случае на основании выраженности не только перифокального отёка, но и, вероятно, морфологической гетерогенности опухолей, проявляющейся достоверно более высокой текстурной неоднородностью зон интереса на воксельном уровне.

С учётом того, что морфологическая гетерогенность определяет стадирование глиом по grade, и разработанная модель, «различая» её выраженность, скорее предоставляет информацию о наиболее вероятной принадлежности образования к группе низко- или высокозлокачественных. В свою очередь с наличием большого количества вышеупомянутых морфологических характеристик высокой злокачественности ассоциировано отсутствие IDH-мутации, благодаря чему возможно получать косвенную прогностическую информацию об IDH-статусе посредством радиомики.

Согласно данным многочисленных исследований, в случае, когда астроцитарная опухоль не до конца отвечает морфологическим критериям высокой степени злокачественности, но характеризуется отсутствием IDH-мутации (а также рядом других молекулярно-генетических событий), она определяется как глиобластома IDH-wildtype с присвоением grade 4, что является основанием для проведения лечения по соответствующим стандартам (Улитин А.Ю. и соавт., 2022; Reuss D.E., et. al., 2015; Suzuki H., et. al., 2015; Brat D.J., et. al, 2018; Hasselblatt M., et al., 2018; McNamara C., et. al., 2021; Smith H. L., et. al., 2022).

В связи с тем, что выборка в данном исследовании формировалась за счёт образований, классифицированных по обновлённым критериям, высока вероятность того, что среди 24 задействованных глиом IDH-дикого типа некоторая часть так же изначально демонстрировала морфологические признаки 3 степени злокачественности с дальнейшим её повышением в связи с отсутствием IDH-мутации. Это значит, что в условиях всего многообразия диффузных глиом

взрослых, представленных в датасете, разработанная модель обучалась на выявление IDH-диких образований на основе в том числе тех из них, которые характеризовались менее выраженными морфологическими признаками злокачественности.

В свою очередь во многих исследованиях последних лет в качестве обучающей выборки использовались случаи, классифицированные в соответствии с критериями 2016 г., подразумевавшими различный IDH-статус как для астроцитом grade II, III, так и для глиобластом grade IV (Louis D.N. et al., 2016). Соответственно, в ряде случаев набор данных формировался в пределах конкретных морфологического типа и степени злокачественности с тем, чтобы распределение радиомических данных косвенно зависело только от целевой переменной, то есть IDH-статуса (Di Salle G. et al., 2023; Verduin M. et al., 2021).

Таким образом, предиктивные модели, разработанные в соответствии с данным подходом, лишь условно применимы в реалиях первичных диагностических мероприятий, так как зачастую обучены классифицировать IDH-статус в пределах единого морфотипа, информацией о принадлежности к которому в момент первичного исследования рентгенолог не обладает.

Имели место и исследования, направленные на дифференциальный диагноз глиом низкой и высокой степеней злокачественности безотносительно IDH-статуса, но в таком случае различия в распределении радиомических характеристик между подгруппами IDH-мутантных и -диких образований во многом обусловлены тем же, чем и при морфологическом анализе, то есть зачастую малыми фенотипическими особенностями, которые становятся доступны и рентгенологам благодаря принципам радиомики (Zhang Z. et al., 2020; Pendem S. et al., 2022).

Таким образом, обоснована целесообразность разработки предиктивных моделей IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в традиционный диагностический алгоритм первичного обследования пациентов с подозрением на объёмное образование головного мозга элементов углубленной интерпретации данных лучевых исследований на основе технологий машинного обучения остаётся одной из наиболее актуальных задач современной нейроонкологической визуализации.

Данный подход призван нивелировать потенциальные хирургические осложнения, зачастую возникающие при инвазивной верификации процесса, существенно сокращая сроки принятия клинических решений с учётом низких показателей выживаемости пациентов при рассматриваемой патологии. Помимо этого, глубокий анализ традиционных данных медицинской визуализации с применением принципов машинного обучения позволит получать более обширное представление о структурно-морфологических особенностях новообразования, недоступных для оценки при классическом подходе к интерпретации МР-изображений, — в том числе и в реалиях первичных диагностических мероприятий.

Однако на сегодняшний день Европейский Альянс визуализационных биомаркеров только начинает формировать предложения по стандартизации их получения и применения путём масштабных мультицентровых исследований ([www.myesr.org/research/eiball/](http://www.myesr.org/research/eiball/)). Таким образом, в обозримом будущем ожидается интеграция разрабатываемых принципов с основами радиомикки, что, вероятно, поспособствует трансформации существующего подхода к получению прогностической и диагностической информации из данных медицинской визуализации.

Данное исследование имело своей целью изучение возможности потенциального практического применения радиомических данных в реалиях инициального 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 обследования, преимущества Классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 г., техническая разнородность первичных данных визуализации, оператор-зависимость при выделении областей поражения.

В результате проведённого исследования были получены данные, применение которых позволяет улучшить рутинную диагностику диффузных глиом взрослых с использованием разработанной радиомической модели, обучавшейся на основе традиционной ИП T2-FLAIR 46 пациентов с верифицированным диагнозом (IDH-wt – 24, IDH-mut – 22).

Нами были задействованы данные медицинской визуализации на основе импульсной МР-последовательности 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 — в том числе анализировались данные, подвергавшиеся вейвлет-преобразованию. Значения радиомической сигнатуры, рассчитанной с помощью традиционно применяемых для данных целей статистических инструментов и включающей 6 количественных характеристик зон интереса, в соответствии с результатами проведённого анализа достоверно ассоциированы с IDH-статусом.

Согласно определениям, каждого из 6 радиомических признаков, была установлена связь между их значениями и выраженностю явления

морфологической внутриопухолевой гетерогенности, а также формой зон перифокального вазогенного отёка диффузных глиом взрослых в зависимости от наличия IDH-мутации. Таким образом, глиомы IDH-дикого типа характеризовались более высокими показателями текстурной неоднородности зон интереса на воксельном уровне в структуре МР-изображений, что соотносится с присущей им как высокозлокачественным образованиям большей выраженностью явления морфологической внутриопухолевой гетерогенности. Образования IDH-мутантного типа демонстрировали более высокие показатели сферичности зон интереса, что связано с менее выраженными для низкозлокачественных глиом областями перифокального вазогенного отёка, характеризующегося распространением вдоль извилин с формированием многочисленных радиальных выступов, обусловливающих в свою очередь относительно низкие показатели сферичности для первичной глиобластомы (IDH-дикий тип).

Помимо этого, путём сопоставления показателей качества бинарной классификации нами была сравнительно оценена эффективность применения проанализированных инструментов предварительной обработки МР-изображений, сегментации зон интереса и классификационных моделей машинного обучения. В результате было установлено оптимальное с точки зрения точности и потенциальной клинической применимости сочетание инструментов для полуавтоматизированного радиомического анализа зон структурных изменений (с дальнейшей оценкой его диагностической значимости на тестовых и внешних данных): масштабирование интенсивности, «Посрезовое калькирование», «Случайный лес».

В ходе вышеописанного анализа обращали на себя внимание стабильно низкие значения некоторых радиомических признаков в структуре, рассчитанной радиомической сигнатуры независимо от применявшихся методов препроцессинга, сегментации и алгоритма машинного обучения (Таблицы 11-14). Тем не менее было установлено, что наивысшие показатели прогностической эффективности разрабатываемой модели имеют место лишь при условии

включения в анализ совокупности значений всех установленных радиомических предикторов IDH-статуса диффузных глиом взрослых.

С целью расширения потенциального диагностического охвата разрабатываемого алгоритма 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 врача-рентгенолога о патоморфологическом типе опухоли, что в частности делает полученные результаты потенциально применимыми в условиях первичного лучевого обследования при подозрении на образование глиального ряда.

Таким образом, практическое применение 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). Помимо этого, 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: сферичность ( $AUC = 0,655 \pm 0,212$  (0,713), ННН энтропия зависимости ( $AUC = 0,715 \pm 0,15$  (0,280), ННН нормализованная неравномерность зависимости ( $AUC = 0,73 \pm 0,117$  (0,153), ННН дисперсия зависимости ( $AUC = 0,845 \pm 0,133$  (0,023), НЛН дисперсия зависимости ( $AUC = 0,535 \pm 0,23$  (0,572), ЛЛН акцент на малые области ( $AUC = 0,665 \pm 0,137$  (0,532) ( $p < 0,05$ ).

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: масштабирование 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 радиометрическая 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 радиометрических характеристик ННН энтропия зависимости, ННН нормализованная неравномерность зависимости, ННН дисперсия зависимости, НЛН дисперсия зависимости, ЛЛН акцент на малые области и IDH-статуса диффузных глиом взрослых обусловлена зависимостью степени неоднородности МР-сигнала зон интереса на волюльном уровне от выраженности морфологической внутриопухолевой гетерогенности ( $p < 0,05$ ). Взаимосвязь радиометрической характеристики сферичность и IDH-статуса определяется выраженной перифокальной вазогенетичной отёка при условии

сегментации в качестве зоны интереса всей области изменённого МР-сигнала на Т2FLAIR-ВИ, ассоциированного с опухолевым поражением ( $p < 0,05$ ).

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 при её практическом применении следует учитывать значения всех установленных радиомических предикторов IDH-статуса: сферичность, ННН энтропия зависимости, ННН нормализованная неравномерность зависимости, ННН дисперсия зависимости, HLН дисперсия зависимости, LHL 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 образования глиального ряда.

На основании информации, получаемой с помощью, разработанной радиомической модели, в будущем возможен персонализированный подбор режимов лекарственной и лучевой терапии пациентам с подозрением на диффузную глиому взрослых при невозможности проведения стереотаксической биопсии или удаления опухолевого образования.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДИ – доверительный интервал

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИП – импульсные последовательности

КТ – компьютерная томография

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ЦНС – центральная нервная система

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

CE (contrast-enhanced) – контрастно-усиленный (-ая, -ое, -ые)

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

FS (Fat suppression) – техника подавления МР-сигнала от липидов

G (grade) – степень злокачественности

IDH (Isocitrate dehydrogenase) – фермент изоцитратдегидрогеназа

ROC (receiver operating characteristic) – рабочая характеристика приёмника

WHO (World Health Organization) – Всемирная организация здравоохранения

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиханов, А. А. Диагностическая эффективность, безопасность и биоэквивалентность применения гадобутрола у детей до 2 лет по сравнению с более старшими детьми и взрослыми / А. А. Алиханов, Н. Л. Шимановский // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Т. 98, № 2. – С. 97-102.
2. Баталов, А. И. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом / А. И. Баталов // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 6. – С. 15-22.
3. Бахритдинов, Б. Р. Магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга: корреляция метаболических изменений с гистологическими характеристиками / Б. Р. Бахритдинов, М. А. Алиев // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – № 19-2(2). – С. 100-104.
4. Васильева, Н. С. Разработка подходов терапии глиом с помощью онколитического вируса VV-GMCSF-Lact : научный отчет / Н. С. Васильева. – Новосибирск : Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 2024. – 64 с.
5. Влияние экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток у пациентов с глиобластомами на исходы лечения / Д. А. Гуляев, К. А. Чижова К. А. Сулин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 4. – С. 755-764.
6. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии / Т. С. Герашенко, М. В. Завьялова, Е. В. Денисов [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2017. – Т. 9, № 1 (32). – С. 60-72.
7. Внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность в астроцитомах разной степени злокачественности в материале от первой операции / Д. Е. Мацко, М. В. Мацко, А. О. Бакшееева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 55-68.

8. Гайбуллаев, Ш. О. МРТ диагностика головного мозга при злокачественных опухолях / Ш. О. Гайбуллаев, И. Х. Химматов // Boffin Academy. – 2024. – Т. 2. – С. 92-100.
9. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения / А. П. Трашков, А.Л. Спирин, Н.В. Цыган [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 75-84.
10. Горбунова, В. Н. Генетика и канцерогенез : учебное пособие / В. Н. Горбунова, Е. Н. Имянитов. – Санкт-Петербург, 2007. – 57 с.
11. Грецких, К. В. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению / К. В. Грецких, А. С. Токарев // Нейрохирургия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 124-134.
12. Дифференциация рецидивирующей глиальной опухоли и лучевого некроза с помощью признаков радиомики / С. Н. Соловьева, А. С. Шершевер, Е. А. Дайнеко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 128-133.
13. Диффузионно-куртозисная МРТ в оценке Ki-67/MIB-1 LI глиальных опухолей / И. Н. Пронин, А. С. Тоноян, Е. И. Шульц [и др.] // Медицинская визуализация. – 2016. – № 5. – С. 6-17.
14. Дяченко, А. А. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы в Архангельской области: структура и динамика эпидемиологических показателей в 2000-2011 гг / А. А. Дяченко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 1, № 13. – С. 12.
15. Захарова, Н. Е. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга / Н. Е. Захарова // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84, № 3. – С. 102-112.
16. Казаков, М. А. Комбинированный метод выравнивания гистограммы изображений с высоким динамическим диапазоном / М. А. Казаков // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН. – 2023. – № 6. – С. 160–166.

17. Карташев, А. В. Генетические маркеры злокачественных глиом / А. В. Карташев, Е. И. Якубович // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 107-114.
18. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста / Г. Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, А.А. Поддубский [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 3. – С. 88-96.
19. Кожахметова, А. О. Клинические особенности и диагностика олигодендроглиом / А. О. Кожахметова, Б. Б. Жетписбаев, Н. А. Сыгай // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2019. – Т. 56, № 3. – С. 57-65.
20. Косарева, А. А. Методика полуавтоматической сегментации желудка на КТ-изображениях с использованием модулей программного пакета 3D Slicer / А. А. Косарева, П. В. Камлач, В. А. Ковалёв // МЕДЭЛЕКТРОНИКА–2020. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии. - 2020. - С. 177–181.
21. Крылов, В. В. Морфогенетическая характеристика глиальных опухолей у взрослых в классификациях ВОЗ 2007, 2016, 2021 гг. Изменения классификаций и их значение для клинической практики / В. В. Крылов, Г. Ю. Евзиков, Г. Л. Кобяков // Нейрохирургия. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 135-148.
22. 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. 3, № 6. – С. 50-60.
23. Мацко, М. В. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы / М. В. Мацко, Е. Д. Мацко // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 88-100.
24. Неинвазивная диагностика глиом головного мозга по гистологическому типу с помощью нейрорадиометрии в стандартизованных

зонах интереса: на пути к цифровой биопсии / Г. В. Данилов, А.М. Шевченко, Т.А. Конакова [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 6. – С. 59–66.

25. Никитин, П. В. Внутриопухолевая молекулярная гетерогенность астроцитом и олигодендроглиом grade 3 и ее значение в прогнозе заболевания / П. В. Никитин // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 51-62.

26. Новосельцев, С. В. Инвалидность вследствие злокачественных новообразований головного мозга и совершенствование комплексной реабилитации : научный отчет / С. В. Новосельцев, 2024. – 48 с.

27. Олюшин, В. Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В. Е. Олюшин // Нейрохирургия. – 2005. – № 4. – С. 41-47.

28. Олюшин, В. Е. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга / В. Е. Олюшин // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 175-179.

29. Первичные опухоли центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 / А.Ю. Улитин, М.В. Мацко, Г.Л. Кобяков [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 183–211.

30. Применение измеряемого коэффициента диффузии в прогнозировании общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с рецидивом глиобластомы, находящихся на терапии бевацизумабом / И.А. Степанов, В.А. Белобородов, М.А. Шамеева [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 6. – С. 51-58.

31. Применение ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>C-метионином в первичной диагностике глиом / И. Н. Пронин, Е.В. Хохлова, Т.А. Конакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8. – С. 51-56.

32. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга / Л. Б. Лихтерман, В.А. Охлопков, М.В. Рыжова [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 5. – С. 6-16.

33. Прокудин, М. Ю. Магнитно-резонансная спектроскопия при глиомах головного мозга: биологические маркеры / М. Ю. Прокудин // Доктор.ру. – 2018. – № 1 (145). – С. 10-15.
34. Сегментация артериальных сосудов на основании данных КТ-ангиографии с использованием программы 3D Slicer / авт.-сост. М. Р. Коденко, Ю. А. Васильев, А. В. Владзимирский [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 138. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2024. – 64 с.
35. Сергеев, М. Б. Методы повышения контрастности растровых изображений для систем цифровой обработки видеоинформации / М. Б. Сергеев, Н. В. Соловьев, А. И. Стадник // Информационно-управляющие системы. – 2007. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-povysheniya-kontrastnosti-rastrovyyh-izobrazheniy-dlya-sistem-tsifrovoye-obsrabotki-videoinformatsii>
36. Случай длительной продолжительности жизни (более 10 лет) у пациента с первичной глиобластомой с мутацией в гене IDH1 (R132H) после лучевой и химиотерапии без хирургического удаления опухоли / М. В. Мацко, Д. Е. Мацко, Е. Н. Имянитов, А. Г. Иевлева // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 67-72.
37. Тиглиев, Г. С. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии: первый опыт проведения и краткий обзор литературы / Г. С. Тиглиев, В. Е. Олюшин, Е. А. Чеснокова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 83-89.
38. Трофимова, Т. Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом / Т. Н. Трофимова // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 32-40.
39. Труфанов, Г. Е. Оптимизация оценки степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксизобутилизонитрилом / Г. Е. Труфанов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2010. – № 1. – С. 153-160.

40. Улитин, А.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / А.Ю. Улитин // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №. 3S2-1. – С. 113-140.
41. Усатов, С.А. Особенности клиники глиальных опухолей головного мозга различной степени злокачественности в зависимости от выраженности перифокальной зоны / С.А. Усатов // Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2000. – №. 1. – С. 39-41.
42. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: Роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H) / С. А. Горяйнов, М.Ф. Гольдберг, А.В. Голанов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 3. – С. 5-16.
43. Эпидемиологические особенности глиальных новообразований взрослых в Нижегородской области за период 2017-2021 годы / А. С. Гришин, Н.Ю. Орлинская, И.А. Медяник, К.С. Яшин // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 72-78.
44. Radiogenomics and machine learning predict oncogenic signaling pathways in glioblastoma / A. B. Ahanger, S. W. Alam, T. A. Masoodi [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2025. – Vol. 23, No. 1. – P. 121.
45. The repertoire of mutational signatures in human cancer / L. B. Alexandrov, J. Kim, N. J. Haradhvala [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 578, No. 7793. – P. 94-101.
46. Characterizing Benefit from Temozolomide in MGMT Promoter Unmethylated and Methylated Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / I. Alnahhas, M. Alsawas, A. Rayi [et al.] // Neuro-Oncology Advances. – 2020. – Vol. 2. – P. vdaa082.
47. Amadasun, M. Textural features corresponding to textural properties / M. Amadasun, R. King // IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics. – 1989. – Vol. 19, No. 5. – P. 1264-1274.

48. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas / R. Appay, C. Dehais, C.-A. Maurage [et al.] // Neuro-Oncology. – 2019. – Vol. 21(12). – P. 1519-1528.
49. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview / R. P. Araldi, T. A. Sant'Ana, D. G. Módolo [et al.] // Biomedicine & pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 106. – P. 1537-1556.
50. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss / H. Arita, Y. Narita, S. Fukushima [et al.] // Acta neuropathologica. – 2013. – Vol. 126. – P. 267-276.
51. Predicting survival in malignant glioma using artificial intelligence / WA. Awuah, A. Ben-Jaafar, S. Roy [et al.] // Eur J Med Res. – 2025. – Vol. 30, No. 1. – P. 61.
52. Edge contrast of the FLAIR hyperintense region predicts survival in patients with high-grade gliomas following treatment with bevacizumab / N. Bahrami, D. Piccioni, R. Karunamuni [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2018. – Vol. 39, No. 6. – P. 1017–1024.
53. Beig, N. Introduction to radiomics and radiogenomics in neuro-oncology: implications and challenges / N. Beig, K. Bera, P. Tiwari // Neuro-Oncology Advances. – 2020. – Vol. 2. – P. 3-14.
54. Association of MGMT Promoter Methylation Status With Survival Outcomes in Patients With High-Risk Glioma Treated With Radiotherapy and Temozolomide: An Analysis From the NRG Oncology/RTOG 0424 Trial / E.H. Bell, P. Zhang, B.J. Fisher [et al.] // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4. – P. 1405-1409.
55. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendrogloma / C. Bettegowda, N. Agrawal, Y. Jiao [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 333, No. 6048. – P. 1453-1455.
56. Multi-Site Retrospective Analysis of Diffusion and Perfusion MRI Correlates to Glioma Characteristics Derived from Radio-Pathomic Maps / SA. Bobholz, D. Aaronsen, A. Winiarz [et al.] // Neuro Oncol. – 2025.

57. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review / M. Z. Braganza, C. M. Kitahara, A. Berrington de González [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2012. – Vol. 14, No. 11. – P. 1316-1324.
58. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas / DJ. Brat, K. Aldape, H. Colman [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2020. – Vol. 139, No. 3. – P. 603–608.
59. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV” / DJ. Brat, K. Aldape, H. Colman [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2018. – Vol. 136. – P. 805-810.
60. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas / Cancer Genome Atlas Research Network // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, No. 26. – P. 2481–2498.
61. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways / Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, No. 7216. – P. 1061–1068.
62. Qualitative and Quantitative MRI Analysis in IDH1 Genotype Prediction of Lower-Grade Gliomas: A Machine Learning Approach / M. Cao, S. Suo, X. Zhang [et al.] // *Biomed Res Int* –2021. –Vol. 2021. –P. 1235314
63. Advances in auto-segmentation / CE. Cardenas, J. Yang, BM. Anderson [et al.] // *Semin Radiat Oncol.* – 2019. – Vol. 29, No. 3. – P. 185–197.
64. Integration of Radiomic and Multiomic Analyses Predicts Survival of Newly Diagnosed IDH1 Wild-Type Glioblastoma / A. Chaddad, P. Daniel, S. Sabri [et al.] // *Cancers(Basel)*. – 2019. – Vol. 11, No. 8. – P. 1148.
65. Chaddad, A. Predicting the Gene Status and Survival Outcome of Lower Grade Glioma Patients with Multimodal MRI Features / A. Chaddad, C. Desrosiers, T. Niazi // *IEEE Access*. – 2019. – P. 2920396.PP.1-1.
66. Residual Convolutional Neural Network for the Determination of IDH Status in Low- and High-Grade Gliomas from MR Imaging / K. Chang, HX. Bai, H. Zhou [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24, No. 5. – P. 1073-1081.

67. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis / S. Chicklore, V. Goh, M. Siddique [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2013. – Vol. 40, No. 1. – P. 133-140.
68. IDH1 mutation prediction using MR-based radiomics in glioblastoma: comparison between manual and fully automated deep learning-based approach of tumor segmentation / Y. Choi, Y. Nam, YS. Lee [et al.] // Eur J Radiol. – 2020. – Vol. 128. – P. 109031.
69. Chu, A. Use of gray value distribution of run length for texture analysis / A. Chu, C.M. Sehgal, J. F. Greenleaf // Pattern Recognition Letters. – 1990. – Vol. 11, No. 6. – P. 415-419
70. Environmental and sex-specific molecular signatures of glioma causation / E. B. Claus, V. L. Cannataro, S. G. Gaffney, J. P Townsend // Neuro-oncology. – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 29-36.
71. Glioblastoma: imaging genomic mapping reveals sex-specific oncogenic associations of cell death / R.R. Colen, J. Wang, S.K. Singh [et al.] // Radiology. – 2015. – Vol. 275, No. 1. – P. 215–227.
72. Contrast Adjustment - MATLAB & Simulink [Electronic resource]. – URL: <https://www.mathworks.com/help/images/contrast-adjustment.html>
73. Glioma incidence and survival variations by county-level socioeconomic measures / D.J. Cote, Q.T. Ostrom, H. Gittleman [et al.] // Cancer. – 2019. – Vol. 125, No. 19. – P. 3390-3400.
74. Çınarer, G. Prediction of glioma grades using deep learning with wavelet radiomic features / G. Çınarer, B.G. Emiroğlu, A.H. Yurttakal // Applied Sciences. – 2020. – Vol. 10, No. 18. – P. 6296.
75. Umbrella review and network meta-analysis of diagnostic imaging test accuracy studies in Differentiating between brain tumor progression versus pseudoprogression and radionecrosis / R. Dagher, M. Gad, P. da Silva de Santana [et al.] // J Neurooncol. – 2024. – Vol. 166, No. 1. – P. 1-15.

76. Accuracy of Radiomics in Predicting IDH Mutation Status in Diffuse Gliomas: A Bivariate Meta-Analysis / G. Di Salle, L. Tumminello, M.E. Laino [et al.] // Radiology Artificial Intelligence. – 2023. – Vol. 6, No. 1.
77. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules / M. Diehn, C. Nardini, D.S. Wang [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2008. – Vol. 105, No. 13. – P. 5213-5218.
78. Genetic Drivers of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Aberrant Splicing Events, Mutational Burden, HPV Infection and Future Targets / Z. Dlamini, M. Alaouna, S. Mbatha [et al.] // Genes. – 2021. – Vol. 12, No. 3. – P. 422.
79. ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas / A. Ebrahimi, M. Skardelly, I. Bonzheim [et al.] // Acta Neuropathol Commun. – 2016. – Vol. 4, No. 1.
80. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors / J.E. Eckel-Passow, D.H. Lachance, A.M. Molinaro [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, No. 26. – P. 2499–2508.
81. Studierfenster: an Open Science Cloud-Based Medical Imaging analysis platform / J. Egger, D. Wild, M. Weber [et al.] // J Digit Imaging. – 2022. – Vol. 35, No. 2. – P. 340–355.
82. Ellingson, B.M. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics / B.M. Ellingson // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2015. – Vol. 15, No. 1. – P. 506.
83. Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma / H. Fan, Y. Luo, F. Gu [et al.] // Cancer Imaging. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 36.
84. Decoding Glioblastoma Heterogeneity: Neuroimaging Meets Machine Learning / J. Fares, Y. Wan, R. Mayrand [et al.] // Neurosurgery. – 2025. – Vol. 96, No. 6. – P. 1181-1192.
85. Multiparametric MRI along with machine learning predicts prognosis and treatment response in pediatric low-grade glioma / A. Fathi Kazerooni, A. Kraya, K.S. Rathi [et al.] // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – P. 340.

86. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 30, No. 9. – P. 1323-1341.
87. Shape matters: unsupervised exploration of IDH-wildtype glioma imaging survival predictors / M. Foltyn-Dumitru, M.A. Mahmutoglu, G. Brugnara [et al.] // Eur Radiol. – 2025. – Vol. 35, No. 3. – P. 1351-1360.
88. The epidemiology of central nervous system tumors / SS. Francis, QT. Ostrom, DJ. Cote [et al.] // Hematology/Oncology Clinics. – 2022. – Vol. 36, No. 1. – P. 23-42.
89. Radiogenomics based survival prediction of small-sample glioblastoma patients by multi-task DFFSP model / X. Fu, C. Chen, Z. Chen [et al.] // Biomed Tech (Berl). – 2024. – Vol. 69, No. 6. – P. 623-633.
90. Single-cell and spatial transcriptomic insights into glioma cellular heterogeneity and metabolic adaptations / Y. Fu, Y. Yi, Y. Shao [et al.] // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1561388.
91. Galloway, M.M. Texture analysis using gray level run lengths / M.M. Galloway // Computer Graphics and Image Processing. – 1975. – Vol. 4, No. 2. – P. 172-179.
92. An effective and open source interactive 3D medical image segmentation solution / Y. Gao, X. Chen, Q. Yang [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 29878.
93. Radiogenomic biomarkers for immunotherapy in glioblastoma: A systematic review of magnetic resonance imaging studies / P. Ghimire, B. Kinnersley, G. Karami [et al.] // Neuro-Oncology Advances. – 2024. – Vol. 6. – №. 1. – P. vdae055.
94. Gillies, R.J. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data / R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak // Radiology. – 2016. – Vol. 278, № 2. – P. 563–577.
95. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets / S. Han, Y. Liu, S. J. Cai [et al.] // British journal of cancer. – 2020. – Vol. 122, № 11. – P. 1580-1589.

96. Harris, A.L. Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth / A.L. Harris // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 38–47.
97. Machine learning for auto-segmentation in Radiotherapy Planning / K. Harrison, H. Pullen, C. Welsh [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 74–88.
98. The Role of Multimodal Imaging in Differentiating Vasogenic from Infiltrative Edema: A Systematic Review / A. Hasanzadeh, H.S. Moghaddam, M. Shakiba [et al.] // *Indian journal of radiology and imaging - new series/Indian journal of radiology and imaging/Indian Journal of Radiology & Imaging.* – 2023.
99. Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype: a dissolving diagnosis / M. Hasselblatt, M. Jaber, D. Reuss [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 422-425.
100. Radiomics: Data are also images / M. Hatt, C.C. Le Rest, F. Tixier [et al.] // *J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60, Suppl 2. – P. 38–44.
101. Fully Automated MR Based Virtual Biopsy of Cerebral Gliomas / J. Haubold, R. Hosch, V. Parmar [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 24. – P. 6186.
102. Multiparametric MR radiomics in brain glioma: models comparation to predict biomarker status / J. He, J. Ren, G. Niu [et al.] // *BMC Med Imaging.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 137.
103. Radiogenomics: bridging the gap between imaging and genomics for precision oncology / W. He, W. Huang, L. Zhang [et al.] // *MedComm (2020).* – 2024. – Vol. 5, № 9. – P. 722.
104. Generalized ComBat harmonization methods for radiomic features with multi-modal distributions and multiple batch effects / H. Horng, A. Singh, B. Yousefi [et al.] // *Scientific Reports [Internet].* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 4493.
105. Hsieh, K.L. Radiomic model for predicting mutations in the isocitrate dehydrogenase gene in glioblastomas / K.L. Hsieh, C.Y. Chen, C.M. Lo // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 28. – P. 45888–45897.

106. Slicer documentation. – Available from: [https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user\\_guide/modules/segmenteditor.html](https://slicer.readthedocs.io/en/latest/user_guide/modules/segmenteditor.html)
107. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma / L.S. Hu, A. Hawkins-Daarud, L. Wang [et al.] // Cancer Lett. – 2020. – Vol. 477. – P. 97–106.
108. Radiation-related new primary solid cancers in the childhood cancer survivor study: comparative radiation dose response and modification of treatment effects / P.D. Inskip, A.J. Sigurdson, L. Veiga [et al.] // International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. – 2016. – Vol. 94, № 4. – P. 800-807.
109. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas / R.J. Jackson, G.N. Fuller, D. Abi-Said [et al.] // Neuro Oncol. – 2001. – T. 3. – C. 193–200.
110. Jain, M. A Novel Method for Differential Prognosis of Brain Degenerative Diseases Using Radiomics-Based Textural Analysis and Ensemble Learning Classifiers / M. Jain, C. S. Rai, J. Jain // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2021. – Vol. 2021, № 1. – P. 7965677.
111. Quantitative texture analysis in the prediction of IDH status in low-grade gliomas / A.S. Jakola, Y.H. Zhang, A.J. Skjulsvik [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2018. – Vol. 164. – P. 114–120.
112. Machine learning and deep learning for brain tumor MRI image segmentation / K.H. Khan, W. Guo, J. Liu [et al.] // Exp Biol Med (Maywood). – 2023. – Vol. 248, № 21. – P. 1974-1992.
113. Socioeconomic position and the risk of brain tumour: a Swedish national population-based cohort study / AR. Khanolkar, R. Ljung, M. Talbäck [et al.] // J Epidemiol Community Health. – 2016. – Vol. 70, № 12. – P. 1222-1228.
114. Multiparametric MRI texture analysis in prediction of glioma biomarker status: added value of MR diffusion / S. Kihira, N.M. Tsankova, A. Bauer [et al.] // Neurooncol Adv. – 2021. – Vol. 3, № 1.
115. An Open Medical platform to share source code and various pre-trained weights for models to Use in Deep Learning Research / S. Kim, S. Cho, K. Cho [et al.] // Korean J Radiol. – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 2073–2081.

116. Kleinschmidt-Demasters, B.K. BRAF VE1 Immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation / B.K. Kleinschmidt-Demasters, D.L. Aisner, N.K. Foreman // Am J Surg Pathol. – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 528–540.
117. Radiomics: the process and the challenges / V. Kumar, Y. Gu, S. Basu [et al.] // Magn Reson Imaging. - 2012. - Vol. 30. - P. 1234-1248.
118. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma / M.D. Kuo, J. Gollub, C.B. Sirlin [et al.] // J Vasc Interv Radiol. - 2007. - Vol. 18. - P. 821-831
119. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2 / M. Labussiere, A. Idbaih, X.W. Wang [et al.] // Neurology. - 2010. - Vol. 74. - P. 1886–1890.
120. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine / P. Lambin, R.T.H. Leijenaar, T.M. Deist [et al.] // Nat Rev Clin Oncol. - 2017. - Vol. 14. - P. 749–762.
121. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis / P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar [et al.] // Eur J Cancer. - 2012. - Vol. 48. - P. 441-446.
122. Leo, C. The hypoxic tumor microenvironment and gene-expression / C. Leo, A.J. Giaccia, N.C. Denko // Semin Radiat Oncol. - 2004. - Vol. 14. - P. 207–214.
123. Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme / Y. Liang, M. Diehn, N. Watson [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2005. - Vol. 102. - P. 5814-5819.
124. Glioma grading prediction using multiparametric magnetic resonance imaging-based radiomics combined with proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging / K. Lin, W. Cidan, Y. Qi, X. Wang // Med Phys. - 2022.
125. A deep convolutional neural network for the automatic segmentation of glioblastoma brain tumor: Joint spatial pyramid module and attention mechanism network / H. Liu, J. Huang, Q. Li [et al.] // Artif Intell Med. - 2024. - Vol. 148. - P. 102776.

126. Radiogenomics: a key component of precision cancer medicine / Z. Liu, T. Duan, Y. Zhang [et al.] // *Br J Cancer*. - 2023. - Vol. 129. - P. 741–753.
127. Combining molecular and imaging metrics in cancer: radiogenomics / R. Lo Gullo, I. Daimiel, E.A. Morris, K. Pinker // *Insights Imaging*. - 2020. - Vol. 11.
128. Lorensen, W. E. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm / W. E. Lorensen, H. E. Cline // *Seminal graphics: pioneering efforts that shaped the field*. - 1998. - P. 347-353.
129. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary / D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neuro Oncol.* - 2021. - Vol. 23. - P. 1231–1251.
130. Impact of Preprocessing and Harmonization Methods on the Removal of Scanner Effects in Brain MRI Radiomic Features / Y. Li, S. Ammari, C. Balleyguier [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13.
131. Radiomic features predict Ki-67 expression level and survival in lower grade gliomas / Y. Li, Z. Qian, K. Xu [et al.] // *J Neurooncol.* – 2017. – Vol. 135. – P. 317–324.
132. Introduction to Radiomics / M.E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs [et al.] // *J Nucl Med.* – 2020. – Vol. 61. – P. 488-495.
133. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management / C. McKinnon, M. Nandhabalan, S.A. Murray, P. Plaha // *BMJ*. – 2021. – Vol. 374.
134. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist / C. McNamara, K. Mankad, S. Thust [et al.] // *Neuroradiology*. – 2022. – Vol. 64. – P. 1919-1950.
135. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI / Z. Min, C. Niu, N. Rana [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 115. – P. 1366–1370.
136. Advanced Deep Learning and Machine Learning Techniques for MRI Brain Tumor Analysis: A Review / R. Missaoui, W. Hechkel, W. Saadaoui [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2025. – Vol. 25.

137. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology / L. B. Nabors, J. Portnow, M. Ahluwalia [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Vol. 18. – P. 1537-1570.
138. Detection and quantitative analysis of human herpesvirus in pilocytic astrocytoma / A.M. Neves, G. Thompson, J. Carvalheira [et al.] // Brain Res. – 2008. – Vol. 1221. – P. 108-114.
139. Osborn, A.G. Diagnostic Imaging: Brain / A.G. Osborn, K.L. Salzman, M.D. Jhaveri. - Philadelphia. PA. USA: Elsevier Health Sciences. – 2015. – P. 1300
140. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010- 2014 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, Rio Liao [et al.] // Neuro Oncol. – 2017. – Vol. 19. – P. 1-88.
141. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017 / Q. T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi [et al.] // Neuro-oncology. – 2020. – Vol. 22. – P. 1-96.
142. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas / A. Pellerino, M. Caccese, M. Padovan [et al.] // Clinical and Translational Imaging. – 2022. – Vol. 10. – P. 467-475.
143. Pendem, S. Classification of low- and high-grade gliomas using radiomic analysis of multiple sequences of MRI brain / S. Pendem, R. Zachariah, P. Priya // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2022.
144. Predicting Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutation Status in Gliomas Using Multiparameter MRI Radiomics Features / H. Peng, J. Huo, B. Li [et al.] // J Magn Reson Imaging. - 2021. - Vol.53. - P.1399-1407.
145. Peng, H. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy / H. Peng, F. Long, C. Ding // IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. – 2005. – Vol. 27. – P. 1226–1238.
146. Relationship between gene expression and enhancement in glioblastoma multiforme: exploratory DNA microarray analysis / W. B. Pope, J. H. Chen, J. Dong [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 249. – P. 268-277.

147. Porter, A. B. Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis / A. B. Porter, D. H. Lachance, D. R. Johnson // *Cancer Causes & Control*. – 2015. – Vol. 26. – P. 179-185.
148. Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma / M.A. Qazi, P. Vora, C. Venugopal [et al.] // *Ann Oncol*. - 2017. - Vol.28. - P.1448–1456.
149. Radiomic Features — pyradiomics 2.2.0.post35+g8da1db7 documentation [Internet]. Readthedocs.io. - 2016.
150. Noninvasive Prediction of IDH1 Mutation and ATRX Expression Loss in Low-Grade Gliomas Using Multiparametric MR Radiomic Features / Y. Ren, X. Zhang, W. Rui [et al.] // *J Magn Reson Imaging*. - 2019. - Vol. 49. - P.808-817.
151. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities / D. E. Reuss, A. Kratz, F. Sahm [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2015. – Vol. 130. – P. 407-417.
152. Understanding inherited genetic risk of adult glioma - a review / T. Rice, D.H. Lachance, A.M. Molinaro [et al.] // *Neurooncol Pract*. - 2016. - Vol.3. - P. 10-16.
153. Emerging applications of Artificial Intelligence in Neuro-Oncology / J.D. Rudie, A.M. Rauschecker, R.N. Bryan [et al.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 290. – P.607–618.
154. Deep Learning-Assisted Quantitative Susceptibility Mapping as a Tool for Grading and Molecular Subtyping of Gliomas / W. Rui, S. Zhang, H. Shi [et al.] // *Phenomics*. – 2023. – Vol. 3. – P. 243–254.
155. Sanchez, I. Radiogenomics as an Integrated Approach to Glioblastoma Precision Medicine / I. Sanchez, R. Rahman // *Curr Oncol Rep*. - 2024. - Vol. 26. - P.1213-1222.
156. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging / E. Segal, CB. Sirlin, C. Ooi [et al.] // *Nature biotechnology*. – 2007. – Vol. 25. – P. 675-680.
157. Schaff, L. R. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review / L. R. Schaff, I. K. Mellinghoff // *Jama*. – 2023. – Vol. 329. – P. 574-587.

158. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas / M. Shirahata, T. Ono, D. Stichel [et al.] // *Acta Neuropathol.* - 2018. - Vol.136. - P.153–166.
159. MRI radiomics analysis of molecular alterations in low-grade gliomas / B. Shofty, M. Artzi, D. Ben Bashat [et al.] // *Int J Comput Assist Radiol Surg.* - 2018. - Vol. 13. - P. 563–571.
160. Radiomics in Oncology: a practical guide / J.D. Shur, S.J. Doran, S. Kumar [et al.] // *Radiographics.* - 2021. - Vol.41. - P.1717–1732.
161. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas / K. Skogen, A. Schulz, J.B. Dormagen [et al.] // *Eur J Radiol.* - 2016. - Vol. 85. - P.824–829.
162. Smith, H. L. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors / H. L. Smith, N. Wadhwani, C. Horbinski // *Neurotherapeutics.* – 2022. – Vol. 19. – P. 1691-1704.
163. Simplifying Radiomics Workflow for Predicting Grade of Glioma: An Approach for Rapid and Reproducible Radiomics / Y. Soleymani, P. Sheikhzadeh, M. Mohammadzadeh, D. Khezerloo // *J Biomed Phys Eng.* - 2025. - Vol.15. - P.27-36.
164. Improving automatic segmentation of liver tumor images using a deep learning model / Z. Song, H. Wu, W. Chen, A. Slowik // *Heliyon.* - 2024. - Vol.10.
165. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason [et al.] // *The lancet oncology.* – 2009. – Vol. 10. – P. 459-466.
166. Biologic pathways underlying prognostic Radiomics phenotypes from paired MRI and RNA sequencing in Glioblastoma / Q. Sun, Y. Chen, C. Liang [et al.] // *Radiology.* - 2021. - Vol. 301. - P.654–663.
167. Sun, C. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification / C. Sun, W. G. Wee // *Computer Vision, Graphics, and Image Processing.* – 1983. – Vol. 23. – P. 341-352.

168. Relationship of mammographic density and gene expression: analysis of normal breast tissue surrounding breast cancer / X. Sun, G.L. Gierach, R. Sandhu [et al.] // Clin Cancer Res. - 2013. - Vol. 19. - P.4972–4982.
169. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas / H. Suzuki, K. Aoki, K. Chiba [et al.] // Nature genetics. – 2015. – Vol. 47. – P. 458-468.
170. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry—a comparative study in 157 diffuse gliomas / H. Takami, A. Yoshida, S. Fukushima [et al.] // Brain Pathol. - 2015. - Vol.25. - P.256–265.
171. Tang, X. Texture information in run-length matrices / X. Tang // IEEE Transactions on Image Processing. – 1998. – Vol. 7. – P. 1602-1609.
172. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2016. – Vol. 131. – P. 803-820.
173. Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix. Application to Cell Nuclei Classification / G. Thibault, B. Fertil, C. Navarro [et al.] // Pattern Recognition and Information Processing (PRIP). – 2009. – P. 140-145.
174. Thrall, J.H. Moreton Lecture: Imaging in the Age of Precision Medicine / J.H. Thrall // J Am Coll Radiol. – 2015. – Vol. 12. – P. 1106–1111.
175. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI / Q. Tian, LF. Yan, X. Zhang [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2018. – Vol. 48. – P. 1518–1528.
176. Tork, CA. Oligodendrogloma / CA. Tork, C. Atkinson // StatPearls [Internet]. – 2023.
177. Transforms — MONAI 1.4.0 Documentation [Internet]. Monai.io. – 2024.
178. Adoption of the T2-FLAIR Mismatch Sign Among Radiologists: How Well Are We Doing? / FE. Ucik, S. Khanpara, BB. Ozkara [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2025.
179. Methylation and transcription patterns are distinct in IDH mutant gliomas compared to other IDH mutant cancers / D. Unruh, M. Zewde, A. Buss [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9.

180. Primary brain tumours in adults / MJ. van den Bent, M. Geurts, PJ. French [et al.] // Lancet. – 2023. – Vol. 402. – P.1564-1579.
181. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study / MJ. van den Bent, CMS. Tesileanu, W. Wick [et al.] // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22. – P. 813-823.
182. Prognostic and Predictive Value of Integrated Qualitative and Quantitative Magnetic Resonance Imaging Analysis in Glioblastoma / M. Verduin, S. Primakov, I. Compter [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13.
183. Wang, Z. Radiomics in glioma: emerging trends and challenges / Z. Wang, L. Wang, Y. Wang // Ann Clin Transl Neurol. – 2025. – Vol. 12. – P. 460-477.
184. Epidemiology of WHO grade 2 and grade 3 gliomas from 2009 to 2021 in Germany / D. Weidl, D. Capper, J. Onken [et al.] // J Neurooncol. – 2025. – Vol. 174. – P. 391-400.
185. Identification of genes periodically expressed in the human cell cycle and their expression in tumors / ML. Whitfield, G. Sherlock, AJ. Saldanha [et al.] // Mol Biol Cell. – 2002. – Vol. 13. – P. 1977–2000.
186. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls / M. Wrensch, M. Lee, R. Miike [et al.] // American journal of epidemiology. – 1997. – Vol. 145. – P. 581-593.
187. Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas / S. Wu, J. Meng, Q. Yu [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2019. – Vol. 145. – P. 543–550.
188. Xia, Z. Multiview PCA: a methodology of feature extraction and dimension reduction for high-Order Data / Z. Xia, Y. Chen, C. Xu // IEEE Trans Cybern. - 2021.
189. Run-Length Encoding For Volumetric Texture / D. Xu, A. Kurani, J. Furst, D. Raicu // International Conference on Visualization, Imaging and Image Processing (VIIP). – 2004. – P. 452-458.

190. Generalized methodology for radiomic feature selection and modeling in predicting clinical outcomes / J. Yang, L. Xu, P. Yang [et al.] // Phys Med Biol. – 2021. – Vol. 66.
191. Attentional modulation of repetition attenuation is anatomically dissociable for scenes and faces / DJ. Yi, TA. Kelley, R. Marois, MM. Chun // Brain research. – 2006. – Vol. 1080. – P. 53-62.
192. Yip, SS. Applications and limitations of radiomics / SS. Yip, HJ. Aerts // Phys Med Biol. – 2016. – Vol. 61. – P. 150–166.
193. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogiomas from other cancers / S. Yip, YS. Butterfield, O. Morozova, S. Chittaranjan [et al.] // J Pathol. – 2012. – Vol. 226. – P. 7–16.
194. Risk factors, predictive models, and general work ability trajectory in patients with glioma / X. Yuan, J. Zhang, S. Wu [et al.] // Neurooncol Adv. – 2025. – Vol. 7.
195. MEDAS: an open-source platform as a service to help break the walls between medicine and informatics / L. Zhang, J. Li, P. Li [et al.] // Neural Comput Appl. – 2022. – Vol. 34. – P. 6547–6567.
196. Deep Convolutional Radiomic Features on Diffusion Tensor Images for Classification of Glioma Grades / Z. Zhang, J. Xiao, S. Wu [et al.] // Journal of Digital Imaging. – 2020. – Vol. 33. – P. 826–837.
197. Predicting glioblastoma molecular subtypes and prognosis with a multimodal model integrating convolutional neural network, radiomics, and semantics / S. Zhong, JX. Ren, ZP. Yu [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2022. – P. 1–10.
198. Machine learning reveals multimodal MRI patterns predictive of isocitrate dehydrogenase and 1p/19q status in diffuse low- and high-grade gliomas / H. Zhou, K. Chang, HX. Bai [et al.] // J Neurooncol. – 2019. – Vol. 142. – P. 299–307.
199. Radiation Necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: imaging challenges for the evaluation of treated gliomas / A. Zikou, C. Sioka, GA. Alexiou [et al.] // Contrast Media Mol Imaging. – 2018.

200. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme / P. O. Zinn, B. Mahajan, P. Sathyan [et al.] // PloS one. – 2011. – Vol. 6. – P. e25451.

201. Zwanenburg, A. Image biomarker standardisation initiative / A. Zwanenburg // arXiv preprint arXiv:1612.07003. – 2016.

## Приложение А

Таблица А.1 – Распределение радиометрических характеристик по классам

класс	Наименование радиометрической характеристики
shape	Elongation
shape	Flatness
shape	LeastAxisLength
shape	MajorAxisLength
shape	Maximum2DDiameterColumn
shape	Maximum2DDiameterRow
shape	Maximum2DDiameterSlice
shape	Maximum3DDiameter
shape	MeshVolume
shape	MinorAxisLength
shape	Sphericity
shape	SurfaceArea
shape	SurfaceVolumeRatio
shape	VoxelVolume
firstorder	10Percentile
firstorder	90Percentile
firstorder	Energy
firstorder	Entropy
firstorder	InterquartileRange
firstorder	Kurtosis
firstorder	Maximum
firstorder	MeanAbsoluteDeviation
firstorder	Mean
firstorder	Median
firstorder	Minimum

класс	Наименование радиометрической характеристики
firstorder	Range
firstorder	RobustMeanAbsoluteDeviation
firstorder	RootMeanSquared
firstorder	Skewness
firstorder	TotalEnergy
firstorder	Uniformity
firstorder	Variance
glcm	Autocorrelation
glcm	ClusterProminence
glcm	ClusterShade
glcm	ClusterTendency
glcm	Contrast
glcm	Correlation
glcm	DifferenceAverage
glcm	DifferenceEntropy
glcm	DifferenceVariance
glcm	Id
glcm	Idm
glcm	Idmn
glcm	Idn
glcm	Imc1
glcm	Imc2
glcm	InverseVariance
glcm	JointAverage
glcm	JointEnergy
glcm	JointEntropy
glcm	MCC
glcm	MaximumProbability

класс	Наименование радиомической характеристики
glcm	SumAverage
glcm	SumEntropy
glcm	SumSquares
gldm	DependenceEntropy
gldm	DependenceNonUniformity
gldm	DependenceNonUniformityNormalized
gldm	DependenceVariance
gldm	GrayLevelNonUniformity
gldm	GrayLevelVariance
gldm	HighGrayLevelEmphasis
gldm	LargeDependenceEmphasis
gldm	LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis
gldm	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis
gldm	LowGrayLevelEmphasis
gldm	SmallDependenceEmphasis
gldm	SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis
gldm	SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis
glrlm	GrayLevelNonUniformity
glrlm	GrayLevelNonUniformityNormalized
glrlm	GrayLevelVariance
glrlm	HighGrayLevelRunEmphasis
glrlm	LongRunEmphasis
glrlm	LongRunHighGrayLevelEmphasis
glrlm	LongRunLowGrayLevelEmphasis
glrlm	LowGrayLevelRunEmphasis
glrlm	RunEntropy
glrlm	RunLengthNonUniformity
glrlm	RunLengthNonUniformityNormalized

класс	Наименование радиометрической характеристики
glrlm	RunPercentage
glrlm	RunVariance
glrlm	ShortRunEmphasis
glrlm	ShortRunHighGrayLevelEmphasis
glrlm	ShortRunLowGrayLevelEmphasis
glszm	GrayLevelNonUniformity
glszm	GrayLevelNonUniformityNormalized
glszm	GrayLevelVariance
glszm	HighGrayLevelZoneEmphasis
glszm	LargeAreaEmphasis
glszm	LargeAreaHighGrayLevelEmphasis
glszm	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis
glszm	LowGrayLevelZoneEmphasis
glszm	SizeZoneNonUniformity
glszm	SizeZoneNonUniformityNormalized
glszm	SmallAreaEmphasis
glszm	SmallAreaHighGrayLevelEmphasis
glszm	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis
glszm	ZoneEntropy
glszm	ZonePercentage
glszm	ZoneVariance
ngtdm	Busyness
ngtdm	Coarseness
ngtdm	Complexity
ngtdm	Contrast
ngtdm	Strength

## Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ов Д.В.	9f049615-fbc4-11ed-8545-00155da2b80b	24	Л-ев О.А.	987509_48626
2	Б-ич Е.В.	6402	25	Л-ий А.С.	949174_32419
3	Б-ов А.Ф.	978664	26	Л-ск А.В.	930701
4	Б-ва Л.А.	001-011-008-7775	27	М-ий Е.А.	32759
5	Б-ко А.О.	58953	28	М-ев З.А.	B10293
6	Б-ва З.В.	985111_50141	29	Н-ва Н.Н.	955960
7	Б-ий В.Г.	988021	30	Н-ва С.О.	907777
8	В-зё Т.С.	972208_44367	31	О-ов В.Н.	19956
9	В-ва О.А.	1310263	32	П-ов Л.А.	15591
10	Г-ва О.В.	977627	33	П-ов С.В.	867309_59546
11	Г-ая Е.П.	93574_spb	34	П-ва О.А.	001-005-0040117
12	Г-ва С.А.	210_65738	35	П-ва Н.А.	037-001-0091662
13	Д-ев В.П.	878377_68742	36	Р-ий А.М.	1021495_65361
14	Д-ва Т.А.	018-001-0043563	37	Р-ко Н.Н.	001-006-0048690
15	Д-ва Н.А.	037-001-0097473	38	С-ов В.М.	1009531
16	И-аш Л.А.	969804_40042	39	С-да Л.В.	40097
17	И-ин А.С.	5412_47133	40	С-ва Н.Н.	982369_48501
18	И-на М.Е.	4636188	41	С-ва Т.С.	914671
19	К-ин А.С.	001-005-0039384	42	Т-ов О.В.	17613
20	К-ва А.А.	98850	43	Т-ин М.А.	213533
21	К-на И.П.	984683	44	У-ко У.А.	991570_50831
22	К-ух Н.Н.	1003413	45	Ц-ин В.В.	978351_49259
23	К-ва У.М.	987422	46	Ш-на Е.В.	907122

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Института медицинского образования  
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
 К.м.н., доцент  Пармон Е.В.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ РАБОТЫ  
 В ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

1. Наименование предложения: разработка и проведение лекций и практических занятий для ординаторов и врачей по специальностям: «Рентгенология» и «Онкология» по теме: «Радиогеномика глиальных опухолей в условиях инициальных диагностических мероприятий».

2. Краткая аннотация: посредством радиогеномного подхода к интерпретации данных традиционной нейроонквизуализации возможно получение статистически достоверной информации о степенях злокачественности и молекулярно-генетических особенностях образований при подозрении на глиальную опухоль.

3. Форма внедрения: внедрение результатов исследования в образовательную деятельность при чтении лекций и проведении практических занятий и семинаров, а также при обобщении клинических разборов.

4. Эффект от внедрения: расширение диагностической значимости рутинного протокола МР-исследования головного мозга. Получение новых знаний о применяемой современной методики МРТ.

5. Место использования предложения: кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, кафедра факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации):  
 «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга».

Автор:

Очный аспирант кафедры лучевой диагностики  
 и медицинской визуализации с клиникой ИМО  
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России



Маслов Н.Е.

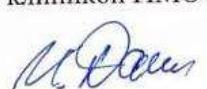
Руководители базы внедрения:

Профессор кафедры лучевой диагностики и  
 медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ  
 «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
 д.м.н., профессор



Фокин В.А.

Заведующий кафедрой факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ  
 «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
 к.м.н., доцент



Данилов И.Н.

«СОГЛАСОВАНО»  
Заместитель директора  
института медицинского образования  
по учебной и методической работе,  
декан лечебного факультета  
д.м.н., доцент



Г.А. Кухарчик

11.02.2025



**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)**

Ленинградская ул., дом 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758; тел. (812) 439-9555, факс (812) 596-8947,  
>mail: oncl@rion.spb.ru; <https://www.niioncologii.ru> ОКПО 01897995; ОГРН 1027812406687; ИНН 7821006887; КПП 784301001

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н. Н. Петрова» Минздрава России  
профессор. д.м.н.

Багненко Сергей Сергеевич

*«11» февраля 2025 г.*

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**

В образовательный процесс федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации  
Маслова Никиты Евгеньевича на тему: «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга»  
аспиранта

Мы, нижеподписавшаяся комиссия, в составе:

заведующего отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России – к.м.н. Буровика И.А.;

заведующего отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России – д.м.н. Новикова С.Н.;

Заместитель заведующего учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.  
Петрова» Минздрава России – Одиноковой С.Н.

врача-рентгенолога – к.м.н. Чёрной А.В;

врача-рентгенолога – к.м.н. Костроминой Е.В;

врача-рентгенолога – к.м.н. Гришко П.Ю;

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Радиогеномика  
глиальных опухолей головного мозга» аспиранта кафедры лучевой диагностики и медицинской  
визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Маслова  
Никиты Евгеньевича внедрены в образовательный процесс ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.  
Петрова» Минздрава России в виде лекций и практических занятий для ординаторов по  
специальности «Рентгенология» и «Онкология». Тема лекции: «Современные представления о

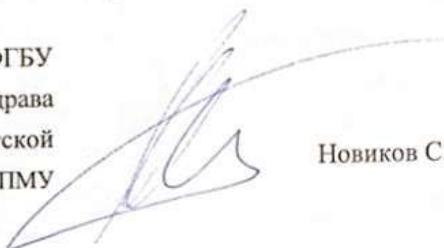
радиомике и радиогеномике глиальных опухолей головного мозга». Практическое занятие: «Особенности применения методик МРТ в оценке радиомических признаков глиальных опухолей».

Заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики СПбГУ, кандидат медицинских наук



Буровик И.А.

Заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, доктор медицинских наук



Новиков С.Н.

Заместитель заведующего учебно-методического отдела, заведующий отделением ординатуры и аспирантуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Однокова С.Н.

Врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Чёрная А.В.

Врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук



Костромина Е.В.

Врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, доцент отделения аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Гришко П.Ю.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора

по медицинской части (по хирургической помощи)

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический

научно-практический центр специализированных видов

медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»

к.м.н. Егоренков Виталий Викторович



## АКТ

## о внедрении результатов

кандидатской диссертационной работы

МАСЛОВА Никиты Евгеньевича на тему:

«Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга»

## Комиссия в составе:

Председатель: Заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», к.ф.-м.н. Богданов А.А.

## Члены комиссии:

- Заведующий отделением нейроонкологии Семёнов А.В.
- Заведующая отделением лучевой диагностики, к.м.н. Чернобrivцева В.В.

составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы МАСЛОВА Никиты Евгеньевича «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, использованы в лечебно-диагностическом процессе в отделениях лучевой диагностики и нейроонкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова».

Результаты диссертационной работы Маслова Н.Е. позволили получить сведения о возможностях неинвазивной идентификации IDH-статуса при подозрении на диффузную глиому взрослых в условиях традиционного МР-исследования головного мозга, разработать алгоритм рациональной персонифицированной тактики ведения нейроонкологических пациентов с глиальными опухолями при невозможности радикального хирургического удаления образования и проведения стереотаксической биопсии.

**Заключение:** С использованием указанных результатов стало возможным повышение информативности традиционного МР-исследования головного мозга при первичной диагностике глиальных опухолей путём выявления определённых количественных характеристик визуализационных данных и статистически достоверного прогнозирования IDH-статуса на основе их значений. Также полученные результаты позволили сократить сроки диагностического процесса и на их основе высказать мнение о прогнозе при диффузных глиомах взрослых.

Председатель комиссии:

Заместитель директора по научной работе

ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова», к.ф.-м.н.

Богданов А.А.

Члены комиссии:

Заведующий отделением нейроонкологии

Заведующая отделением лучевой диагностики, к.м.н.



Семёнов А.В.

  
Чернобривцева В.В.

УТВЕРЖДАЮ



## Акт внедрения в лечебный процесс результатов диссертации

МАСЛОВА Никиты Евгеньевича «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.25. Лучевая диагностика, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Я, нижеподписавшийся, руководитель подразделения — базы внедрения, заведующий рентгенологическим отделением ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», врач-рентгенолог Мушкин Игорь Валентинович, удостоверяю, что результаты диссертационной работы МАСЛОВА Никиты Евгеньевича внедрены в лечебный процесс ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница».

Получены новые данные, касающиеся обработки и количественного анализа первичных МР-исследований головного мозга при подозрении на диффузную глиому взрослых, которые позволяют неинвазивно получать информацию о вероятном IDH-статусе.

Кроме того, результаты выполненной работы предоставляют обоснование преимущества радиомического подхода к интерпретации традиционных данных МРТ головного мозга, а также разработки предиктивных моделей IDH-статуса глиом в условиях обновлённой Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г.

Руководитель базы внедрения

Заведующий рентгенологическим отделением ОГБУЗ «Смоленская областная  
 клиническая больница»

Врач-рентгенолог

Автор

Очный аспирант кафедры лучевой диагностики  
 и медицинской визуализации с клиникой ИМО  
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Мушкин Игорь Валентинович

Маслов Никита Евгеньевич

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

«УТВЕРЖДАЮ»



Главный врач ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер»

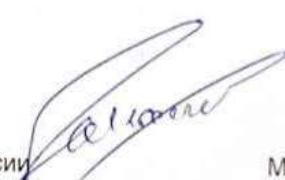

 15.01.2015 г. Эфрон А.Г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ РАБОТЫ  
В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- Наименование предложения: внедрение в процесс первичной рутинной нейроонковизуализации рекомендательного алгоритма интерпретации данных МРТ головного мозга при подозрении на диффузную глиому взрослых.
- Краткая аннотация: с помощью принципов радиогеномики возможно неинвазивное получение статистически достоверной информации об IDH-статусе при подозрении на диффузную глиому взрослых на основании традиционных МР-данных.
- Эффект от внедрения: расширение спектра потенциально клинически применимой диагностической информации при первичной рутинной нейроонковизуализации.
- Место использования предложения: отделение рентгенодиагностики ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер».
- Форма внедрения: методические рекомендации для рентгенологов по предварительной обработке исходных данных медицинской визуализации, сегментации зон интереса и получению информации о вероятном IDH-статусе при подозрении на диффузную глиому взрослых на основании извлекаемых количественных характеристик.
- Название темы диссертации: «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга».

Автор:

Очный аспирант кафедры лучевой диагностики  
и медицинской визуализации с клиникой ИМО  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России


 Маслов Н.Е.

Руководитель базы внедрения:

Заведующий отделением рентгенодиагностики  
ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический  
клинический диспансер»

Врач-рентгенолог



Конобрицкий Д.Г.



## Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Заместитель Генерального директора по научной работе  
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
 академик РАН  
 Конради А.О.

13.02.2025

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ  
НАУЧНОЙ РАБОТЫ В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- Наименование предложения:** внедрение в процесс рутинной нейроонковизуализации предиктивной модели идентификации IDH-статуса диффузных глиом взрослых.
- Краткая аннотация:** с использованием принципов машинного обучения разработана прогностическая модель IDH-статуса, основанная на наиболее эффективной комбинации доступных методов нормализации данных традиционного протокола МРТ головного мозга и полуавтоматизированных инструментов сегментации зон интереса.
- Форма внедрения:** методические рекомендации для рентгенологов; приложение для количественной обработки данных препроцессинга/сегментации, предоставляющее информацию о вероятности выявления IDH-мутации при подозрении на диффузную глиому взрослых.
- Эффект от внедрения:** неинвазивное получение статистически достоверной информации о вероятном IDH-статусе, разработка диагностического алгоритма на основе данных традиционных импульсных МР-последовательностей и молекулярно-генетического анализа с использованием принципов машинного обучения позволит в короткие сроки получать информацию о вероятном наличие IDH-мутации при подозрении на диффузную глиому взрослых, а также оптимизировать маршрутизацию пациентов с подозрением на глиальную опухоль.
- Место использования предложения:** отделение магнитно-резонансной томографии Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
- Название темы научно-квалификационной работы (диссертации):** «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга».

**Автор:** очный аспирант кафедры лучевой диагностики  
и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ  
«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
Маслов Н.Е.



**Руководитель подразделения – базы внедрения:**  
 Заведующая рентгеновским кабинетом отдела лучевой диагностики  
 федерального специализированного перинатального центра  
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
 Рыжков А.В.



13.02.2025



**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)**

Ленинградская ул., дом 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758; тел. (812) 439-9555, факс (812) 596-8947,  
e-mail: oncl@rion.spb.ru; <https://www.nioncologii.ru> ОКПО 01897995; ОГРН 1027812406687; ИНН 7821006887; КПП 784301001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н. Н. Петрова» Минздрава России  
профессор, д.м.н.

Беляев Алексей Михайлович



«12» 01 2015 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**

В лечебно-диагностический процесс Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации Маслова Никиты Евгеньевича на тему: «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга» аспиранта

Мы, нижеподписавшаяся комиссия, в составе:

заведующего отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России – к.м.н. Буровика И.А.;  
заведующего отделением нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России – к.м.н. Курносова И.А.;  
врача-рентгенолога – к.м.н. Чёрной А.В;  
врача-рентгенолога – к.м.н. Гришко П.Ю;

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Радиогеномика глиальных опухолей головного мозга» аспиранта кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Маслова Никиты Евгеньевича внедрены в лечебно-диагностический процесс в отделении лучевой диагностики и отделении нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Заведующий отделением лучевой диагностики

к.м.н. Буровик И.А.

Заведующий отделением нейроонкологии

к.м.н. Курносов И.А.

Врач-рентгенолог

к.м.н. Чёрная А.В.

Врач-рентгенолог

к.м.н. Гришко П.Ю.