Приложение 3. Применение магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением для оценки ответа на неоадъювантную химиотерапию у пациенток с раком молочной железы

Appendix 3. Application of magnetic resonance imaging with dynamic contrast enhancement for evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients

| **Авторы** | **Цель исследования** | **Количество пациентов** | **Тип исследования** | **Параметр(ы)** | **Результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| J.E. Jimenez и соавт. [49] | оценить прогностическую ценность радиомических признаков, извлечённых из МРТ с динамическим контрастным усилением, и содержанием TIL в отношении предсказания pCR у пациенток с тройным негативным РМЖ, прошедших НАХТ | 80 пациенток с тройным негативным РМЖ, с применением 5-кратной перекрёстной валидации для радиомической и комбинированной модели | одноцентровое ретроспективное | * молекулярные признаки: содержание TIL; * радиомические признаки: объём, однородность, дисперсия пикового времени и вариация | * молекулярная модель: AUC=0,63, точность, чувствительность и специфичность — 0,70, 0,57 и 0,79 соответственно; положительное и отрицательное прогностическое значение — 0,66 и 0,73 соответственно; * радиомическая модель: AUC=0,71, точность, чувствительность и специфичность — 0,73, 0,85 и 0,55 соответственно; положительное и отрицательное прогностическое значение — 0,73 и 0,72 соответственно; * комбинированная модель: AUC=0,75, точность, чувствительность и специфичность — 0,83, 0,56 и 0,97 соответственно; положительное и отрицательное прогностическое значение — 0,91 и 0,81 соответственно |
| N. Jahani и соавт. [50] | оценить изменения внутриопухолевой гетерогенности, измеряемой с помощью воксельной деформации опухоли, для раннего прогнозирования pCR и безрецидивной выживаемости у пациентов с местнораспространённым РМЖ | 132 пациента с локально распространённым РМЖ из испытания I-SPY 1 (проведена 5-кратная перекрёстная валидация) | многоцентровое ретроспективное | * демографические признаки: возраст и раса; * молекулярные признаки: статус гормональных рецепторов; * радиомические признаки: функциональный объём опухоли до и после лечения (FTV1 и FTV2 соответственно), воксельные измерения деформации опухоли (Якобиан, ADI, SRI), и воксельные изменения параметрических карт ответа кинетических характеристик (PE, WIS, WOS, SER) | * модель на основе демографических и молекулярных признаков, а также значения FTV: AUC=0,71; * модель на основе демографических и молекулярных признаков, воксельных характеристик: AUC=0,78; * модель на основе воксельных характеристик: AUC=0,74; * модель на основе сводных показателей (PRMPE, PRMWIS, PRMWOS, PRMSER, FTV2/FTV1): AUC=0,71; * статус гормонального рецептора показал значительную связь с pCR; * воксельные характеристики имеют прогностическую ценность в отношении прогнозирования pCR |
| E.J. Sutton и соавт. [51] | разработать модель для оценки и классификации pCR на основе данных о молекулярном подтипе опухоли и характеристик, извлечённых из изображений МРТ до и после НАХТ | 273 пациентки;  278 случаев рака (*n*=5 двусторонних):  обучающая выборка, *n*=222;  тестовая выборка, *n*=56 | одноцентровое | * молекулярные признаки: молекулярный подтип опухоли; * радиомические признаки: гистограмма первого порядка, текстура Харалика второго порядка, характеристики из краевых карт Габора, меры текстуры Харалика, рассчитанные на основе краевых карт Габора и мера энтропии внутриопухолевого кластера | * модель на основе радиомических признаков: AUC=0,83, чувствительность и специфичность — 0,77 и 0,69 соответственно; * модель на основе радиомических и молекулярных признаков: AUC=0,78, чувствительность и специфичность — 0,79 и 0,69 соответственно; * модель на основе радиомических признаков, но без метрик интенсивности): AUC=0,78, чувствительность и специфичность — 0,79 и 0,69 соответственно; * радиомические признаки, извлечённые до и после НАХТ, могут помочь в оценке pCR |
| M. Fan и соавт. [52] | изучить изменения гетерогенности опухоли на изображениях МРТ до начала лечения и после второго цикла НАХТ, оценить их влияние на точность прогноза | 114 пациенток:  обучающая выборка, *n*=61;  тестовая выборка, *n*=53 | ретроспективное | * молекулярные признаки: молекулярный подтип опухоли; * радиомические признаки: форма, характеристики первого порядка, характеристики GLCM, GLRLM, GLSZM и GLDM; * ∆RAD — различия между изображениями до и после раннего этапа НАХТ | * модель на основе радиомических признаков (до НАХТ): AUC=0,57; * модель на основе радиомических признаков (ранний этап НАХТ): AUC=0,77; * модель на основе радиомических признаков (карты Якобиана): AUC=0,63; * модель на основе ∆RAD: AUC=0,73; * модель на основе комбинации радиомических признаков: AUC=0,77; * модель на основе радиомических и молекулярных признаков: AUC=0,81; * выраженное снижение гетерогенности опухоли отмечают у пациенток с ответом на НАХТ |
| L. Hussain и соавт. [53] | создание моделей для прогнозирования pCR на основе молекулярного подтипа и текстурных характеристик, извлечённых из изображений МРТ опухоли и периопухолевой области на разных этапах лечения | 166 пациенток из исследования I-SPY 1 | многоцентровое ретроспективное | * молекулярные признаки: молекулярный подтип и индекс Ki-67; * радиомические признаки: текстурные характеристики второго порядка, извлечённые из GLCM изображений, полученных до, на раннем этапе и в середине лечения; характеристики периопухолевой области, полученные при 3-, 5- и 7-пиксельной морфологической дилатации | * модель на основе молекулярных признаков: AUC=0,82, точность, чувствительность и специфичность — 0,84, 0,86 и 0,77 соответственно; * модель на основе радиомических признаков, извлечённых из изображений до лечения: AUC=0,88, точность, чувствительность и специфичность — 0,86, 0,86 и 0,85 соответственно; * модель на основе радиомических признаков, извлечённых из изображений на раннем этапе: AUC=0,72, точность, чувствительность и специфичность — 0,82, 0,97 и 0,38 соответственно; * модель на основе радиомических признаков, извлечённых из изображений на середине лечения: AUC=0,78, точность, чувствительность и специфичность — 0,76, 0,93 и 0,30 соответственно; * комбинированная модель (радиомические признаки до лечения и на раннем этапе +молекулярные признаки): AUC=0,98, точность, чувствительность и специфичность — 0,94, 0,95 и 0,92 соответственно; * комбинированная модель (радиомические признаки до лечения и на раннем этапе +молекулярные признаки) продемонстрировала наилучшую прогностическую ценность |
| N. Cho и соавт. [54] | сравнить эффективность параметрической карты ответа на основе изображений МРТ и фармакокинетических параметров в контексте прогнозирования раннего pCR на НАХТ | 48 пациенток | проспективное | * клинические признаки: клиническая стадия, иммуногистохимический режим и тип операции; * демографические признаки: возраст; * молекулярные признаки: статус ER, PR, HER2 и индекс Ki-67; * радиомические признаки: размер и объём опухоли, параметрическая карта ответа, фармакокинетические параметры (Ktrans, kep и ve) | * прогностическая ценность вокселей с увеличенной интенсивностью сигнала (PRMSI+) в прогнозировании pCR по сравнению с non-pCR: пороговое значение — 20,8%, AUC=0,77, чувствительность и специфичность — 1 и 0,71 соответственно; * анализ параметрических карт ответа эффективен в раннем прогнозировании ответа (после первого цикла) |
| L. Drisis и соавт. [55] | определить возможность использования параметрической карты ответа в прогнозировании раннего морфологического ответа и pCR в течение 72 ч после начала химиотерапии | 39 пациенток | одноцентровое ретроспективное | * демографические признаки: возраст; * гистопатологические признаки: статус лимфатических узлов, степень агрессивности опухоли (Grade) и иммунохимический тип; * радиомические признаки: размер опухоли и параметрическая карта ответа | * модель логистического регрессионного анализа на основе демографических и гистопатологических признаков: AUC=0,71; * параметрическая карта ответа для прогнозирования non-pCR: AUC=0,88; * модель на основе демографических и гистопатологических признаков + данные параметрической карты ответа: AUC=0,94; * опухоли Grade 2 (патологический маркёр) и вокселей с увеличенной интенсивностью сигнала более 10% (нереагирующие регионы) — прогнозирование non-pCR |
| M.C. Comes и соавт. [56] | создать модель на основе радиомических признаков, извлечённых из изображений МРТ до и в начале лечения, для прогнозирования pCR на НАХТ | 134 пациентки:  тонкая настройка (*n*=108);  тест (*n*=26) | работа с сетом общедоступного набора данных (исследование I-SPY 1) | * молекулярные признаки: ER, PR, HER2 статус и молекулярный подтип; * радиомические признаки: низкоуровневые характеристики, извлечённые с помощью предварительно обученной свёрточной нейронной сети из изображений до и в начале лечения; низкоуровневые характеристики —локальные детали (края, линии и точки на изображении) | * модель на основе молекулярных признаков: точность, чувствительность и специфичность — 0,69, 0,43 и 0,79 соответственно; * комбинированая модель (молекулярные и радиомические признаки): * AUC=0,90, точность, чувствительность и специфичность — 0,92, 0,86 и 0,95 соответственно; * низкоуровневые характеристики, извлечённые с помощью свёрточной нейронной сети из изображений до и в начале лечения, играют важную роль в раннем прогнозировании pCR |
| Y. Peng и соавт. [57] | использовать изображения МРТ до лечения с целью сравнения прогностических радиомических и глубоких моделей | 356 пациенток | одноцентровое ретроспективное | * молекулярные признаки: ER, PR, HER2 статус и индекс Ki-67; * радиомические признаки: кинетические параметры (Ktrans, kep и MaxSlope); форма, вейвлетные, текстурные и статистические интенсивностные характеристики, извлечённые ручным способом (модели линейного дискриминантного анализа); * автоматическое извлечение различительных признаков непосредственно из изображений с использованием ResNeXt50 (модель глубокого обучения) | * модель линейного дискриминантного анализа на основе молекулярных признаков: AUC=0,74, точность, чувствительность и специфичность — 0,67, 0,81 и 0,63 соответственно; * модель линейного дискриминантного анализа на основе кинетических параметров: AUC=0,68, точность, чувствительность и специфичность — 0,64, 0,68 и 0,63 соответственно; * модель линейного дискриминантного анализа на основе радиомических признаков: все метрики <61%; * комбинированая модель (все признаки): AUC=0,78, точность, чувствительность и специфичность — 0,73, 0,80 и 0,71 соответственно; * модель глубокого обучения на основемолекулярных признаков: AUC=0,75, точность, чувствительность и специфичность — 0,66, 0,81 и 0,62 соответственно; * модель глубокого обучения на основе кинетических параметров: AUC=0,65, точность, чувствительность и специфичность — 0,65, 0,61 и 0,66 соответственно; * модель глубокого обучения на основе радиомических признаков: все метрики <60%; * комбинированная модель глубокого обучения (все признаки): AUC=0,83, точность, чувствительность и специфичность — 0,77, 0,78 и 0,77 соответственно; * модели, использующие только молекулярные признаки, показывали лучшую предсказательную эффективность по сравнению с моделями, использующими только кинетические или радиомические признаки; * комбинированная модель глубокого обучения продемонстрировала лучшую прогностическую ценность |
| Y. Li и соавт. [58] | создать номограмму для прогнозирования вероятности pCR у пациенток с тройным негативным РМЖ на основе признаков, извлечённых из МРТ до лечения, и клинико-молекулярных характеристик | 108 пациенток с тройным отрицательным РМЖ:  обучающая выборка, *n*=87;  валидационная выборка, *n*=21 | одноцентровое ретроспективное | * клинические признаки: содержание CA 15-3, CA 125, CEA, семейный анамнез РМЖ, индекс массы тела, лимфоваскулярная инвазия; * молекулярные признаки: ER, PR, HER2, AR статус, индекс Ki-67; * радиомические признаки: время пика, объём опухоли и максимальный диаметр опухоли | * номограмма в валидационной когорте: AUC=0,79; * номограмма, включающая 3 признака до лечения (объём опухоли, время пика и статус AR), обладает хорошей способностью предсказывать pCR; * более высокое время пика — меньшая вероятность достижения pCR |

*Примечание*. МРТ — магнитно-резонансная томография; НАХТ — неоадъювантная химиотерапия; РМЖ — рак молочной железы; TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocyte) — инфильтрирующие опухоль лимфоциты; AUC (Area Under the Curve) — площадь под кривой; ADI (Anisotropic Deformation Index) — анизотропный индекс деформации; SRI (Slab-Rod Index) — индекс «плита–стержень»; FTV (Functional Tumor Volume) — функциональный объём опухоли; PE (Peak Enhancement) — пиковое усиление; WIS (Wash-in Slope) — скорость накопления контрастного вещества; WOS (Wash-out Slope) — скорость вымывания контрастного вещества; SER (Signal Enhancement Ratio) — коэффициент усиления сигнала; I-SPY 1 (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response with Imaging and Molecular Analysis 1) — Серийное исследование визуализационных и молекулярных методов для прогнозирования ответа на терапию при раке молочной железы; PRM (Parametric Response Map) — параметрическая карта ответа; GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix) — матрица совместной встречаемости уровней серого; GLRLM (Gray-Level Run-Length Matrix) — матрица длин пробегов уровней серого; Ki-67 — индекс пролиферативной активности; GLSZM (Gray-Level Size-Zone Matrix) — матрица размеров зон уровней серого; GLDM (Gray-Level Dependence Matrix) — матрица зависимости уровней серого; Ktrans — константа переноса; kep — константа скорости элиминации; ve — относительное экстраваскулярное внеклеточное пространство; pCR (pathological Complete Response) — полный патоморфологический ответ; non-pCR (non-pathological Complete Response) — отсутствие полного патоморфологического ответа; ER (Estrogen Receptor) — рецептор эстрогена; PR (Progesterone Receptor) — рецептор прогестерона; HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) — рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа; MaxSlope — максимальный уклон; CA 15-3 (Carcinoma Antigen 15-3) — опухолевый маркёр, используемый при мониторинге течения и оценки эффективности терапии рака молочной железы; CA 125 (Сancer Antigen 125) — опухолевый маркёр рака яичников и его метастазов; CEA (Carcinoembryonic Antigen) — раково-эмбриональный антиген; AR (Androgen Receptor) — андрогенный рецептор.