

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60393>

# Роль системы контроля качества лучевой диагностики онкологических заболеваний в радиомике

А.Н. Хоружая, Е.С. Ахмад, Д.С. Семенов

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Современные методы медицинской визуализации дают возможность качественно и количественно оценить как ткани опухоли, так и пространство вокруг неё. Прогресс в информатике, особенно с участием методов машинного обучения в анализе медицинских изображений, позволяет преобразовывать любые радиологические исследования в поддающиеся анализу наборы данных. Среди этих наборов данных затем можно искать статистически значимые корреляции с клиническими событиями, чтобы впоследствии оценивать их прогностическую значимость и способность предсказывать тот или иной клинический исход. Эта концепция впервые была описана в 2012 г. и получила название «радиомика». Особую значимость она представляет для онкологии, поскольку известно, что каждый тип опухоли может подразделяться на множество различных молекулярно-генетических подтипов, и просто визуальной характеристики сейчас уже недостаточно. А радиомика при абсолютной неинвазивности способна обеспечить врача-радиолога информацией, которую порой может дать только гистологическое исследование биопсийного материала. Однако, как и в любой методике, основанной на использовании больших данных, здесь остро встаёт вопрос о качестве исходной информации данных, потому как это прямым образом может повлиять на исход анализа и дать неверную диагностическую информацию.

В литературном обзоре мы анализируем возможные подходы к обеспечению качества исследований на всех этапах — от технического контроля за состоянием диагностического оборудования до извлечения маркеров визуализации в онкологии и вычисления их корреляции с клиническими данными.

**Ключевые слова:** радиомика; лучевая диагностика; контроль качества; стандартизация; опухоли; онкологические заболевания.

## Как цитировать

Хоружая А.Н., Ахмад Е.С., Семенов Д.С. Роль системы контроля качества лучевой диагностики онкологических заболеваний в радиомике // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 170–184. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60393>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60393>

# The role of the quality control system for diagnostics of oncological diseases in radiomics

Anna N. Khoruzhaya, Ekaterina S. Akhmad, Dmitry S. Semenov

Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Modern medical imaging methods allow for both qualitative and quantitative evaluations of tumors and issues surrounding them. Advances in computer science and big data processing are transforming any radiological study into analytic datasets, especially with the use of machine learning in medical image analysis. Among these datasets, statistically significant correlations with clinical events can then be searched for to subsequently assess their predictive value and ability to predict a particular clinical outcome. This concept, known as “radiomics,” was first described in 2012. It is particularly important in oncology because each type of tumor can be subdivided into many different molecular genetic subtypes, and simple visual characteristics are no longer sufficient. Moreover, as an absolutely noninvasive method, radiomics can provide a radiologist with additional information that would otherwise be unavailable without a histological examination of biopsy material. However, as with any methodology based on the use of big data, the question of the quality of the initial data becomes critical, because this can directly affect the outcome of the analysis and provide incorrect diagnostic information.

In this literature review, we examine potential approaches to ensuring the quality of research at all stages, from technical control of the state of diagnostic equipment to the extraction of imaging markers in oncology and the calculation of their correlation with clinical data.

**Keywords:** radiomics; radiology; quality assurance; quality control; tumors; cancer; standardization.

## To cite this article

Khoruzhaya AN, Akhmad ES, Semenov DS. The role of the quality control system for diagnostics of oncological diseases in radiomics. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):170–184. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60393>

Received: 09.02.2021

Accepted: 31.05.2021

Published: 04.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60393>

# 肿瘤疾病放射诊断质量控制系统在放射组学中的作用

Anna N. Khoruzhaya, Ekaterina S. Akhmad, Dmitry S. Semenov

Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

## 简评

现代医学成像方法可以定性和定量地评估肿瘤组织及其周围的空间。计算机科学的进步，特别是机器学习方法在医学图像分析中的参与，允许将任何放射学研究转变为可分析的数据集。在这些数据集中，可以寻找有统计学意义的相关性与临床事件，以便随后评估其预后意义和预测不同临床结果的能力。这个概念在2012年首次被描述并称为“放射组学”。这对于肿瘤学特别重要，因为已知每种类型的肿瘤可以分为许多不同的分子遗传亚型，而仅仅是视觉特征已经不够了。在绝对非侵入性的情况下，放射组学能够为放射科医生提供有时只有活检材料的组织学检查才能提供的信息。然而，正如在任何基于使用大数据的方法中一样，存在关于初始数据信息的质量的尖锐问题，因为这可能直接影响分析的结果并给出不正确的诊断信息。

在文献综述中，我们分析了确保各个阶段研究质量的可能方法 - 从诊断设备状态的技术控制到提取肿瘤学中的成像标记并计算其与临床数据的相关性。

**关键词：**放射学；放射诊断；质量控制；标准化；肿瘤；肿瘤疾病。

## 引用本文：

Khoruzhaya AN, Akhmad ES, Semenov DS. 肿瘤疾病放射诊断质量控制系统在放射组学中的作用. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):170-184.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60393>

收到: 09.02.2021

接受: 31.05.2021

发布日期: 04.07.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Прогресс в области лучевых методов визуализации привёл к тому, что их роль среди всего спектра методов управления опухолевыми процессами значительно расширилась — от диагностики первичных очагов и обнаружения метастазов до мониторинга реакции на лечение и прогнозирования индивидуальных исходов пациентов. Однако простого визуального анализа опухоли методами лучевой диагностики сейчас недостаточно, поскольку известно, что каждый тип опухоли может подразделяться на множество различных молекулярно-генетических подтипов. Соответственно, к каждому из них нужен свой лечебно-диагностический подход. Здесь со стороны диагностики большую помощь может оказать радиомика.

Радиомика представляет собой направление не просто визуального анализа медицинских изображений, а извлечения из них большого числа количественных признаков, которые позволят провести более глубокий анализ и комплексно оценить, к примеру, опухолевые фенотипы и другие патанатомические свойства поражённых тканей, оценить биологические характеристики опухоли и спрогнозировать ответ на лечение [1, 2]. Например, солидный рак неоднороден во времени и пространстве, что ограничивает использование молекулярного анализа, основанного на инвазивной биопсии, но даёт огромный потенциал для медицинской визуализации, которая позволяет неинвазивно обнаружить внутриопухолевую гетерогенность [3–5].

Переход к количественному анализу требует разработки автоматизированных и воспроизводимых методологий анализа для извлечения дополнительной информации из изображений [6]. И здесь остро встаёт вопрос о качестве исходных данных, так как это может повлиять

на исход анализа и дать неверную диагностическую информацию, что скажется на клинической значимости выявляемых показателей и здоровье пациентов [7, 8].

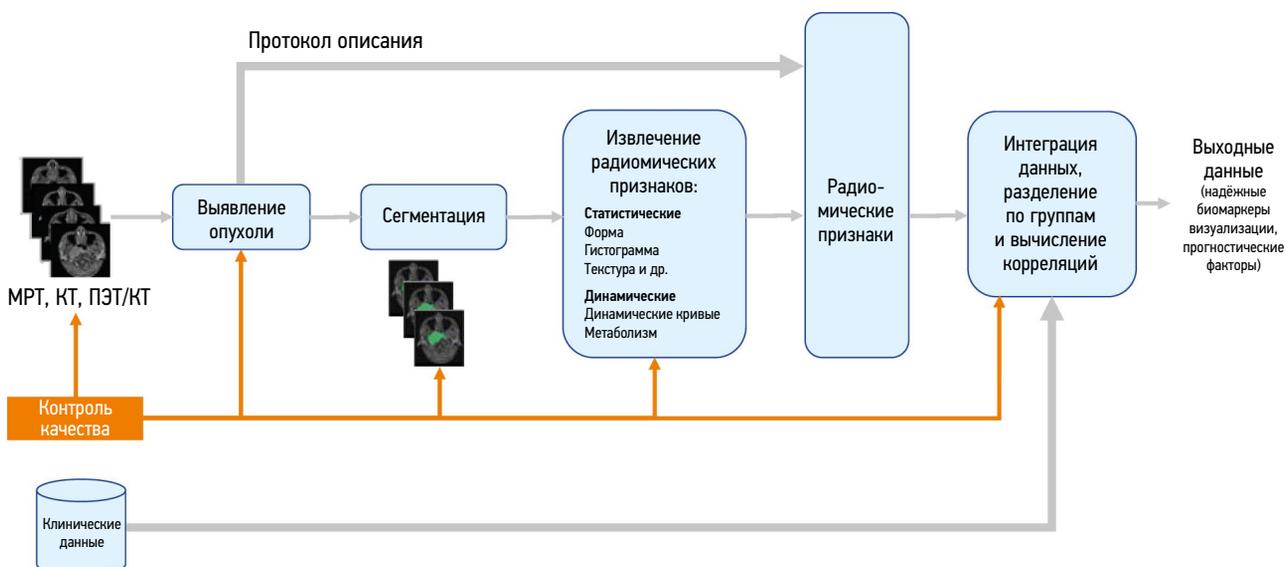
Таким образом, целью данного литературного обзора стал анализ возможных подходов к обеспечению качества исследований лучевой диагностики на всех этапах — от технического контроля за состоянием диагностического оборудования до извлечения маркеров визуализации в онкологии и вычисления их корреляции с клиническими данными.

Поиск литературы проводили в базах данных PubMed, GoogleScholar и eLibrary на английском и русском языках. Для поиска в PubMed и GoogleScholar использовали запросы «radiomics», «cancer and tumors», «standardization», «quality assurance or quality control».

## МЕТОДОЛОГИЯ РАДИОМИКИ

### Получение изображения

Первый шаг радиомики заключается в получении изображений с использованием методов лучевой диагностики: магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (рис. 1). Методы лучевой диагностики дают различную и часто дополняющую информацию о физических, кинетических свойствах тканей, метаболизме и др. Например, анализ на основе размера или объёма патологической структуры можно получить с помощью анатомической МРТ или КТ. Перфузию можно определить по серии динамических МРТ или КТ с контрастным усилением. Диффузионно-взвешенная МРТ может использоваться для оценки микроциркуляции в тканях и оценки целлюлярности. Метаболические изменения, такие как скорость метаболизма глюкозы, могут быть



**Рис. 1.** Схема радиомического анализа изображений лучевой диагностики с указанием роли системы контроля качества.

измерены с использованием ПЭТ/КТ и фтордезоксиглюкозы. Кроме того, в ходе клинических испытаний могут быть предложены и другие, дополнительные биомаркеры [9, 10].

Исторически устройства визуализации были разработаны для субъективной интерпретации изображений, позволяя клиницистам определять, например, наличие и местоположение поражения. Последующие технические инновации были сосредоточены на улучшении качества изображения, сокращении времени сканирования или интеграции с обрабатывающими машинами. Эти устройства не были предназначены в первую очередь для обеспечения количественного измерения воспроизводимым образом. Протоколы для стандартизации получения изображений часто отсутствуют. Кроме того, могут существовать большие различия в параметрах реконструкции. N. Kim и соавт. [11] изучили влияние фильтров реконструкции на радиомические признаки, выделенные по КТ-изображениям пациентов с раком лёгких, и пришли к выводу, что взаимосвязь статистически значима и не следует использовать настройки реконструкции взаимозаменяемо. N. Ohri и соавт. [12] оценили изменчивость радиомических характеристик, извлечённых из ПЭТ/КТ при различных режимах сбора данных, алгоритмов реконструкции, постфильтрации и числа итераций. Было показано, что 40 из 50 признаков имеют существенную — до 30% — изменчивость. При выполнении МРТ из-за амплитуды градиентного магнитного поля сканера, используемой импульсной последовательности, метода введения контрастного вещества, выборки траектории в k-пространстве и других факторов изменчивость признаков может варьировать более значительно [13]. Поскольку качество данных зависит от надёжности протоколов сбора данных, используемых в клинических центрах, влияние этих изменений на стабильность радиомических признаков необходимо тщательно изучить и проанализировать в будущих исследованиях.

## Новые методы обработки изображений

Следующим этапом выделения радиомических признаков является обработка изображений. Так, выделение области интереса (region of interest, ROI) и объёма является фундаментальной задачей, например, в онкологической практике [14]. Ручное описание опытными рентгенологами или радиологами рассматривается как золотой стандарт, но оно требует больших временных затрат и имеет высокую степень межоператорской или даже внутриоператорской изменчивости. Для определения ROI чаще используются автоматизированные или полуавтоматизированные методы, такие как определение пороговых значений, классификаторы, кластеризация, марковские модели случайных полей, искусственные нейронные сети, деформируемые модели и некоторые другие [15].

Хотя автоматизация может предоставить новые возможности для стандартизации методов сегментации, проблемы, связанные со сложной анатомией или областями с низким контрастом мягких тканей, сохраняются, и часто требуется ручная корректировка, которую проводит опытный врач. Одним из методов полуавтоматической сегментации, позволяющим избежать ошибок, является использование цифровой биопсии, при которой производится выборка только определённых сегментов на основе значений интенсивности и текстуры [16]. Для сегментации или отбора изображений появились и стали использоваться также передовые методы машинного обучения [17].

Существует несколько крупных инициатив, направленных на разработку решений автоматической сегментации с использованием глубокого обучения. К ним относятся, например, Google DeepMind, Microsoft Project InnerEye, Mirada DLCExpert. Было показано, что данные автоматизированные инструменты сегментации повышают эффективность при воссоздании структуры, особенно для органов, подверженных риску [18, 19]. В ближайшем будущем инструменты сегментации, основанные на глубоком обучении, могут стать достаточно надёжными для рутинных исследований.

## Извлечение признаков, объединение по группам и интеграция данных

Основным этапом радиомики является извлечение многомерных наборов данных — радиомических признаков — для количественной оценки выделенных на изображении объёмов интереса (ROI или VOI) [20]. Признаки, извлечённые из изображений, можно разделить на статические и динамические группы.

*Особенности статических признаков.* Среди множества статических признаков выделяют две категории: морфологические и статистические [21]. Морфологические признаки используются для определения трёхмерных (3D) характеристик формы, таких как объём и площадь поверхности, а также сферичность (насколько близко трёхмерный объём напоминает сферу). Статистические признаки используются для математической оценки распределения градаций серого в пределах ROI или объёма интереса. Так, к признакам первого порядка относятся среднее значение, стандартное отклонение, перцентили, эксцесс и асимметрия. Они используются для характеристики общей изменчивости интенсивности. Признаки второго порядка характеризуют текстуру выделенной области путём анализа взаимосвязи между отдельными вокселями внутри ROI или области, т.е. проявляют локальное распределение.

*Особенности динамических признаков.* Для количественной оценки динамического распределения контрастного вещества или другого индикатора в пределах области (которая может быть одним или несколькими

вокселями) обычно используется фармакокинетическое моделирование. В целом фармакокинетическое моделирование рассматривает концентрацию контраста как функцию артериального ввода и остаточного спада контраста внутри ROI. Внутрисосудистое и интерстициальное пространство можно моделировать при разных допущениях. Например, наиболее широко используемая кинетическая модель, модель Тофта, предполагает мгновенное смешивание контраста во внутрисосудистом и интерстициальном пространстве, а расширенная модель Тофта учитывает эффект задержки концентрации контрастного вещества в ткани. Модель гомогенности адиабатической ткани объясняется тем фактом, что концентрация контрастного вещества в объёме распределения вне сосудов изменяется медленнее по сравнению с концентрацией во внутрисосудистом пространстве. Таким образом, модель предполагает, что существует конечное время прохождения контрастных веществ от артериальной до венозной фазы.

В целом существующий аналитический конвейер обычно включает в себя тысячи извлечённых радиомических характеристик, и ожидается, что их число будет расти по мере поступления новых данных. Однако к клинически значимым признакам будут относиться не все выделенные, а наиболее надёжные, коррелирующие с клиническими данными для возможности прогнозирования хода заболевания.

### Вычисление корреляций, выделение прогностических факторов

Как и во многих других областях, где использован суффикс «-omics», количество входных переменных часто намного превышает количество пациентов. Для того чтобы снизить вероятность ложноположительных результатов, требуется выбор определённых признаков или уменьшение размеров зоны поиска, и обычно используются подходы ранжирования оценок, основанные на фильтрах: например, анализ Уилкоксона и анализ главных компонент. Это можно осуществить при использовании либо одномерных методов, когда критерий оценки зависит только от релевантности объекта, либо многовариантных методов, когда используют взвешенную сумму, чтобы максимизировать релевантность и минимизировать избыточность [22–25]. Выбор объекта также можно объединить с классификацией объекта в одну модель.

Как только набор характеристик получен, можно построить модель, управляемую данными. Эти модели включают в себя контролируемые и неконтролируемые подходы [21, 26]. Неуправляемый анализ предоставляет не переменную результата, а, скорее, некую сводку информации. Наиболее часто для его графического отображения используется тепловая карта, на которой

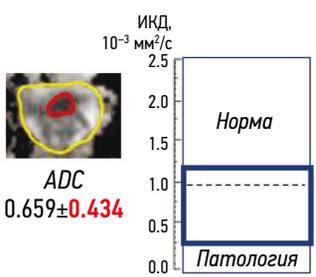
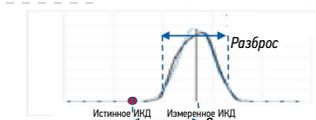
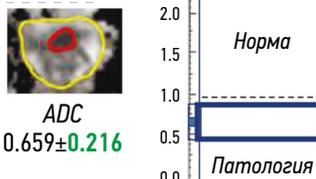
одновременно выявляются кластерные структуры в матрице данных. В отличие от этого, в ходе контролируемого анализа создаются модели, которые пытаются разделить данные относительно результата лечения. Типичные методы классификации включают в себя традиционную логистическую регрессию или более продвинутые методы машинного обучения.

Выделенные радиомические признаки, которые точно коррелируют с клиническими данными и результатами молекулярного анализа, могут быть отнесены к биомаркерам визуализации. В то время как классические биомаркеры получают путём гистологического и молекулярного исследования тканей опухоли, т.е. инвазивным методом, биомаркеры визуализации позволяют неинвазивно охарактеризовать патологию. Кроме того, они являются надёжными индикаторами нормальных или патологических процессов в тканях или ответов опухоли на какое-либо вмешательство.

## КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ В РАДИОМИКЕ

Для обеспечения качества радиомических признаков и надёжности биомаркеров визуализации необходимо повышение точности измерений (рис. 2), которая определяется величиной смещения или абсолютной ошибкой получаемых данных и вариативностью значений (повторяемость и воспроизводимость, определяемые как разброс измеренных значений). Данные показатели достигаются путём введения в отделениях лучевой диагностики испытаний по контролю качества: приёмочных, периодических и внутреннего контроля (испытания на постоянство параметров) [27]. Приёмочные испытания проводят при монтаже оборудования для установления соответствия проверяемых характеристик предельным значениям производителя. В случае подтверждения соответствия параметров персонал медицинской организации выполняет первые испытания на постоянство параметров, в ходе которых устанавливаются базовые значения для дальнейшего контроля качества. Внутренний контроль или испытания на постоянство параметров является важным в системе контроля качества, поскольку позволяет предсказать ухудшение диагностического качества изображения. В России периодические испытания включают в себя контроль расширенного списка параметров и проводятся аккредитованными испытательными лабораториями.

В зарубежной практике распространено включение в состав штата кабинетов МРТ, КТ, ПЭТ/КТ технического персонала. Например, большую роль отводят медицинским физикам, важная задача которых состоит в оптимизации и стандартизации проведения исследования,

<p><b>ПРОБЛЕМА</b></p>	<p>Невозможность проведения дифференциальной диагностики</p>	<p><b>Источники низкой точности измерений:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) параметры оборудования;</li> <li>2) параметры исследования;</li> <li>3) методы реконструкции и постобработки и д.т.</li> </ol>	 <p>ИКД, <math>10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}</math></p> <p>ADC <math>0.659 \pm 0.434</math></p> <p>Норма</p> <p>Патология</p>
<p><b>РЕШЕНИЕ</b></p>	<p>Повышение точности измерений</p>	<p><b>Контроль показателей:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) смещение (bias);</li> <li>2) вариативность (повторяемость, воспроизводимость)</li> </ol>	 <p>Истинное ИКД</p> <p>Измеренное ИКД</p> <p>Смещение</p> <p>Разброс</p>
<p><b>ДЕЙСТВИЕ</b></p>	<p>Контроль качества</p>	<p><b>Система контроля качества:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) настройка и периодический контроль качества;</li> <li>2) стандартизация протоколов исследований;</li> <li>3) единая методология подготовки пациента и проведения исследования</li> <li>4) контроль сегментации и анализа данных</li> </ol>	
<p><b>РЕЗУЛЬТАТ</b></p>	<p>Получение биомаркера визуализации</p>	<p>Обеспечение высокой точности измерений позволит выполнить радиомический анализ и получать надежные биомаркеры визуализации для повышения диагностической ценности</p>	 <p>ИКД, <math>10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}</math></p> <p>ADC <math>0.659 \pm 0.216</math></p> <p>Норма</p> <p>Патология</p>

**Рис. 2.** Обоснование внедрения системы контроля качества в радиомике.

а также на них лежит ответственность за осуществление контроля качества оборудования лучевой диагностики и организация системы безопасности при проведении исследования [28]. В России на данный момент отсутствуют требования наличия такого персонала в штате кабинетов лучевой диагностики, а медицинские персонал не обладает необходимыми компетенциями осуществления контроля качества для применения в радиомике.

Проведение мероприятий по обеспечению контроля качества оборудования лучевой диагностики необходимо для достижения достоверности и клинически приемлемой повторяемости измерений, что поддерживается Радиологическим обществом Северной Америки (Radiological Society of North America, RSNA), Европейским обществом радиологии (European Society of Radiology, ESR) и др. Так, в результате сотрудничества между членами Сети количественной визуализации (Quantitative imaging Network, QIN; США) и Национальным институтом стандартизации и технологий (National Institute of Standards and Technology, NIST) были разработаны фантомы для проведения контроля качества при выполнении клинических исследований [29, 30].

В результате радиомического анализа формируются взаимосвязи между найденными признаками и клиническими данными с целью проверки построенной модели и оценки достоверности выходной информации, для новых пациентов выполняется её валидация [31, 32]. Используют литературные данные, тестирования

на валидационном наборе данных или на данных из других медицинских организаций, чтобы получить возможность обобщения [31].

### Стандартизация протоколов исследований

Так как МРТ, КТ и ПЭТ/КТ-изображения подвержены влиянию артефактов и шума, необходимо следовать стандартным методам подготовки к исследованию: исключить из области сканирования инородные предметы, которые способствуют искажениям; убедиться в соблюдении установленных правил укладки пациента для лучшей визуализации. Пациенту должно быть удобно находиться долгое время без движения.

Кроме того, на радиомические признаки большое влияние оказывают размер вокселя и интенсивность сигнала, поэтому при настройке сканирования важно обеспечить стандартизацию протоколов [32, 33]. При выполнении ПЭТ/КТ и КТ следует учесть и влияние фильтров реконструкций на качество изображения и интенсивность сигнала: должен быть выбран фильтр, не дающий потери полезного сигнала и обеспечивающий высокую воспроизводимость радиомических признаков [34].

В рамках предобработки изображения проводится масштабирование матрицы изображения и приведение его к изотропному виду (квадратному) [35]. Рекомендуется также выполнить нормирование интенсивности сигнала к одной шкале, особенно для МРТ. С этой целью используются статистические методы, например ANTsR и WhiteStripe [36]. При выполнении МРТ могут возникать явления неоднородности интенсивности сигнала,

которые вызваны не биологическими свойствами тканей, а техническими факторами. В таких случаях необходимо провести коррекцию на данную неоднородность, что должно быть включено в систему контроля качества выполняемых процедур.

### Контроль постобработки

В процессе постобработки должны использоваться инструменты и алгоритмы с подтверждённой точностью их работы [36]. Например, для последующего корректного анализа радиомических признаков важно использование на этапе сегментации качественных инструментов. Если ранее применялись полуавтоматические алгоритмы с ручной коррекцией сегментации, то сейчас всё больше появляется алгоритмов на основе технологий искусственного интеллекта [37], которые должны проходить соответствующие испытания [38].

### Контроль выделенных радиомических признаков и валидация биомаркеров визуализации

Указанные принципы стандартизации и контроля качества выполнения исследований и процедур пред- и постобработки изображений необходимы для обеспечения качества (смещение и вариативность) радиомических признаков, а также надёжности биомаркеров визуализации [39].

На данном этапе применяют средства контроля качества — фантомы, позволяющие оценить смещение и воспроизводимость выделяемых признаков. Фантомы могут быть как цифровые, так и физические, изготовленные с применением веществ заданных параметров [40, 41]. Например, для проведения многоцентровых исследований рака молочной железы используется соответствующий фантом, который позволяет оценивать воспроизводимость и точность проводимых исследований [42].

Для анализа влияния на вариативность параметров сканирования, методологии выполнения исследования и постобработки выполняют многократное сканирование фантома с разными условиями, после чего рассчитывается вариативность измерений и сравнивается с пороговым значением: Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) рекомендует устанавливать не более 15% [39].

Точность оценивается в процессе исследований на фантомах или на образцах тканей и соответствует относительной ошибке при сравнении истинного значения признаков (ground truth) и измеренных. В процессе валидации биомаркера визуализации рекомендуют устанавливать пороговое значение, успешного прохождения оценки, на уровне 15% [39].

Данное направление радиомики находится в стадии развития и может стать в ближайшем будущем эффективным методом диагностики опухолей и прогностического

анализа процесса. Мы считаем, что число исследований по данному направлению увеличится с внедрением алгоритмов искусственного интеллекта, например для построения зависимостей между выделенными признаками и клиническими данными. Однако без выполнения описанных подходов контроля качества на всех этапах невозможно будет получить надёжных данных, т.е. воспроизводимых на других популяциях, другом оборудовании со смещением показателей в рамках установленного предела. В Центре диагностики и телемедицины ранее были разработаны фантомы для контроля количественных режимов МРТ (с показателями диффузии), КТ (с показателями минеральной плотности кости). С нашей точки зрения, в данной работе важным является взаимодействие технических специалистов (медицинских физиков, инженеров) и медицинского персонала для разработки фантомов с заданными показателями точности измерений планирования исследования радиомических признаков и дальнейшего получения биомаркеров визуализации.

## РОЛЬ РАЗРАБОТКИ БИОМАРКЕРОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

В последние годы подходы к стандартизации радиомических показателей пытались усовершенствовать, определив стандартные протоколы сбора данных. Особые усилия для этого прилагали QIN, созданная Национальным институтом рака (National Cancer Institute, NCI), а также RSNA, Альянс биомаркеров количественной визуализации (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance, QIBA) и др. NCI в 2010 г. запустил инициативу Центров количественного превосходства в области визуализации (Cancer Institute Centers for Quantitative Image Excellence), и создание национальной сети клинических исследований (National Clinical Trials Network, NCTN) стало ключевым направлением этих усилий [43]. Центры для количественного улучшения качества изображений создают ПЭТ/КТ, КТ и МР-фантомы, а также протоколы для стандартизации, а QIBA обеспечивает консенсусные решения в отношении точности измерения количественных изображений биомаркеров и требований/процедур, необходимых для достижения этого уровня точности [29, 35, 36, 44, 45].

С тех пор как термин «радиомика» появился в научной литературе, были опубликованы сотни радиомических исследований, направленных на улучшение качества диагностики, лечения рака и его прогнозирования. Всё больше работ демонстрируют ценность биомаркеров визуализации как дополнительного инструмента для принятия решений клиницистами и роль в этом алгоритмов машинного обучения [46].

Одним из самых ранних применений метода, основанного на радиомике, является успешное обнаружение опухолей при визуализации рака лёгких и молочных желёз.

Рак молочных желёз — патология, которая чаще всего встречается у женщин во всём мире. Поскольку это известное гетерогенное заболевание, точный диагноз и раннее предсказание реакции на лечение являются ключевыми моментами клинической практики [47]. В нескольких исследованиях использовалась радиомика для прогнозирования подтипа рака груди или статуса ER, PR, Ki67 и HER2 на маммографии [48], ПЭТ/КТ [49, 50] и МРТ [51, 52]. В дополнение к характеристике рака груди радиомика может также обеспечить неинвазивный подход для прогнозирования метастазов в сторожевые лимфатические узлы [53].

Большинство радиологических исследований рака груди сосредоточены на оценке ответа на терапию. Н.М. Chan и соавт. [54] разработали автоматизированный метод прогнозирования отсутствия или недостаточного ответа на лечение у пациенток с ранним раком груди при помощи МРТ. В большинстве других исследований предпринимались попытки получить биомаркер полной морфологической ремиссии (pCR) при неoadъювантной химиотерапии, что является горячей темой обсуждения в исследованиях, посвящённых раку молочных желёз. Так, N.M. Braman и соавт. [55] обнаружили, что внутри- и перипухолевые характеристики, обнаруживаемые на МРТ с динамическим контрастированием, могут спрогнозировать pCR до начавшегося лечения. Другие исследования также показали, что T1WI, T2WI и DWI могут помочь в обнаружении pCR [56, 57].

Всё чаще встречаются радиологические исследования, посвящённые прогнозированию рака груди. Например, Н. Park и соавт. [58] разработали алгоритм, сочетающий биомаркеры визуализации МРТ и клиническую информацию для индивидуальной оценки выживаемости пациенток с раком груди.

Рак лёгкого — это наиболее опасный вид рака, и его распространённость также продолжает расти во всём мире. Одним из наиболее важных диагностических приложений радиомики является скрининг рака лёгких. N. Nasrullah и соавт. [59] предложили модель глубокого обучения, основанную на исследованиях КТ грудной клетки из датасета LIDC-IDRI, и достигли хороших результатов выявления злокачественных узелков в лёгких с чувствительностью 94% и специфичностью 91%. В.В. Carter и соавт. [60] проводили скрининговое исследование пациентов, у которых был обнаружен рак лёгких в наборе данных Национального исследования рака лёгких (NLST), с применением низкодозной КТ. Им удалось получить точность прогнозирования в 80 и 79% для узелков, которые разовьются в злокачественные новообразования через один или два года соответственно.

Радиомика позволяет на предоперационном этапе определять стадийность рака лёгких по метастазированию опухолевых узлов (tumor nodules metastasis, TNM) [61, 62], что важно для принятия решения об оперативном вмешательстве. Помимо этого, методика может

применяться для обнаружения специфических генетических мутаций рака лёгких, например статуса по гену *EGFR* [63], что может помочь врачам избрать оптимальную тактику терапии. X. Fave и соавт. [64] использовали дельта-радиомические характеристики для прогнозирования исходов у пациентов с немелкоклеточным раком лёгких III стадии во время лучевой терапии. Их результаты предполагают, что изменение радиомических характеристик вследствие лучевой терапии будет показателем ответа опухоли. Т.Р. Coroller и соавт. [65] обнаружили, что радиомические особенности КТ перед лечением могут прогнозировать патологический ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгких.

В последние годы радиомика всё чаще применяется для диагностики, прогнозирования ответа на лечение и отдалённых исходов опухолей нервной системы [26, 66, 67], головы и шеи [68, 69], желудочно-кишечного тракта [70, 71], рака простаты [72, 73] и некоторых других форм онкологических заболеваний [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее выявление и идентификация опухолей, их гетерогенности и фенотипических признаков могут оказать неоценимую пользу для стратификации пациентов, определения вариантов последующего лечения и прогнозирования его эффектов. Радиомический анализ диагностических исследований предоставляет необходимую для этого информацию, но только при условии качественно собранных и обработанных данных. Все эти процессы необходимо стандартизировать и оптимизировать с использованием различных методов контроля качества, причём на каждом из этапов — от получения изображений до валидации биомаркеров визуализации. Кроме того, для установления прогностической значимости биомаркеров нужно обязательно учитывать клиническую информацию, на основе которой проводится поиск клинических корреляций. Только качественное выполнение всех этих критериев может сделать инструмент биомаркерной визуализации действительно полезным для врачей и нужным для пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А.Н. Хоружая — сбор и анализ литературы, написание текста; Е.С. Ахмад — анализ литературы, формирование вопроса исследования; Д.С. Семенов — обработка полученных результатов, систематизация и финальное редактирование

обзора. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Competing interests.** The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Authors' contribution.** A.N. Khoruzhaya — collecting and analyzing literature, writing text; E.S. Akhmad — analysis of literature, formation of a research question; D.S. Semenov — processing of the obtained results, systematization and final editing of the review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar V., Gu Y., Basu S., et al. Radiomics: The process and the challenges // *Magn Reson Imaging*. 2012. Vol. 30, N 9. P. 1234–1248. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010
2. Papanikolaou N., Matos C., Koh D.M. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients // *Cancer Imaging*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 33. doi: 10.1186/s40644-020-00311-4
3. Aerts H.J., Grossmann P., Tan Y., et al. Defining a radiomic response phenotype: A pilot study using targeted therapy in NSCLC // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 33860. doi: 10.1038/srep33860
4. Coroller T.P., Grossmann P., Hou Y., et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma // *Radiother Oncol*. 2015. Vol. 114, N 3. P. 345–350. doi: 10.1016/j.radonc.2015.02.015
5. Lopez C.J., Nagornaya N., Parra N.A., et al. Association of radiomics and metabolic tumor volumes in radiation treatment of glioblastoma multiforme // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017. Vol. 97, N 3. P. 586–595. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.011
6. De Souza N.M., Achten E., Alberich-Bayarri A., et al. Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL\* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR) // *Insights Imaging*. 2019. Vol. 10, N 1. P. 87. doi: 10.1186/s13244-019-0764-0
7. Jones E.F., Buatti J.M., Shu H.K., et al. Clinical trial design and development work group within the quantitative imaging network // *Tomography*. 2020. Vol. 6, N 2. P. 60–64. doi: 10.18383/j.tom.2019.00022
8. European Society of Radiology (ESR). ESR Statement on the validation of imaging biomarkers // *Insights Imaging*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 76. doi: 10.1186/s13244-020-00872-9
9. Grimm L.J., Zhang J., Mazurowski M.A. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: Luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms // *J Magn Reson Imaging*. 2015. Vol. 42, N 4. P. 902–907. doi: 10.1002/jmri.24879
10. Nie K., Shi L., Chen Q., et al. Rectal cancer: Assessment of neoadjuvant chemoradiation outcome based on radiomics of multiparametric MRI // *Clin Cancer Res*. 2016. Vol. 22, N 21. P. 5256–5264. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2997
11. Kim H., Park C.M., Lee M., et al. Impact of reconstruction algorithms on ct radiomic features of pulmonary tumors: analysis of intra- and inter-reader variability and inter-reconstruction algorithm variability // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 10. P. e0164924. doi: 10.1371/journal.pone.0164924
12. Ohri N., Duan F., Snyder B.S., et al. Pretreatment 18F-FDG PET textural features in locally advanced non-small cell lung cancer: Secondary analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235 // *J Nucl Med*. 2016. Vol. 57, N 6. P. 842–848. doi: 10.2967/jnumed.115.166934
13. Zhang B., Tian J., Dong D., et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma // *Clin Cancer Res*. 2017. Vol. 23, N 15. P. 4259–4269. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2910
14. Nakatsugawa M., Cheng Z., Goatman K.A., et al. Radiomic analysis of salivary glands and its role for predicting xerostomia in irradiated head and neck cancer patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016. Vol. 96, N 2, Suppl. P. S217. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.539
15. Shafiee M.J., Chung A.G., Khalvati F., et al. Discovery radiomics via evolutionary deep radiomic sequencer discovery for pathologically proven lung cancer detection // *J Med Imaging*. 2016. Vol. 4, N 4. P. 041305. doi: 10.1117/1.JMI.4.4.041305
16. Echegaray S., Nair V., Kadoch M., et al. A rapid segmentation-insensitive “Digital Biopsy” method for radiomic feature extraction: method and pilot study using ct images of non-small cell lung cancer // *Tomography*. 2016. Vol. 2, N 4. P. 283–294. doi: 10.18383/j.tom.2016.00163
17. Li H., Galperin-Aizenberg M., Pryma D., et al. Unsupervised machine learning of radiomic features for predicting treatment response and overall survival of early stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy // *Radiother Oncol*. 2018. Vol. 129, N 2. P. 218–226. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.025
18. Tajbakhsh N., Shin J.Y., Gurudu S.R., et al. Convolutional neural networks for medical image analysis: full training or fine tuning? // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2016. Vol. 35, N 5. P. 1299–1312. doi: 10.1109/TMI.2016.2535302
19. Elgundi S., Zelefsky M.J., Jiang J., et al. Deep learning-based auto-segmentation of targets and organs-at-risk for magnetic resonance imaging only planning of prostate radiotherapy // *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019. Vol. 12. P. 80–86. doi: 10.1016/j.phro.2019.11.006
20. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data // *Radiology*. 2016. Vol. 278, N 2. P. 563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
21. Buckler A.J., Bresolin L., Dunnick N.R., et al. Quantitative imaging test approval and biomarker qualification: Interrelated but distinct activities // *Radiology*. 2011. Vol. 259, N 3. P. 875–884. doi: 10.1148/radiol.10100800
22. Alobaidli S., McQuaid S., South C., et al. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radio-

- therapy treatment planning // *Br J Radiol*. 2014. Vol. 87, N 1042. P. 20140369. doi: 10.1259/bjr.20140369
23. Li H., Giger M.L., Lan L., et al. Comparative analysis of image-based phenotypes of mammographic density and parenchymal patterns in distinguishing between BRCA1/2 cases, unilateral cancer cases, and controls // *J Med Imaging*. 2014. Vol. 1, N 3. P. 031009. doi: 10.1117/1.JMI.1.3.031009
24. Goh V., Ganeshan B., Nathan P., et al. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker // *Radiology*. 2011. Vol. 261, N 1. P. 165–171. doi: 10.1148/radiol.11110264
25. Yip C., Davnall F., Kozarski R., et al. Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer // *Dis Esophagus*. 2015. Vol. 28, N 2. P. 172–179. doi: 10.1111/dote.12170
26. Park J.E., Kim H.S. Radiomics as a quantitative imaging biomarker: practical considerations and the current standpoint in neuro-oncologic studies // *Nucl Med Mol Imaging*. 2018. Vol. 52, N 2. P. 99–108. doi: 10.1007/s13139-017-0512-7
27. Сергунова К.А., Ахмад Е.С., Семенов Д.С., и др. Участие медицинских физиков в обеспечении контроля качества оборудования и безопасности пациентов при магнитно-резонансной томографии // *Медицинская физика*. 2020. № 3. С. 78–85.
28. Clements J.B., Baird C.T., de Boer S.F., et al. AAPM medical physics practice guideline 10.a: Scope of practice for clinical medical physics // *J Appl Clin Med Phys*. 2018. Vol. 19, N 6. P. 11–25. doi: 10.1002/acm2.12469
29. Shukla-Dave A., Obuchowski N.A., Chenevert T.L., et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials // *J Magn Reson Imaging*. 2019. Vol. 49, N 7. P. e101–e121. doi: 10.1002/jmri.26518
30. Russek S.E., Boss M., Jackson E.F., et al. Characterization of NIST/ISMRM MRI System Phantom // *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2012. Vol. 20. P. 2456.
31. Kuo M.D., Jamshidi N. Behind the numbers: Decoding molecular phenotypes with radiogenomics –guiding principles and technical considerations // *Radiology*. 2014. Vol. 270, N 2. P. 320–325. doi: 10.1148/radiol.13132195
32. Narang S., Lehrer M., Yang D., et al. Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities // *Transl Cancer Res*. 2016. Vol. 5, N 4. P. 383–397. doi: 10.21037/tcr.2016.06.31
33. O'Connor J.P., Aboagye E.O., Adams J.E., et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies // *Nat Rev Clin Oncol*. 2017. Vol. 14, N 3. P. 169–186. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.162
34. Buizza G., Toma-Dasu I., Lazzeroni M., et al. Early tumor response prediction for lung cancer patients using novel longitudinal pattern features from sequential PET/CT image scans // *Phys Med*. 2018. Vol. 54. P. 21–29. doi: 10.1016/j.ejomp.2018.09.003
35. Raunig D.L., McShane L.M., Pennello G., et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for technical performance assessment // *Stat Methods Med Res*. 2015. Vol. 24, N 1. P. 27–67. doi: 10.1177/0962280214537344
36. Obuchowski N.A., Reeves A.P., Huang E.P., et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for computer algorithm comparisons // *Stat Methods Med Res*. 2015. Vol. 24, N 1. P. 68–106. doi: 10.1177/0962280214537390
37. Elguindi S., Zelefsky M.J., Jiang J., et al. Deep learning-based auto-segmentation of targets and organs-at-risk for magnetic resonance imaging only planning of prostate radiotherapy // *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019. Vol. 12. P. 80–86. doi: 10.1016/j.phro.2019.11.006
38. Морозов С.П., Владимирский А.В., Кляшторный В.Г., и др. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Методические рекомендации. Москва, 2019. 33 с.
39. Sullivan D.C., Obuchowski N.A., Kessler L.G., et al. Metrology standards for quantitative imaging biomarkers // *Radiology*. 2015. Vol. 277, N 3. P. 813–825. doi: 10.1148/radiol.2015142202
40. Shur J., Blackledge M., D'Arcy J., et al. MRI texture feature repeatability and image acquisition factor robustness, a phantom study and in silico study // *Eur Radiol Exp*. 2021. Vol. 5, N 1. P. 2. doi: 10.1186/s41747-020-00199-6
41. Bane O., Hectors S.J., Wagner M., et al. Accuracy, repeatability, and interplatform reproducibility of T1 quantification methods used for DCE-MRI: Results from a multicenter phantom study // *Magn Reson Med*. 2018. Vol. 79, N 5. P. 2564–2575. doi: 10.1002/mrm.26903
42. He Y., Liu Y., Dyer B.A., et al. 3D-printed breast phantom for multi-purpose and multi-modality imaging // *Quant Imaging Med Surg*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 63–74. doi: 10.21037/qims.2019.01.05
43. Scheuermann J.S., Reddin J.S., Opanowski A., et al. Qualification of national cancer institute-designated cancer centers for quantitative PET/CT imaging in clinical trials // *J Nucl Med*. 2017. Vol. 58, N 7. P. 1065–1071. doi: 10.2967/jnumed.116.186759
44. Obuchowski N.A., Barnhart H.X., Buckler A.J., et al. Statistical issues in the comparison of quantitative imaging biomarker algorithms using pulmonary nodule volume as an example // *Stat Methods Med Res*. 2015. Vol. 24, N 1. P. 107–140. doi: 10.1177/0962280214537392
45. Kessler L.G., Barnhart H.X., Buckler A.J., et al. The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions // *Stat Methods Med Res*. 2015. Vol. 24, N 1. P. 9–26. doi: 10.1177/0962280214537333
46. Napel S., Mu W., Jardim-Perassi B.V., et al. Quantitative imaging of cancer in the postgenomic era: Radio(geno)mics, deep learning, and habitats // *Cancer*. 2018. Vol. 124, N 24. P. 4633–4649. doi: 10.1002/cncr.31630
47. Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., и др. Радиогеномика рака молочной железы — новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы) // *Медицинский алфавит*. 2020. № 20. С. 21–29. doi: 10.33667/2078-5631-2020-20-21-29
48. Antropova N., Huynh B.Q., Giger M.L. A deep feature fusion methodology for breast cancer diagnosis demonstrated on three imaging modality datasets // *Med Phys*. 2017. Vol. 44, N 10. P. 5162–5171. doi: 10.1002/mp.12453
49. Antunovic L., Gallivanone F., Sollini M., et al. [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. Vol. 44, N 12. P. 1945–1954. doi: 10.1007/s00259-017-3770-9
50. Ha S., Park S., Bang J.I., et al. Metabolic radiomics for pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT to characterize locally advanced breast cancer: histopathologic characteristics, response to neoadjuvant chemotherapy, and prognosis // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 1556. doi: 10.1038/s41598-017-01524-7
51. Guo W., Li H., Zhu Y., et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and

- genomics data // *J Med Imaging (Bellingham)*. 2015. Vol. 2, N 4. P. 041007. doi: 10.1117/1.JMI.2.4.041007
- 52.** Saha A., Harowicz M.R., Grimm L.J., et al. A machine learning approach to radiogenomics of breast cancer: a study of 922 subjects and 529 DCE-MRI features // *Br J Cancer*. 2018. Vol. 119, N 4. P. 508–516. doi: 10.1038/s41416-018-0185-8
- 53.** Dong Y., Feng Q., Yang W., et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI // *Eur Radiol*. 2018. Vol. 28, N 2. P. 582–591. doi: 10.1007/s00330-017-5005-7
- 54.** Chan H.M., van der Velden B.H., Loo C.E., Gilhuijs K.G. Eigentumors for prediction of treatment failure in patients with early-stage breast cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: a feasibility study // *Phys Med Biol*. 2017. Vol. 62, N 16. P. 6467–6485. doi: 10.1088/1361-6560/aa7dc5
- 55.** Braman N.M., Etesami M., Prasanna P., et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI // *Breast Cancer Res*. 2017. Vol. 19, N 1. P. 57. doi: 10.1186/s13058-017-0846-1
- 56.** Chamming's F., Ueno Y., Ferré R., et al. Features from computerized texture analysis of breast cancers at pretreatment MR imaging are associated with response to neoadjuvant chemotherapy // *Radiology*. 2018. Vol. 286, N 2. P. 412–420. doi: 10.1148/radiol.2017170143
- 57.** Partridge S.C., Zhang Z., Newitt D.C., et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRIN 6698 multicenter trial // *Radiology*. 2018. Vol. 289, N 3. P. 618–627. doi: 10.1148/radiol.2018180273
- 58.** Park H., Lim Y., Ko E.S., et al. Radiomics signature on magnetic resonance imaging: association with disease-free survival in patients with invasive breast cancer // *Clin Cancer Res*. 2018. Vol. 24, N 19. P. 4705–4714. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3783
- 59.** Nasrullah N., Sang J., Alam M.S., et al. Automated lung nodule detection and classification using deep learning combined with multiple strategies // *Sensors (Basel)*. 2019. Vol. 19, N 17. P. 3722. doi: 10.3390/s19173722
- 60.** Carter B.W., Godoy M.C., Erasmus J.J. Predicting malignant nodules from screening CTs // *J Thorac Oncol*. 2016. Vol. 11, N 12. P. 2045–2047. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.117
- 61.** Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 4006. doi: 10.1038/ncomms5006
- 62.** Zhou H., Dong D., Chen B., et al. Diagnosis of distant metastasis of lung cancer: based on clinical and radiomic features // *Transl Oncol*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 31–36. doi: 10.1016/j.tranon.2017.10.010
- 63.** Liu Y., Kim J., Balagurunathan Y., et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas // *Clin Lung Cancer*. 2016. Vol. 17, N 5. P. 441–448.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2016.02.001
- 64.** Fave X., Zhang L., Yang J., et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 588. doi: 10.1038/s41598-017-00665-z
- 65.** Coroller T.P., Agrawal V., Narayan V., et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer // *Radiother Oncol*. 2016. Vol. 119, N 3. P. 480–486. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.004
- 66.** Kickingereder P., Neuberger U., Bonekamp D., et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma // *Neuro Oncol*. 2018. Vol. 20, N 6. P. 848–857. doi: 10.1093/neuonc/nox188
- 67.** Pérez-Beteta J., Molina-García D., Ortiz-Alhambra J.A., et al. Tumor surface regularity at MR imaging predicts survival and response to surgery in patients with glioblastoma // *Radiology*. 2018. Vol. 288, N 1. P. 218–225. doi: 10.1148/radiol.2018171051
- 68.** Zhou Z., Chen L., Sher D., et al. Predicting lymph node metastasis in head and neck cancer by combining many-objective radiomics and 3-dimensional convolutional neural network through evidential reasoning // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2018. Vol. 2018. P. 1–4. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513070
- 69.** Wang G., He L., Yuan C., et al. Pretreatment MR imaging radiomics signatures for response prediction to induction chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Eur J Radiol*. 2018. Vol. 98. P. 100–106. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.007
- 70.** Chen X., Oshima K., Schott D., et al. Assessment of treatment response during chemoradiation therapy for pancreatic cancer based on quantitative radiomic analysis of daily CTs: An exploratory study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. P. e0178961. doi: 10.1371/journal.pone.0178961
- 71.** Huang Y.Q., Liang C.H., He L., et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, N 18. P. 2157–2164. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9128
- 72.** Lin Y.C., Lin G., Hong J.H., et al. Diffusion radiomics analysis of intratumoral heterogeneity in a murine prostate cancer model following radiotherapy: Pixelwise correlation with histology // *J Magn Reson Imaging*. 2017. Vol. 46, N 2. P. 483–489. doi: 10.1002/jmri.25583
- 73.** Chaddad A., Kucharczyk M.J., Niazi T. Multimodal radiomic features for the predicting gleason score of prostate cancer // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10, N 8. P. 249. doi: 10.3390/cancers10080249
- 74.** Огнерубов Н.А., Шатов И.А., Шатов А.В. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы // *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2017. Т. 22, № 6-2. С. 1453–1460. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460

## REFERENCES

- Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1234–1248. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010
- Papanikolaou N, Matos C, Koh DM. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):33. doi: 10.1186/s40644-020-00311-4
- Aerts HJ, Grossmann P, Tan Y, et al. Defining a radiomic response phenotype: A pilot study using targeted therapy in NSCLC. *Sci Rep*. 2016;6:33860. doi: 10.1038/srep33860
- Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2015;114(3):345–350. doi: 10.1016/j.radonc.2015.02.015

5. Lopez CJ, Nagornaya N, Parra NA, et al. Association of radiomics and metabolic tumor volumes in radiation treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(3):586–595. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.011
6. De Souza NM, Achten E, Alberich-Bayarri A, et al. Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL\* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging.* 2019;10(1):87. doi: 10.1186/s13244-019-0764-0
7. Jones EF, Buatti JM, Shu HK, et al. Clinical trial design and development work group within the quantitative imaging network. *Tomography.* 2020;6(2):60–64. doi: 10.18383/j.tom.2019.00022
8. European Society of Radiology (ESR). ESR statement on the validation of imaging biomarkers. *Insights Imaging.* 2020;11(1):76. doi: 10.1186/s13244-020-00872-9
9. Grimm LJ, Zhang J, Mazurowski MA. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: Luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(4):902–907. doi: 10.1002/jmri.24879
10. Nie K, Shi L, Chen Q, et al. Rectal cancer: Assessment of neoadjuvant chemoradiation outcome based on radiomics of multiparametric MRI. *Clin Cancer Res.* 2016;22(21):5256–5264. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2997
11. Kim H, Park CM, Lee M, et al. Impact of reconstruction algorithms on ct radiomic features of pulmonary tumors: analysis of intra- and inter-reader variability and inter-reconstruction algorithm variability. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164924. doi: 10.1371/journal.pone.0164924
12. Ohri N, Duan F, Snyder BS, et al. Pretreatment 18F-FDG PET textural features in locally advanced non-small cell lung cancer: Secondary analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235. *J Nucl Med.* 2016; 57(6):842–848. doi: 10.2967/jnumed.115.166934
13. Zhang B, Tian J, Dong D, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4259–4269. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2910
14. Nakatsugawa M, Cheng Z, Goatman KA, et al. Radiomic analysis of salivary glands and its role for predicting xerostomia in irradiated head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(2 suppl):S217. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.539
15. Shafiee MJ, Chung AG, Khalvati F, et al. Discovery radiomics via evolutionary deep radiomic sequencer discovery for pathologically proven lung cancer detection. *J Med Imaging.* 2016;4(4):041305. doi: 10.1117/1.JMI.4.4.041305
16. Echegaray S, Nair V, Kadoch M, et al. A rapid segmentation-insensitive «Digital Biopsy» method for radiomic feature extraction: method and pilot study using ct images of non-small cell lung cancer. *Tomography.* 2016;2(4):283–294. doi: 10.18383/j.tom.2016.00163
17. Li H, Galperin-Aizenberg M, Pryma D, et al. Unsupervised machine learning of radiomic features for predicting treatment response and overall survival of early stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2018;129(2):218–226. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.025
18. Tajbakhsh N, Shin JY, Gurudu SR, et al. Convolutional neural networks for medical image analysis: full training or fine tuning? *IEEE Transactions on Medical Imaging.* 2016;35(5):1299–1312. doi: 10.1109/TMI.2016.2535302
19. Elguindi S, Zelefsky MJ, Jiang J, et al. Deep learning-based auto-segmentation of targets and organs-at-risk for magnetic resonance imaging only planning of prostate radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2019;12:80–86. doi: 10.1016/j.phro.2019.11.006
20. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology.* 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
21. Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, et al. Quantitative imaging test approval and biomarker qualification: Interrelated but distinct activities. *Radiology.* 2011;259(3):875–884. doi: 10.1148/radiol.10100800
22. Alobaidli S, McQuaid S, South C, et al. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol.* 2014;87(1042):20140369. doi: 10.1259/bjr.20140369
23. Li H, Giger ML, Lan L, et al. Comparative analysis of image-based phenotypes of mammographic density and parenchymal patterns in distinguishing between BRCA1/2 cases, unilateral cancer cases, and controls. *J Med Imaging.* 2014;1(3):031009. doi: 10.1117/1.JMI.1.3.031009
24. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, et al. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology.* 2011;261(1):165–171. doi: 10.1148/radiol.11110264
25. Yip C, Davnall F, Kozarski R, et al. Assessment of changes in tumor heterogeneity following neoadjuvant chemotherapy in primary esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2015;28(2):172–179. doi: 10.1111/dote.12170
26. Park JE, Kim HS. Radiomics as a quantitative imaging biomarker: practical considerations and the current standpoint in neuro-oncologic studies. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018;52(2):99–108. doi: 10.1007/s13139-017-0512-7
27. Sergunova KA, Akhmad ES, Semenov DS, et al. Medical physicist's participation in quality assurance and safety in magnetic resonance imaging. *Medical physics.* 2020;(3):78–85. (In Russ).
28. Clements JB, Baird CT, de Boer SF, et al. AAPM medical physics practice guideline 10.a.: Scope of practice for clinical medical physics. *J Appl Clin Med Phys.* 2018;19(6):11–25. doi: 10.1002/acm2.12469
29. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(7):e101–e121. doi: 10.1002/jmri.26518
30. Russek SE, Boss M, Jackson EF, et al. Characterization of NIST/ISMRM MRI System Phantom. *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* 2012;20:2456.
31. Kuo MD, Jamshidi N. Behind the numbers: Decoding molecular phenotypes with radiogenomics –guiding principles and technical considerations. *Radiology.* 2014;270(2):320–325. doi: 10.1148/radiol.13132195
32. Narang S, Lehrer M, Yang D, et al. Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities. *Transl Cancer Res.* 2016;5(4):383–397. doi: 10.21037/tcr.2016.06.31
33. O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(3):169–186. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.162
34. Buizza G, Toma-Dasu I, Lazzeroni M, et al. Early tumor response prediction for lung cancer patients using novel longitudinal

- pattern features from sequential PET/CT image scans. *Phys Med*. 2018;54:21–29. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.09.003
- 35.** Raunig DL, McShane LM, Pennello G, et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for technical performance assessment. *Stat Methods Med Res*. 2015;24(1):27–67. doi: 10.1177/0962280214537344
- 36.** Obuchowski NA, Reeves AP, Huang EP, et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for computer algorithm comparisons. *Stat Methods Med Res*. 2015;24(1):68–106. doi: 10.1177/0962280214537390
- 37.** Elguindi S, Zelefsky MJ, Jiang J, et al. Deep learning-based auto-segmentation of targets and organs-at-risk for magnetic resonance imaging only planning of prostate radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019;12:80–86. doi: 10.1016/j.phro.2019.11.006
- 38.** Morozov SP, Vladimirov AV, Klyashtorny VG, et al. Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics). Methodological recommendations. Moscow; 2019. 33 p. (In Russ).
- 39.** Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, et al. Metrology standards for quantitative imaging biomarkers. *Radiology*. 2015;277(3):813–825. doi: 10.1148/radiol.2015142202
- 40.** Shur J, Blackledge M, D'Arcy J, et al. MRI texture feature repeatability and image acquisition factor robustness, a phantom study and in silico study. *Eur Radiol Exp*. 2021;5(1):2. doi: 10.1186/s41747-020-00199-6
- 41.** Bane O, Hectors SJ, Wagner M, et al. Accuracy, repeatability, and interplatform reproducibility of T1 quantification methods used for DCE-MRI: Results from a multicenter phantom study. *Magn Reson Med*. 2018;79(5):2564–2575. doi: 10.1002/mrm.26903
- 42.** He Y, Liu Y, Dyer BA, et al. 3D-printed breast phantom for multi-purpose and multi-modality imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(1):63–74. doi: 10.21037/qims.2019.01.05
- 43.** Scheuermann JS, Reddin JS, Opanowski A, et al. Qualification of national cancer institute-designated cancer centers for quantitative PET/CT imaging in clinical trials. *J Nucl Med*. 2017;58(7):1065–1071. doi: 10.2967/jnumed.116.186759
- 44.** Obuchowski NA, Barnhart HX, Buckler AJ, et al. Statistical issues in the comparison of quantitative imaging biomarker algorithms using pulmonary nodule volume as an example. *Stat Methods Med Res*. 2015;24(1):107–140. doi: 10.1177/0962280214537392
- 45.** Kessler LG, Barnhart HX, Buckler AJ, et al. The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Stat Methods Med Res*. 2015;24(1):9–26. doi: 10.1177/0962280214537333
- 46.** Napel S, Mu W, Jardim-Perassi BV, et al. Quantitative imaging of cancer in the postgenomic era: Radio(geno)mics, deep learning, and habitats. *Cancer*. 2018;124(24):4633–4649. doi: 10.1002/cncr.31630
- 47.** Rozhkova NI, Bozhenko VK, Burdina II, et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). *Medical alphabet*. 2020;(20):21–29. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2020-20-21-29
- 48.** Antropova N, Huynh BQ, Giger ML. A deep feature fusion methodology for breast cancer diagnosis demonstrated on three imaging modality datasets. *Med Phys*. 2017;44(10):5162–5171. doi: 10.1002/mp.12453
- 49.** Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, et al. [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(12):1945–1954. doi: 10.1007/s00259-017-3770-9
- 50.** Ha S, Park S, Bang JI, et al. Metabolic radiomics for pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT to characterize locally advanced breast cancer: histopathologic characteristics, response to neoadjuvant chemotherapy, and prognosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1556. doi: 10.1038/s41598-017-01524-7
- 51.** Guo W, Li H, Zhu Y, et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2015;2(4):041007. doi: 10.1117/1.JMI.2.4.041007
- 52.** Saha A, Harowicz MR, Grimm LJ, et al. A machine learning approach to radiogenomics of breast cancer: a study of 922 subjects and 529 DCE-MRI features. *Br J Cancer*. 2018;119(4):508–516. doi: 10.1038/s41416-018-0185-8
- 53.** Dong Y, Feng Q, Yang W, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol*. 2018;28(2):582–591. doi: 10.1007/s00330-017-5005-7
- 54.** Chan HM, van der Velden BH, Loo CE, Gilhuijs KG. Eigentumors for prediction of treatment failure in patients with early-stage breast cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: a feasibility study. *Phys Med Biol*. 2017;62(16):6467–6485. doi: 10.1088/1361-6560/aa7dc5
- 55.** Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):57. doi: 10.1186/s13058-017-0846-1
- 56.** Chamming's F, Ueno Y, Ferré R, et al. Features from computerized texture analysis of breast cancers at pretreatment MR imaging are associated with response to neoadjuvant chemotherapy. *Radiology*. 2018;286(2):412–420. doi: 10.1148/radiol.2017170143
- 57.** Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRIN 6698 multicenter trial. *Radiology*. 2018;289(3):618–627. doi: 10.1148/radiol.2018180273
- 58.** Park H, Lim Y, Ko ES, et al. Radiomics signature on magnetic resonance imaging: association with disease-free survival in patients with invasive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4705–4714. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3783
- 59.** Nasrullah N, Sang J, Alam MS, et al. Automated lung nodule detection and classification using deep learning combined with multiple strategies. *Sensors (Basel)*. 2019;19(17):3722. doi: 10.3390/s19173722
- 60.** Carter BW, Godoy MC, Erasmus JJ. Predicting malignant nodules from screening CTs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2045–2047. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.117
- 61.** Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006. doi: 10.1038/ncomms5006
- 62.** Zhou H, Dong D, Chen B, et al. Diagnosis of distant metastasis of lung cancer: based on clinical and radiomic features. *Transl Oncol*. 2018;11(1):31–36. doi: 10.1016/j.tranon.2017.10.010
- 63.** Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(5):441–448.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2016.02.001

64. Fave X, Zhang L, Yang J, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):588. doi: 10.1038/s41598-017-00665-z
65. Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2016;119(3):480–486. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.004
66. Kickingereder P, Neuberger U, Bonekamp D, et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2018;20(6):848–857. doi: 10.1093/neuonc/nox188
67. Pérez-Beteta J, Molina-García D, Ortiz-Alhambra JA, et al. Tumor surface regularity at MR imaging predicts survival and response to surgery in patients with glioblastoma. *Radiology.* 2018;288(1):218–225. doi: 10.1148/radiol.2018171051
68. Zhou Z, Chen L, Sher D, et al. Predicting lymph node metastasis in head and neck cancer by combining many-objective radiomics and 3-dimensional convolutional neural network through evidential reasoning. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018;2018:1–4. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513070
69. Wang G, He L, Yuan C, et al. Pretreatment MR imaging radiomics signatures for response prediction to induction chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol.* 2018;98:100–106. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.007
70. Chen X, Oshima K, Schott D, et al. Assessment of treatment response during chemoradiation therapy for pancreatic cancer based on quantitative radiomic analysis of daily CTs: An exploratory study. *PLoS One.* 2017;12:e0178961. doi: 10.1371/journal.pone.0178961
71. Huang YQ, Liang CH, He L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(18):2157–2164. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9128
72. Lin YC, Lin G, Hong JH, et al. Diffusion radiomics analysis of intratumoral heterogeneity in a murine prostate cancer model following radiotherapy: Pixelwise correlation with histology. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(2):483–489. doi: 10.1002/jmri.25583
73. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Niazi T. Multimodal radiomic features for the predicting gleason score of prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(8):249. doi: 10.3390/cancers10080249
74. Ognernubov NA, Shatov IA, Shatov AV. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences.* 2017;22(6):1453–1460. (In Russ). doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460

## ОБ АВТОРАХ

### \* Хоружая Анна Николаевна;

адрес: Россия, 109029, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 28, стр. 1; ORCID: <https://orcid.com/0000-0003-4857-5404>; eLibrary SPIN: 7948-6427; e-mail: a.khoruzhaya@npcmr.ru

### Ахмад Екатерина Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8235-9361>;  
eLibrary SPIN: 5891-4384

### Семенов Дмитрий Сергеевич;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-4293-2514>;  
eLibrary SPIN: 2278-7290

## AUTHORS' INFO

### \* Anna N. Khoruzhaya, MD;

address: 28-1 Srednyaya Kalitnikovskaya str., 109029 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.com/0000-0003-4857-5404>;  
eLibrary SPIN: 7948-6427; e-mail: a.khoruzhaya@npcmr.ru

### Ekaterina S. Akhmad;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8235-9361>;  
eLibrary SPIN: 5891-4384

### Dmitry S. Semenov;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-4293-2514>;  
eLibrary SPIN: 2278-7290

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author