

ТЕХНОЛОГИИ РАДИОМИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ИНДЕКСА НАКОПЛЕНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА В ГЛИБЛАСТОМЕ ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ¹¹C-МЕТИОНИНОМ

DOI: 10.17691/stm2023.15.1.01

УДК 616–006.484–073.756.8:615.03

Поступила 17.10.2022 г.



Г.В. Данилов, к.м.н., ученый секретарь, руководитель лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта¹;

Д.Б. Калаева, медицинский физик¹; аспирант²;

Н.Б. Вихрова, к.м.н., врач-радиолог¹;

Т.А. Конакова, аспирант¹;

А.И. Загороднова, студент³;

А.А. Попова, студент³;

А.А. Постнов, к.ф.-м.н., научный сотрудник¹; доцент²; научный сотрудник⁴; руководитель проекта⁵;

С.В. Шугай, врач-патологоанатом¹;

И.Н. Пронин, д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, зав. отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Москва, 125047;

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское шоссе, 31, Москва, 115409;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997;

⁴Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Ленинский проспект, 53, Москва, 119991;

⁵Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации, Варшавское шоссе, 46, Москва, 115230

Современная методология количественного анализа данных ПЭТ/КТ пациентов с глиобластомами не является строго стандартизированной в условиях клиники и не исключает влияния человеческого фактора. Методы радиомики могут способствовать унификации, повышению объективности и информативности анализа лучевых изображений.

Цель исследования — оценить возможности использования технологий радиомики в анализе ПЭТ/КТ-изображений глиобластомы путем выявления взаимосвязи между количественными параметрами радиомики и индексом накопления (ИН) ¹¹C-метионина, определяемым экспертом в рутинной практике.

Материалы и методы. В анализ включены данные ПЭТ/КТ (2018–2020 гг.) 40 пациентов (средний возраст — 55±12 лет; 77,5% мужчин) с гистологически подтвержденным диагнозом «глиобластома». ИН рассчитывали по отношению стандартизированных показателей накопления ¹¹C-метионина в опухоли и интактной ткани. Расчет параметров радиомики для каждого исследования выполняли в заданном объеме зоны интереса, включавшей не только опухоль, но и окружающие ткани. Зависимость ИН от параметров радиомики определяли с помощью линейной регрессионной модели. Предикторы включали в модель по результатам корреляционного анализа и LASSO-регуляризации. Эксперимент с машинным обучением повторяли 300 раз, случайно выбирая обучающее (70%) и тестовое (30%) подмножества. Значения метрик качества моделей и значимости предикторов, полученные в 300 тестах, обобщали.

Для контактов: Данилов Глеб Валерьевич, e-mail: gdanilov@nsi.ru

Результаты. Из 412 параметров радиомики ПЭТ/КТ-изображений, статистически значимо коррелировавших с ИН ($p < 0,05$), процедура регуляризации оставляла в каждой модели не более 30 (медиана числа предикторов равна 9 [7; 13]). Эксперимент продемонстрировал неслучайную линейную взаимосвязь (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,58 [0,43; 0,74]) между ИН и отдельными параметрами радиомики, в первую очередь — фрактальными размерностями, характеризующими геометрические свойства изображений.

Заключение. Методы радиомики позволяют объективно определить свойства текстур ПЭТ/КТ-изображений, отражающие биологическую активность глиобластом. Несмотря на существующие ограничения в применении этих методов, первые результаты говорят о перспективности их использования в нейроонкологии.

Ключевые слова: глиобластома; позитронно-эмиссионная томография; индекс накопления радиофармпрепарата; радиомика; машинное обучение; искусственный интеллект.

Как цитировать: Danilov G.V., Kalayeva D.B., Vikhrova N.B., Konakova T.A., Zagorodnova A.I., Popova A.A., Postnov A.A., Shugay S.V., Pronin I.N. Radiomics in determining tumor-to-normal brain SUV ratio based on ^{11}C -methionine PET/CT in glioblastoma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(1): 5, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.1.01>

English

Radiomics in Determining Tumor-to-Normal Brain SUV Ratio Based on ^{11}C -Methionine PET/CT in Glioblastoma

G.V. Danilov, MD, PhD, Scientific Board Secretary, Head of the Laboratory of Biomedical Informatics and Artificial Intelligence¹;

D.B. Kalayeva, Medical Physicist¹; PhD Student²;

N.B. Vikhrova, MD, PhD, Radiologist¹;

T.A. Konakova, PhD Student¹;

A.I. Zagorodnova, Student³;

A.A. Popova, Student³;

A.A. Postnov, PhD, Researcher¹; Associate Professor²; Researcher⁴; Head of the Project⁵;

S.V. Shugay, Pathologist¹;

I.N. Pronin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences,

Deputy Director for Research, Head of the Unit for X-ray and Radioisotopic Methods of Diagnosis¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI, 31 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115409, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, 53 Leninskiy Prospect, Moscow, 119991, Russia;

⁵Research Institute of Technical Physics and Automation, 46 Varshavskoye Shosse, Moscow, 115230, Russia

Modern methodology of PET/CT quantitative analysis in patients with glioblastomas is not strictly standardized in clinic settings and does not exclude the influence of the human factor. Methods of radiomics may facilitate unification, and improve objectivity and efficiency of the medical image analysis.

The aim of the study is to evaluate the potential of radiomics in the analysis of PET/CT glioblastoma images identifying the relationship between the radiomic features and the ^{11}C -methionine tumor-to-normal brain uptake ratio (TNR) determined by an expert in routine.

Materials and Methods. PET/CT data (2018–2020) from 40 patients (average age was 55 ± 12 years; 77.5% were males) with a histologically confirmed diagnosis of “glioblastoma” were included in the analysis. TNR was calculated as a ratio of the standardized uptake value of ^{11}C -methionine measured in the tumor and intact tissue. Calculation of radiomic features for each PET was performed in the specified volumetric region of interest, capturing the tumor with the surrounding tissues. The relationship between TNR and the radiomic features was determined using the linear regression model. Predictors were included in the model following correlation analysis and LASSO regularization. The experiment with machine learning was repeated 300 times, splitting the training (70%) and test (30%) subsets randomly. The model quality metrics and predictor significance obtained in 300 tests were summarized.

Results. Of 412 PET/CT radiomic parameters significantly correlated with TNR ($p < 0.05$), the regularization procedure left no more than 30 in each model (the median number of predictors was 9 [7; 13]). The experiment has demonstrated a non-random linear correlation (the Spearman correlation coefficient was 0.58 [0.43; 0.74]) between TNR and separate radiomic features, primarily fractal dimensions, characterizing the geometrical properties of the image.

Conclusion. Radiomics enabled an objective determination of PET/CT image texture features reflecting the biological activity of glioblastomas. Despite the existing limitations in the application, the first results provide a good perspective of these methods in neurooncology.

Key words: glioblastoma; ^{11}C -methionine PET/CT; TNR; radiomics; machine learning; artificial intelligence.

Введение

Глиобластома является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием головного мозга астроцитарного ряда [1]. Она отличается внутриопухолевой гетерогенностью на цитологическом, транскрипционном и геномном уровнях, что обуславливает индивидуальность ее молекулярно-биологического профиля и связанного с ним прогноза, а также определяет тактику лечения [2].

Для лучевой диагностики глиобластом используют комплекс методов нейровизуализации, в первую очередь — магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с компьютерной томографией (КТ) [3]. ПЭТ/КТ представляет собой метод визуализации тканей с использованием радиофармпрепарата — соединения, содержащего радионуклидную метку (изотоп). Интенсивность накопления такого препарата в тканях позволяет судить о степени биологической агрессии опухоли, что определяет высокую востребованность ПЭТ/КТ в нейроонкологии, особенно для визуализации злокачественных опухолей.

Традиционно количественный анализ интенсивности сигналов ПЭТ проводят, рассчитывая стандартизированный показатель накопления радиофармпрепарата (standardized uptake value, SUV) в заданном объеме ткани и в установленной экспертом области интереса. Соотнося значения SUV в пораженных и интактных участках органа, рассчитывают относительную величину — индекс накопления (ИН), характеризующий злокачественность онкологического процесса. С учетом вариабельности методов расчета SUV и необходимости участия эксперта в этом процессе оценка результатов ПЭТ/КТ не исключает влияния субъективного, человеческого фактора. Все сказанное обуславливает актуальность стандартизации и автоматизации расчета параметров интенсивности накопления радиофармпрепарата.

В поисках повышения информативности и объективности интерпретации методов лучевой диагностики в последние годы исследователи все большее внимание обращают на новое направление количественного анализа медицинских изображений — радиомику. Это развивающаяся область компьютерных исследований, направленная на поиск взаимосвязей между количественными признаками медицинских изображений и клиническими данными, включая результаты гистологических и генетических исследований, оценку функционального статуса, информацию о продолжительности жизни пациентов и т.д. [4]. Основная цель таких работ — поиск дополнительной клинически значимой информации в текстурах изображений, которая могла бы существенно расширить возможности современных методов медицинской визуализации. Методы радиомики позволяют исследовать лучевые корреляты биологических свойств опухоли без инвазии. Использование извлеченных из

изображений признаков для построения классификационных и регрессионных моделей машинного обучения также перспективно для частичной или полной автоматизации трудоемкого процесса анализа данных нейровизуализации, выделения недоступных невооруженному глазу сложных закономерностей, что в совокупности должно способствовать совершенствованию персонализированной диагностики и прогнозирования заболевания [5–7].

На основе анализа цифровых изображений рассчитывают статистики распределения значений вокселя, которые в работах по радиомике также называют характеристиками (features), параметрами, биомаркерами изображений, а в контексте последующего использования в моделях — переменными, или предикторами. В настоящей работе такой первичный набор статистик мы будем называть параметрами радиомики.

В нейроонкологии работы по оценке клинической значимости параметров радиомики в анализе ПЭТ/КТ-изображений у пациентов с глиальными опухолями высокой степени злокачественности немногочисленны. В научной литературе не удается, например, найти публикаций, посвященных анализу лучевых коррелятов биологических свойств глиобластом по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином с помощью методов радиомики.

Цель настоящего исследования — оценить возможности использования технологий радиомики в анализе ПЭТ/КТ-изображений глиобластомы путем выявления взаимосвязи между количественными параметрами радиомики и индексом накопления ^{11}C -метионина, определяемым экспертом в рутинной практике.

Материалы и методы

В исследовании использованы результаты дооперационной ПЭТ/КТ 40 пациентов (31 мужчина — 77,5% и 9 женщин — 22,5%). Средний возраст составил 55 ± 12 лет. Все пациенты проходили лечение в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко.

Критерии включения в исследование:

диагноз «глиобластома головного мозга», верифицированный с помощью гистологических и молекулярных методов;

супратенториальная локализация опухоли;

возраст пациентов 18 лет и старше;

выполнение ПЭТ/КТ-сканирования головного мозга до хирургического лечения;

проведение МРТ головного мозга до хирургического лечения;

отсутствие лечения глиобластомы до ПЭТ/КТ- и МРТ-исследований;

добровольное информированное согласие пациента на исследование;

выполнение лучевых исследований в 2018–2020 гг.

Проведенное исследование соответствует этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

В предоперационном периоде всем пациентам выполнили МРТ-исследование на томографе с напряженностью магнитного поля 3,0 T Signa HDxt (General Electric, США) с 8-канальной головной катушкой. Использовали следующие импульсные последовательности (режимы):

T1 FSPGR BRAVO с изотропным вокселем $1 \times 1 \times 1$ мм до и после внутривенного введения контрастного препарата;

T1 FSE в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм до контрастирования и T1 в аксиальной проекции после контрастирования;

T2 FSE в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм;

T2 FLAR в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм;

DWI ASSET с толщиной среза 5 мм и зазором между срезами 1 мм с построением карты измеряемого коэффициента диффузии (ADC);

ASL-перфузия (с построением карты CBF).

ПЭТ/КТ-исследование с ^{11}C -метионином проводили на аппарате Siemens Biograph 40 (Siemens Healthineer, США) по стандартному протоколу: десятиминутное сканирование после 10 мин ожидания с момента внутривенного введения препарата. Реконструкцию изображений выполняли с использованием алгоритма OSEM (ordered subset expectation maximization) с 5 итерациями и 8 подмножествами с коррекцией поглощения при помощи низкодозной КТ.

Для оценки метаболической активности ^{11}C -метионина в опухоли вычисляли средние значения показателя SUV в $1,0 \text{ см}^3$ наиболее активной части опухоли (SUVt) и в $1,0 \text{ см}^3$ неизменной мозговой ткани лобной доли контралатерального полушария (SUVn), на основе которых рассчитывали индекс накопления ($\text{ИН} = \text{SUVt}/\text{SUVn}$).

Для расчета параметров радиомики предварительно совмещали МРТ и ПЭТ/КТ с помощью программного обеспечения PMOD v. 4.0 (Швейцария). На срезах совмещенных изображений устанавливали единую прямоугольную зону интереса фиксированного размера с таким условием, чтобы она охватывала максимальный объем опухоли на любом срезе по данным МРТ и ПЭТ/КТ. Таким образом в трехмерной проекции полный объем опухоли вписывали в параллелепипед. Затем для каждого пациента данные ПЭТ/КТ-исследования в объеме заданного параллелепипеда экспортировали в отдельный файл в формате NIfTI, который использовали для расчета параметров радиомики.

Расчет параметров радиомики. Расчеты и анализ данных выполняли с помощью языка программирования R (v. 4.2.2) в среде разработки RStudio Server (версия RStudio 2022.07.0+548) на суперкомпьютере

NVIDIA DGX A100 (NVIDIA, США). Параметры радиомики рассчитывали по данным ПЭТ/КТ-изображений с помощью библиотеки RIA [8]. Для каждого пациента вычисления проводили для полного изображения из файла NIfTI без использования дополнительных масок. Предобработка изображений включала дискретизацию значений вокселей по 128 уровням. Уровни формировали двумя способами: одинаковыми по размеру (маркировка «es_128», от *англ.* equally sized) и равными по числу попадающих в уровень значений (маркировка «er_128», от *англ.* equally probable). Выбор значения определялся компромиссом между скоростью вычислений и ожидаемой информативностью параметров радиомики.

Рассчитывали следующие группы параметров [9]: статистики первого порядка — характеристики распределения интенсивностей сигналов без учета пространственных особенностей (средняя, медиана, мода и т.д.);

статистики, рассчитываемые по матрице совместной встречаемости уровней серого (gray level co-occurrence matrix, GLCM) в соседних вокселях в заданном направлении и на заданном расстоянии (контраст, однородность, различие и т.д.);

статистики, рассчитываемые по матрице длин пробега серых уровней (gray level run length matrix, GLRLM) — неравномерность уровней серого, неравномерность длины пробега;

статистики, зависящие от геометрических свойств текстур (объем, поверхность, отношение поверхности к объему, фрактальные размерности и т.д.).

Статистический анализ данных. На первом шаге статистического анализа оценивали линейную взаимосвязь каждого параметра радиомики с ИН ^{11}C -метионина с помощью коэффициента корреляции Пирсона. На втором шаге с помощью библиотеки glmnet проводили построение моделей линейной регрессии, используя параметры радиомики в качестве предикторов, а ИН — как целевую (зависимую) переменную. Для существенного снижения размера признакового пространства в модели включали только те переменные, для которых корреляция с ИН была статистически значима на уровне $p < 0,05$. Дальнейшее сокращение размерности в модели выполняли с помощью метода LASSO-регуляризации. Перед обучением проводили нормализацию предикторов: центрировали (вычитали среднее значение предиктора) и затем масштабировали (делили на стандартное отклонение предиктора). Целевую переменную трансформировали с помощью десятичного логарифма.

Машинное обучение реализовывали в сериях тестов по следующему алгоритму. В каждом тесте обучающую и тестовую выборки формировали случайным образом как 70 и 30% исходного набора исследований соответственно. После обучения на тестовой выборке потенцировали прежде логарифмированные истинные значения и предсказания модели, а затем рассчитывали метрики качества предсказаний (сред-

ную абсолютную ошибку (mean absolute error, MAE), квадратный корень среднеквадратичной ошибки (root mean squared error, RMSE), значимость (абсолютное значение коэффициентов) предикторов в модели и сохраняли список этих предикторов. Тест повторяли 300 раз. Получали распределение значений метрик качества предсказаний, а также частоту появления тех или иных предикторов в моделях.

Описательные характеристики распределения количественных параметров представлены в работе с помощью средних величин \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а также в формате медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [25%; 75%]). Оценку количественной взаимосвязи проводили с использованием коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Распределение ИН в исследованной группе пациентов представлено на рис. 1. Медиана распределения ИН составила 3,26 [2,74; 4,17], минимальные и максимальные значения — 1,94 и 5,03.

Приведем пример аксиального среза зоны интереса на совмещенных изображениях разной модальности (ПЭТ/КТ и МРТ), по которой рассчитывали параметры радиомики ПЭТ/КТ-изображений (рис. 2).

В результате применения вычислительных методов радиомики к исходным и дискретизированным ПЭТ-изображениям получили 1362 количественных параметра, содержащих непустые значения, из которых 412 статистически значимо коррелировали с ИН ^{11}C -метионина (медиана абсолютного значения коэффициента корреляции составила 0,44 [0,39; 0,54], медиана r — 0,0044 [0,0003; 0,0140]). Значения данного набора параметров, масштабированных в диапазоне от 0 до 1, визуализированы на рис. 3.

В каждом из 300 тестов с машинным обучением размер обучающей выборки составил 28 исследований,

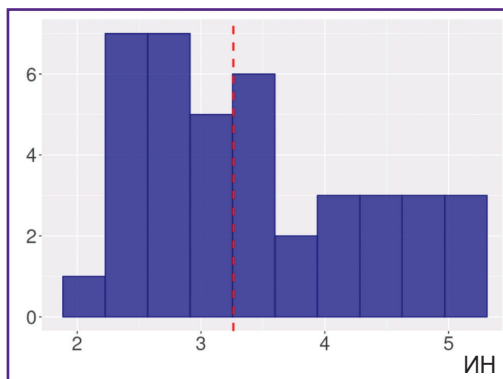


Рис. 1. Гистограмма распределения индекса накопления (ИН) ^{11}C -метионина в исследованной группе пациентов. Красной пунктирной линией показана медиана распределения

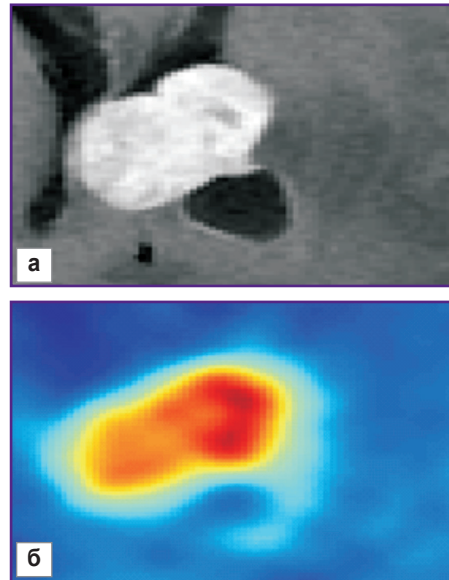


Рис. 2. Пример комплексной визуализации одного среза зоны интереса, установленной для расчетов параметров радиомики по ПЭТ/КТ у пациента с диагнозом «глиобластома, локализованная в проекции боковых желудочков»:

а — МРТ, режим T1 с контрастом; б — ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином

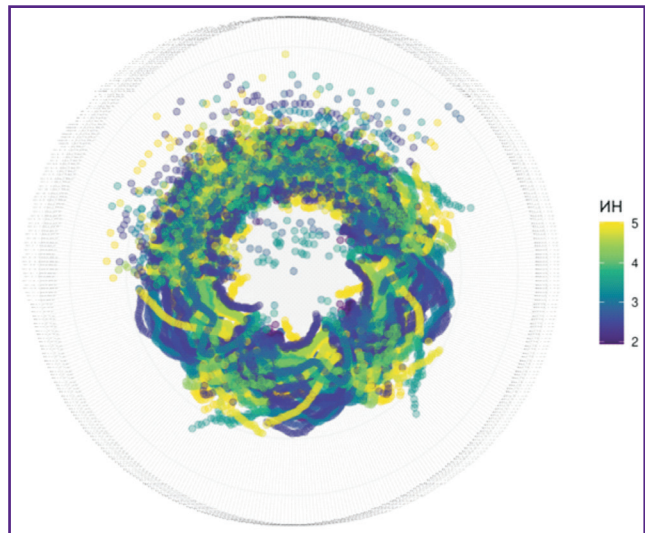


Рис. 3. Значения параметров радиомики, визуализированные в полярной системе координат и нормализованные в диапазоне от 0 (центр круга) до 1 (окружность максимального радиуса)

Цветом представлены значения индекса накопления (ИН)

тестовой — 12 исследований. Далее мы приводим обобщенные по результатам 300 тестов метрики качества предсказаний линейных регрессионных моделей, вычисленные исключительно на тестовых выборках.

По результатам эксперимента медиана MAE составила 0,63 [0,51; 0,73], медиана RMSE — 0,87 [0,66; 1,09]. При этом медиана коэффициента корреляции

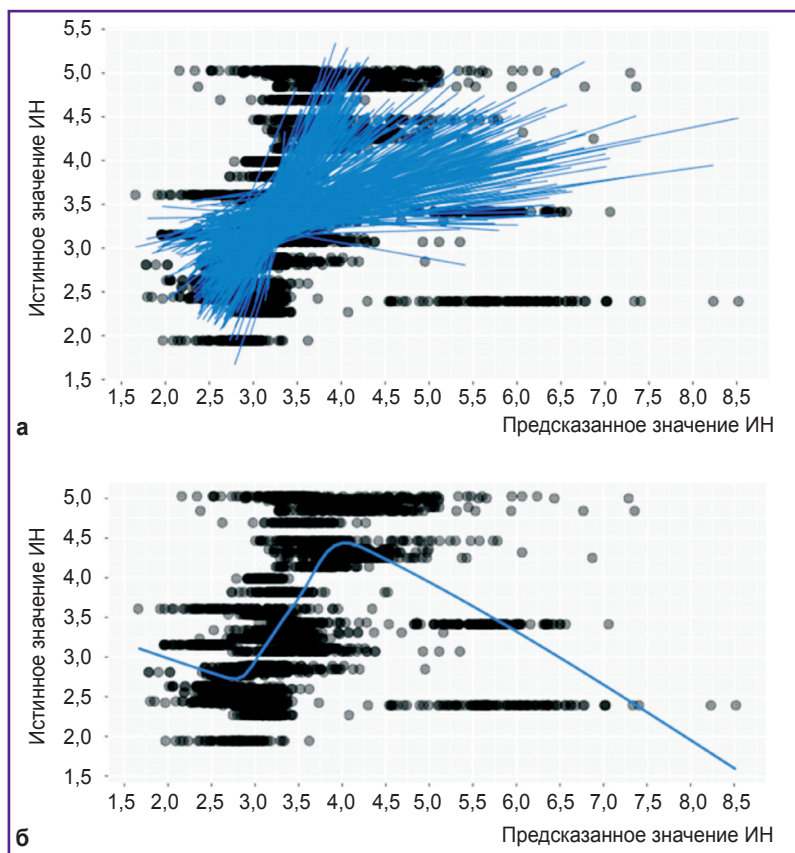


Рис. 4. Соответствие истинных и предсказанных в 300 тестах значений индекса накопления (ИН):

а — синим цветом показаны регрессионные линии для всех тестов; б — синим цветом показана линия типа «loess» для всего массива данных в 300 тестах

Предикторы, выбранные 50 раз и более в линейных регрессионных моделях с помощью LASSO-регуляризации (по результатам 300 тестов; сохранены кодовые обозначения предикторов, сформированные библиотекой RIA)

| № | Кодовое обозначение предиктора | Число моделей | Доля моделей, % | Средняя оценка значимости |
|----|-----------------------------------|---------------|-----------------|---------------------------|
| 1 | fractal_bc_d_22_es_128 | 157 | 52,3 | 0,0274 |
| 2 | fractal_bc_d_121_es_128 | 122 | 40,7 | 0,0172 |
| 3 | fractal_bc_d_40_es_128 | 117 | 39,0 | 0,0160 |
| 4 | fractal_bc_d_113_es_128 | 86 | 28,7 | 0,0165 |
| 5 | Cluster_p_s_nd_ep_b128_d1_mean | 82 | 27,3 | 0,0117 |
| 6 | Inv_Gauss_2p_s_ep_b128_d1_mean | 81 | 27,0 | 0,0173 |
| 7 | fractal_bc_d_36_es_128 | 77 | 25,7 | 0,0149 |
| 8 | fractal_bc_d_123_es_128 | 66 | 22,0 | 0,0127 |
| 9 | fractal_c_d_126_es_128 | 62 | 20,7 | 0,0180 |
| 10 | Max_AD_md_orig | 60 | 20,0 | 0,0133 |
| 11 | Homogeneity2_e_nd_es_b128_d1_mean | 57 | 19,0 | 0,0098 |
| 12 | fractal_bc_d_24_es_128 | 54 | 18,0 | 0,0221 |
| 13 | Cluster_d_s_es_b128_d1_mean | 51 | 17,0 | 0,0108 |
| 14 | Inv_Gauss_2f_s_ep_b128_d1_mean | 50 | 16,7 | 0,0126 |

Спирмена между истинным и предсказанным значением ИН в 300 тестах была равна 0,58 [0,43; 0,74], а медиана уровня значимости p — 0,05 [0,01; 0,16].

На рис. 4, а представлены наложенные друг на друга графики соответствия истинных и предсказанных значений ИН в 300 тестах и соответствующие регрессионные линии. Рис. 4, б показывает обобщенную тенденцию совпадения истинных и предсказанных значений ИН по всем тестам.

Медиана числа предикторов, использованных в каждой из 300 моделей, составляла 9 [7; 13], при этом минимальное число предикторов было равным 0, максимальное — 30. Наиболее часто (50 раз и более) отбираемые моделями предикторы представлены в таблице.

Разъясним основные компоненты кодовых обозначений предикторов из таблицы.

Общими элементами в наименовании всех приведенных в таблице переменных являются следующие:

«_es» — вариант дискретизации с равным размером для уровней серого (equally sized);

«_ep» — вариант дискретизации с равной вероятностью попадания значений интенсивности сигнала в каждый уровень серого (equally probable);

«_orig» — расчет по недискретизированному изображению;

«_128» — общее число уровней серого, полученных при дискретизации изображения.

Наименования фрактальных размерностей (геометрических характеристик изображений) включают обозначения:

«fractal» — общее обозначение фрактальной размерности;

«_bc» — размерность Минковского (рассчитанная по алгоритму box-counting);

«_c_d» — корреляционная размерность;

число (от 1 до 128) — уровень серого, для которого рассчитана фрактальная размерность.

В наименованиях статистик, рассчитанных по матрице совместной встречаемости уровней серого, используются следующие компоненты:

«Cluster_p_s_nd» — недиагональная «выпуклость» кластера (cluster prominence non-diagonal);

«Cluster_d_s» — различие кластера (cluster difference);

«Inv_Gauss_2p_s» — обратный полярный гауссиан 2 (Inverse Gaussian 2 polar);

«Inv_Gauss_2f_s» — обратный фокусный гауссиан 2 (Inverse Gaussian 2 focus);

«Homogeneity2_e_nd» — недиагональная гомогенность² (homogeneity² non-diagonal) [9].

Единственная статистика первого порядка из таблицы имеет обозначение «Max_AD_md» — максимальное абсолютное отклонение от медианы по исходным изображениям (maximum absolute deviation from the median).

Обсуждение

Радиомика в нейроонкологии — активно развивающееся научное направление. Типичное приложение методов радиомики в лучевых исследованиях глиобластом — это дифференциальная диагностика (с другими опухолями, псевдопрогрессией), прогноз общей выживаемости, идентификация молекулярных биомаркеров (например, IDH1, MGMT) [10]. При этом число работ, в которых методы радиомики применяют для исследования ПЭТ/КТ-изображений глиобластом головного мозга, до настоящего времени невелико.

В исследовании X. Сао и соавт. [11] с помощью параметров радиомики изображений МРТ и ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой решали задачу дифференцирования глиобластомы и одиночных метастазов, продемонстрировав высокие значения метрик качества моделей. Аналогичные высокие показатели качества работы моделей получили L. Zhang и соавт. [12], используя данные МРТ с контрастным веществом и в режиме диффузии в дополнение к данным ПЭТ. В работе Z. Li и соавт. [13] показаны возможности комбинирования клинических признаков и параметров радиомики по данным динамической ПЭТ с O-(2-[¹⁸F]-фторэтил)-L-тирозином в задаче прогноза выживаемости пациентов с глиобластомами IDH-дикого типа с умеренными значениями метрик качества. В работе N. Vargu и соавт. [14] изучена воспроизводимость параметров радиомики при повторных исследованиях ПЭТ с O-(2-[¹⁸F]-фторэтил)-L-тирозином. M. Carles и соавт. [15] показали, что радиомика дает значимую информацию для прогноза у пациентов с рецидивами глиобластом. Некоторый опыт дифференциальной диагностики истинной прогрессии опухоли и псевдопрогрессии получен P. Lohmann и соавт. [16]. Пример дифференциальной диагностики глиобластом и лимфом на основании исследования с помощью радиомики данных ПЭТ представлен в работе Z. Kong и соавт. [17]. J. Qian и соавт. [18] продемонстрировали возможность определения статуса MGMT у пациентов с глиобластомами по данным ПЭТ с помощью радиомики.

Общим ограничением современных исследований с помощью радиомики ПЭТ/КТ-изображений глиобластом является объем выборки, который редко превышает сотню наблюдений. К тому же показатели качества машинного обучения в этих работах не всег-

да достигают высоких значений. В исследованиях с таким относительно небольшим количеством данных встречаются гетерогенность, несбалансированность выборок, в результате чего не удается достигнуть максимальной производительности моделей и построить решения, сохраняющие высокие показатели качества на новых независимых сериях наблюдений [10].

С учетом результатов анализа имеющейся научной литературы можно утверждать, что в настоящей статье представлено первое в мире исследование с использованием методов радиомики для анализа лучевых коррелятов биологических особенностей глиобластом по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином. Несмотря на ограниченный размер нашей серии изображений, первые результаты дают основания для продолжения этого анализа по мере накопления данных, а также включения в него дополнительной клинической информации. Так, на рис. 3, на нижней половине «кольца» мы видим явные визуальные паттерны распределения значений ИН, которые связаны со значениями фрактальных размерностей. Само существование таких паттернов позволяет предполагать их разделимость и в случае стабильности паттернов по мере накопления значительного числа наблюдений привлекать для их разделения весь потенциал машинного обучения.

На рис. 4, б показан устойчивый для всех 300 тестов линейный тренд — высокая корреляция истинных и предсказанных значений в центральном диапазоне распределения ИН, приблизительно совпадающем с межквартильным размахом. Устойчивость этого тренда в нашем исследовании — еще одно основание для воспроизведения экспериментов на выборке большего объема.

Мы установили, что геометрические параметры ПЭТ/КТ-изображения с ¹¹C-метионином, а именно фрактальные размерности, были наиболее значимыми предикторами ИН ¹¹C-метионина. При этом для отдельных значений уровней серого эти размерности появлялись в моделях в каждом 2–3-м тесте эксперимента.

Важной особенностью данной работы является отсутствие значительной предобработки исходных изображений и использование обширной зоны интереса, максимально включающей видимый объем опухоли, а также сигналы от окружающих, визуально неизменных структур головного мозга. Нередко в зону интереса попадало воздушное пространство за пределами черепа. Как показывает наше исследование, такой подход к выбору зоны интереса не препятствует косвенной оценке индекса накопления по сигналам ПЭТ/КТ с помощью линейной регрессионной модели. Вероятно, этому способствует включение в области интереса интактных участков мозга, которые используются в стандартизированной методике расчета ИН.

Ограничения настоящего исследования. Главным обстоятельством, ограничивающим настоящее

исследование, является малый объем выборки при несопоставимо большем количестве параметров радиомикки. Выборку не обогащали искусственными, синтетическими приемами. По всей вероятности, малый объем выборки и объясняет большую вариабельность результатов в 300 тестах с разделением на обучающее и тестовое подмножества. Многократное повторение эксперимента с выделением обучающей и тестовой выборок является важным методологическим аспектом нашей работы, поскольку профилирует случайное завышение или занижение ожидаемых метрик качества моделирования при таком малом объеме данных.

Выбор зоны интереса для вычисления параметров радиомикки в настоящем исследовании проводился экспертным способом и варьировал в зависимости от локализации и размеров опухоли. В результате зоны интереса оказывались неодинаковыми по размеру и гетерогенными по своему содержанию.

Ограничения исследования связаны и с выбором только одного варианта дискретизации, а также с отсутствием вариаций других параметров расчетов. Часть параметров радиомикки была исключена из анализа по причине неполноты данных. Вероятно, сами особенности разделения на обучающую и тестовую выборки при малом объеме исследований могли существенно повлиять на качество машинного обучения и результаты отдельных тестов.

Вышеприведенные ограничения являются типичными для работ в области радиомикки. Дальнейшие усилия будут направлены на преодоление этих ограничений, в том числе за счет привлечения большего объема данных.

Заключение

Методы радиомикки позволяют объективно определить свойства текстур ПЭТ/КТ-изображений, отражающие биологическую активность глиобластомы, и несут потенциал качественного изменения информативности существующих методов лучевой диагностики. Несмотря на имеющиеся ограничения в применении этих методов, первые результаты говорят о больших перспективах их развития и использования. Существование закономерностей, выявленных на малых выборках ПЭТ/КТ-исследований, должно быть проверено на данных большого объема.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению №075-15-2020-809 (вн. номер 13.1902.21.0030).

Конфликта интересов нет.

Литература/References

1. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and other

central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2021; 23(12 Suppl 2): iii1–iii105, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>.

2. Никитин П.В., Рыжова М.В., Зубова И.В., Панина Т.Н., Шугай С.В. Гетерогенность опухолевых клеток в глиобластомах. *Архив патологии* 2019; 81(3): 27–36, <https://doi.org/10.17116/patol20198103127>.

Nikitin P.V., Ryzhova M.V., Zubova I.V., Panina T.N., Shugay S.V. Heterogeneity of tumor cells in glioblastomas. *Архив патологии* 2019; 81(3): 27–36. <https://doi.org/10.17116/patol20198103127>.

3. Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Конакова Т.А., Хохлова Е.В., Постнов А.А., Пронин И.Н. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в изучении гетерогенности глиом головного мозга. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2021; 11(2): 68–82.

Vikhrova N.B., Kalaeva D.B., Batalov A.I., Konakova T.A., Khokhlova E.V., Postnov A.A., Pronin I.N. ^{11}C -methionine and ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT in diagnosis of brain gliomas heterogeneity. *Rossiiskij elektronnyj zurnal luchevoj diagnostiki* 2021; 11(2): 68–82.

4. Litvin A.A., Burkin D.A., Kropinov A.A., Paramzin F.N. Radiomics and digital image texture analysis in oncology (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(2): 97, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>.

5. Kocher M., Ruge M.I., Galldiks N., Lohmann P. Applications of radiomics and machine learning for radiotherapy of malignant brain tumors. *Strahlenther Onkol* 2020; 196(10): 856–867, <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01626-8>.

6. Danilov G.V., Shifrin M.A., Kotik K.V., Ishankulov T.A., Orlov Yu.N., Kulikov A.S., Potapov A.A. Artificial intelligence in neurosurgery: a systematic review using topic modeling. Part I: major research areas. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 106, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.12>.

7. Lambin P., Leijenaar R.T.H., Deist T.M., Peerlings J., de Jong E.E.C., van Timmeren J., Sanduleanu S., Larue R.T.H.M., Even A.J.G., Jochems A., van Wijk Y., Woodruff H., van Soest J., Lustberg T., Roelofs E., van Elmpst W., Dekker A., Mottaghy F.M., Wildberger J.E., Walsh S. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(12): 749–762, <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.

8. Zhu M., Li S., Kuang Y., Hill V.B., Heimberger A.B., Zhai L., Zhai S. Artificial intelligence in the radiomic analysis of glioblastomas: a review, taxonomy, and perspective. *Front Oncol* 2022; 12: 924245, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.924245>.

9. Kolossváry M. *RIA package manual*. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/RIA/vignettes/RIA.html>.

10. Kolossváry M., Karády J., Szilveszter B., Kitslaar P., Hoffmann U., Merkely B., Maurovich-Horvat P. Radiomic features are superior to conventional quantitative computed tomographic metrics to identify coronary plaques with napkin-ring sign. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(12): e006843, <https://doi.org/10.1161/circimaging.117.006843>.

11. Cao X., Tan D., Liu Z., Liao M., Kan Y., Yao R., Zhang L., Nie L., Liao R., Chen S., Xie M. Differentiating solitary brain metastases from glioblastoma by radiomics features derived from MRI and ^{18}F -FDG-PET and the combined application of multiple models. *Sci Rep* 2022; 12(1): 5722, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09803-8>.

12. Zhang L., Yao R., Gao J., Tan D., Yang X., Wen M., Wang J., Xie X., Liao R., Tang Y., Chen S., Li Y. An integrated radiomics model incorporating diffusion-weighted imaging and ^{18}F -FDG PET imaging improves the performance of differentiating glioblastoma from solitary brain metastases. *Front Oncol* 2021; 11: 732704, <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.732704>.
13. Li Z., Holzgreve A., Unterrainer L.M., Ruf V.C., Quach S., Bartos L.M., Suchorska B., Niyazi M., Wenter V., Herms J., Bartenstein P., Tonn J.C., Unterrainer M., Albert N.L., Kaiser L. Combination of pre-treatment dynamic [^{18}F]FET PET radiomics and conventional clinical parameters for the survival stratification in patients with IDH-wildtype glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022, <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05988-2>.
14. Barry N., Rowshanfarzad P., Francis R.J., Nowak A.K., Ebert M.A. Repeatability of image features extracted from FET PET in application to post-surgical glioblastoma assessment. *Phys Eng Sci Med* 2021; 44(4): 1131–1140, <https://doi.org/10.1007/s13246-021-01049-4>.
15. Carles M., Popp I., Starke M.M., Mix M., Urbach H., Schimek-Jasch T., Eckert F., Niyazi M., Baltas D., Grosu A.L. FET-PET radiomics in recurrent glioblastoma: prognostic value for outcome after re-irradiation? *Radiat Oncol* 2021; 16(1): 46, <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01744-8>.
16. Lohmann P., Elahmadawy M.A., Gutsche R., Werner J.M., Bauer E.K., Ceccon G., Kocher M., Lerche C.W., Rapp M., Fink G.R., Shah N.J., Langen K.J., Galldiks N. FET PET radiomics for differentiating pseudoprogression from early tumor progression in glioma patients post-chemoradiation. *Cancers (Basel)* 2020; 12(12): 3835, <https://doi.org/10.3390/cancers12123835>.
17. Kong Z., Jiang C., Zhu R., Feng S., Wang Y., Li J., Chen W., Liu P., Zhao D., Ma W., Wang Y., Cheng X. ^{18}F -FDG-PET-based radiomics features to distinguish primary central nervous system lymphoma from glioblastoma. *Neuroimage (Amst)* 2019; 23: 101912, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101912>.
18. Qian J., Herman M.G., Brinkmann D.H., Laack N.N., Kemp B.J., Hunt C.H., Lowe V., Pafundi D.H. Prediction of MGMT status for glioblastoma patients using radiomics feature extraction from ^{18}F -DOPA-PET imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(5): 1339–1346, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.073>.