



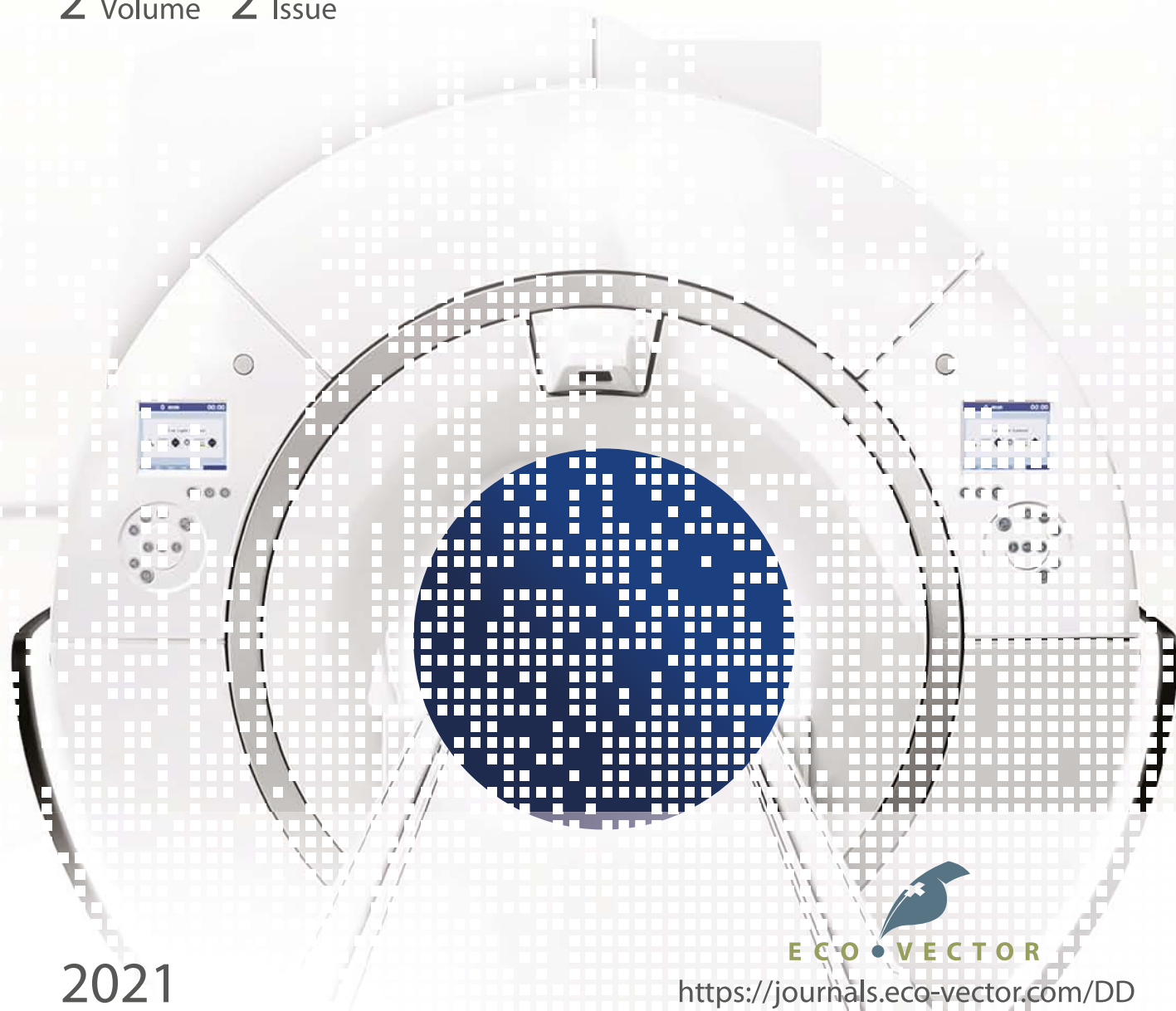
MOSCOW CENTER
FOR DIAGNOSTICS & TELEMEDICINE

ISSN 2712-8490 (Print)
ISSN 2712-8962 (Online)

DIGITAL DIAGNOSTICS

A peer-reviewed scientific medical journal

2 Volume 2 Issue



2021



<https://journals.eco-vector.com/DD>

УЧРЕДИТЕЛИ

- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ»
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 495 308 83 89

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова

Email: ddjournal@eco-vector.com

Тел: +7 (965) 012 70 72

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:

www.journals.eco-vector.com/

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*

Корректор: *М.Н. Шошина*

Верстка: *Ф.А. Игнащенко*

Обложка: *И.С. Феофанова*

Сдано в набор 20.07.2021.

Подписано в печать 30.07.2021.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 18,5. Усл. печ. л. 17,205.

Уч.-изд. л. 10,09. Тираж 500 экз. Заказ № 1-5121-1v

Отпечатано в ООО «Типография Михаила Фурсова».

196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69.

Тел.: (812) 646-33-77

© ООО «Эко-Вектор», 2021

ISSN 2712-8490 (Print)

ISSN 2712-8962 (Online)

Digital Diagnostics

Том 2 | Выпуск 2 | 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5649-2193

Заместитель главного редактора

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6545-6170

Редакционная коллегия

Андрейченко А.Е., к.ф.-м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6359-0763

Berlin L., профессор (Иллинойс, США)

ORCID: 0000-0002-0717-0307

Беляев М.Г., к.ф.-м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9906-6453

Bisdas S., MBBS, MD, PhD (Лондон, Великобритания)

ORCID: 0000-0001-9930-5549

Гомболевский В.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1816-1315

Frija G., профессор (Париж, Франция)

ORCID: 0000-0003-0415-0586

Guglielmi G., MD, профессор (Фоджа, Италия)

ORCID: 0000-0002-4325-8330

Holodny A., д.м.н. (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0002-1159-2705

Li H., MD, профессор, (Пекин, КНР)

Кульберг Н.С., к.ф.-м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7046-7157

Mannelli L., MD (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0002-9102-4176

Мокиенко О.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7826-5135

Neri E., д.м.н. (Пиза, Италия)

ORCID: 0000-0001-7950-4559

van Ooijen P., к.м.н. (Гронинген, Нидерланды)

ORCID: 0000-0002-8995-1210

Oudkerk M., профессор (Гронинген, Нидерланды)

ORCID: 0000-0003-2800-4110

Ros P.R., MD, MPH, PhD, профессор (Нью-Йорк, США)

ORCID: 0000-0003-3974-0797

Rovira A., профессор (Барселона, Испания)

ORCID: 0000-0002-2132-6750

Решетников Р.В., к.ф.-м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-9661-0254

Румянцев П.О., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7721-634X

Редакционный совет

Аншелес А.А., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2675-3276

Арутюнов Г.П., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6645-2515

Белевский А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6050-724X

Васильева Е.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4111-0874

Гехт А.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1170-6127

Кобякова О.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0098-1403

Кремнева Е.И., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9396-6063

Петриков С.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3292-8789

Проценко Д.Н., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5166-3280

Хатьков И.Е., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-4088-8118

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/DD/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



FOUNDERS

- Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

EDITORIAL

Executive editor

Elena A. Philippova

Email: ddjournal@eco-vector.com

Phone: +7(965)0127072

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com/

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector

Copyeditor: *M.N. Shoshina*

Proofreader: *M.N. Shoshina*

Layout editor: *Ph. Ignashchenko*

Cover: *I. Feofanova*

ISSN 2712-8490 (Print)

ISSN 2712-8962 (Online)

Digital Diagnostics

Volume 2 | Issue 2 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr.Sci. (Med), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5649-2193

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey P. Morozov, MD, Dr.Sci. (Med), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6545-6170

Редакционная коллегия

A.E. Andreychenko, PhD (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6359-0763

L. Berlin, Professor (Illinois, United States)

ORCID: 0000-0002-0717-0307

M.G. Belyaev, Cand.Sci. (Phys-Math), Assistant

Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9906-6453

S. Bisdas, MBBS, MD, PhD (London, United Kingdom)

ORCID: 0000-0001-9930-5549

V.A. Gomboleviskiy, MD, Dr.Sci. (Med) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1816-1315

G. Frija, Professor (Paris, France)

ORCID: 0000-0003-0415-0586

G. Guglielmi, MD, Professor (Foggia, Italy)

ORCID: 0000-0002-4325-8330

A. Holodny, MD (New-York, United States)

ORCID: 0000-0002-1159-2705

H. Li, MD, Professor (Beijing, China)

N.S. Kul'berg, Cand.Sci. (Phys-Math) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7046-7157

L. Mannelli, MD (New-York, United States)

ORCID: 0000-0002-9102-4176

O.A. Mokienko, MD, Cand.Sci. (Med) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7826-5135

E. Neri, MD, Associate Professor (Pisa, Italy)

ORCID: 0000-0001-7950-4559

P. van Ooijen, PhD, Assoc. Professor (Groningen, Netherlands)

ORCID: 0000-0002-8995-1210

M. Oudkerk, Professor (Groningen, Netherlands)

ORCID: 0000-0003-2800-4110

P.R. Ros, MD, MPH, PhD, Professor (New-York, United States)

ORCID: 0000-0003-3974-0797

A. Rovira, Professor (Barcelona, Spain)

ORCID: 0000-0002-2132-6750

R.V. Reshetnikov, Cand.Sci. (Phys-Math) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-9661-0254

P.O. Romyantsev, MD, Dr.Sci. (Med) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7721-634X

Редакционный совет

A.A. Ansheles, MD, Dr.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2675-3276

G.P. Arutyunov, MD, Dr.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-6645-2515

A.S. Belevskiy, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6050-724X

E.Y. Vasilieva, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4111-0874

A.B. Gekht, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-1170-6127

O.S. Kobayakova, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-0098-1403

E.I. Kremneva, MD, Cand.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9396-6063

S.S. Petrikov, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3292-8789

D.N. Protsenko, MD, Cand.Sci. (Med)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5166-3280

I.E. Khatkov, MD, Dr.Sci. (Med), Professor

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-4088-8118

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/DD/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.А. Филатова, В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина

Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии для оценки изменений в лёгких, характерных для COVID-19:

использование адаптивной статистической итеративной реконструкции 94

Н.С. Кульберг, Р.В. Решетников, В.П. Новик, А.Б. Елизаров, М.А. Гусев,

В.А. Гомбелевский, А.В. Владимировский, С.П. Морозов

Вариабельность заключений при интерпретации КТ-снимков: один за всех и все за одного 105

ОБЗОРЫ

J.P. Vandenbroucke, E. von Elm, D.G. Altman, P.C. Gøtzsche, C.D. Mulrow, S.J. Pocock,

C. Poole, J.J. Schlesselman, M. Egger for the STROBE Initiative

Повышение качества отчётов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии (STROBE):

разъяснения и уточнения 119

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

Роль системы контроля качества лучевой диагностики онкологических заболеваний в радиомике 170

В.Г. Говорукина, С.С. Семенов, П.Б. Гележе, В.В. Диденко, С.П. Морозов, А.Е. Андрейченко

Роль маммографии в радиомике рака молочной железы 185

Е.Н. Гиря, В.Е. Сеницын, А.С. Токарев

Кавернозные мальформации головного мозга и современные взгляды на их лечение 200

S. Taylor-Phillips, C. Stinton

Проблема утомления в лучевой диагностике: многообещающая область для научных исследований 211

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

К.В. Прусакова, П.В. Гаврилов

Длительный анамнез бронхоцеле, вызванный типичным карциноидом 223

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Daria A. Filatova, Valentin E. Sinitsyn, Elena A. Mershina

Opportunities to reduce the radiation exposure during computed tomography to assess the changes in the lungs in patients with COVID-19: use of adaptive statistical iterative reconstruction 94

Nikolas S. Kulberg, Roman V. Reshetnikov, Vladimir P. Novik, Alexey B. Elizarov, Maxim A. Gusev, Victor A. Gomboleviskiy, Anton V. Vladzimirskyy, Sergey P. Morozov

Inter-observer variability between readers of CT images: all for one and one for all. 105

REVIEWS

Jan P. Vandenbroucke, Erik von Elm, Douglas G. Altman, Peter C. Gotzsche, Cynthia D. Mulrow, Stuart J. Pocock, Charles Poole, James J. Schlesselman, Matthias Egger for the STROBE Initiative

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Translation to Russian 119

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

The role of the quality control system for diagnostics of oncological diseases in radiomics. 170

Veronika G. Govorukhina, Serafim S. Semenov, Pavel B. Gelezhe, Vera V. Didenko, Sergey P. Morozov, Anna E. Andreychenko

The role of mammography in breast cancer radiomics 185

Elena N. Giry, Valentin E. Sinitsyn, Aleksei S. Tokarev

Cavernous malformations of the brain and modern views on their treatment 200

Sian Taylor-Phillips, Chris Stinton

Fatigue in radiology: a fertile area for future research 211

CASE REPORTS

Kseniya V. Prusakova, Pavel V. Gavrilov

Long-term broncocele anamnesis, triggered by typical carcinoid. 223

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62477>

Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии для оценки изменений в лёгких, характерных для COVID-19: использование адаптивной статистической итеративной реконструкции

Д.А. Филатова, В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Большинство пациентов с COVID-19 во время госпитализации проходит многократные визуализационные обследования, кумулятивный эффект которых может значительно увеличивать общую дозу полученного облучения. Эффективная доза облучения может быть снижена за счёт уменьшения тока и напряжения рентгеновской трубки, что, однако, снижает качество изображения. Возможным решением этой проблемы может стать внедрение технологии адаптивной статистической итерационной реконструкции «сырых данных» компьютерной томографии (КТ) — Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASIR). В последнее время в литературе появились сведения об эффективности низкодозной КТ (НДКТ) в диагностике COVID-19.

Цель — анализ качества и диагностической ценности НДКТ-изображений лёгких после применения итеративного алгоритма обработки; оценка возможности снижения лучевой нагрузки на пациента при диагностике COVID-19.

Материал и методы. В проспективном исследовании приняли участие пациенты, проходившие стационарное лечение в инфекционном отделении МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке; в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости. При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол НДКТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока в диапазоне 40–120 мА. Для оценки диагностической ценности НДКТ по сравнению со стандартной КТ было проведено анкетирование среди врачей отделения лучевой диагностики МНОЦ МГУ. Анкета включала в себя сравнительную характеристику двух методик при выявлении таких патологических процессов, как уплотнение лёгочной ткани по типу матового стекла, уплотнение по типу матового стекла с ретикулярными изменениями, участки консолидации лёгочной ткани, лимфаденопатия.

Результаты. В исследовании принял участие 151 пациент; средний возраст $58 \pm 14,2$ года; 53,6% мужчин. При НДКТ в сравнении со стандартной КТ лучевая нагрузка снижалась в среднем в 2,96 раза, компьютерно-томографический индекс дозы (CTDI) — в 2,6 раза, средняя поглощённая доза (DLP) — в 3,1 раза, сила тока на трубке — в 1,83 раза, напряжение на трубке — в 1,2 раза. Полученные анкетные данные свидетельствуют о том, что при проведении НДКТ эффективность выявления основных признаков вирусной пневмонии и оценки динамики состояния пациента существенно не меняется по сравнению с КТ, проведённой по стандартному протоколу.

Заключение. Результаты сравнения стандартной и НДКТ демонстрируют отсутствие значимых потерь диагностической информации и качества при снижении лучевой нагрузки. Таким образом, НДКТ грудной клетки может использоваться в рутинной практике для успешной диагностики COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; НДКТ; лёгкие; лучевая нагрузка; SARS-CoV-2.

Как цитировать

Филатова Д.А., Сеницын В.Е., Мершина Е.А. Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии для оценки изменений в лёгких, характерных для COVID-19: использование адаптивной статистической итеративной реконструкции // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 94–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62477>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62477>

Opportunities to reduce the radiation exposure during computed tomography to assess the changes in the lungs in patients with COVID-19: use of adaptive statistical iterative reconstruction

Daria A. Filatova, Valentin E. Sinitsin, Elena A. Merzhina

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Several COVID-19 patients are subjected to multiple imaging examinations during hospitalization, the cumulative effect of which can significantly increase the total dose of radiation received. The effective radiation dose can be reduced by lowering the current and voltage of the X-ray tube, but this reduces image quality. One possible solution is to use adaptive statistical iterative reconstruction technology on the «raw» CT data. Recently, data on the efficacy of low-dose CT (LDCT) in the diagnosis of COVID-19 have appeared in the literature.

AIM: To analyze the quality and diagnostic value of LDCT images of the lungs after applying an iterative processing algorithm and to assess the possibility of reducing the radiation load on the patient when diagnosing COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: Patients from the Infectious Diseases Department of the Moscow State University Hospital participated in the prospective study. CT examinations were performed at the time of patient admission and discharge and were repeated as needed during hospitalization. In the first study, a standard CT protocol with a tube voltage of 120 kV and automatic current modulation in the range of 200–400 mA was used; in repeated CT scans, the LDCT protocol was used with reduced tube voltage parameters (100 or 110 kV) and automatic current modulation in the range of 40–120 mA. To assess the diagnostic value of LDCT in comparison with standard CT, a survey was conducted among doctors from the Department of Radiation Diagnostics at Moscow State University Hospital. The questionnaire included a comparison of the two methods for identifying the following pathological processes: «ground-glass» opacities, compaction of the lung tissue with reticular changes, areas of lung tissue consolidation, and lymphadenopathy.

RESULTS: The study included 151 patients. The average age was 58 ± 14.2 years, with men accounting for 53.6% of the population. During LDCT the radiation load was reduced by 2.96 times on average, CTDI by 2.6 times, DLP by 3.1 times, the current on the tube by 1.83 times, and the voltage on the tube by 1.2 times. The results indicate that the effectiveness of detecting the main signs of viral pneumonia and assessing the dynamics of the patient's condition does not differ significantly from CT performed according to the standard protocol.

CONCLUSIONS: The results of a comparison of standard and low-dose CT show that there is no significant loss of diagnostic information and image quality as the radiation load is reduced. Thus, chest LDCT can be used to successfully diagnose COVID-19 in routine practice.

Keywords: COVID-19; X-ray computed tomography; lung; radiation protection; SARS-CoV-2.

To cite this article

Filatova DA, Sinitsin VE, Merzhina EA. Opportunities to reduce the radiation exposure during computed tomography to assess the changes in the lungs in patients with COVID-19: use of adaptive statistical iterative reconstruction. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):94–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62477>

Received: 02.03.2021

Accepted: 20.05.2021

Published: 28.06.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62477>

在计算机断层扫描期间减少辐射负荷以评估COVID-19肺特性变化的可能性：使用自适应统计迭代重建

Daria A. Filatova, Valentin E. Sinitsin, Elena A. Mershina

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

简评

论证大多数COVID-19患者在住院期间接受多次成像检查，其累积效应可以显著增加接受的辐射总剂量。有效辐射剂量可以通过降低x射线管的电流和电压来降低，然而，这会降低图像质量。这个问题的一个可能的解决方案是引入自适应统计迭代重建（Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASIR)）技术，用于计算机断层扫描（CT）的»原始数据»的自适应统计迭代重建。最近，有关低剂量CT（LDCT）有效性的信息已经出现在COVID-19诊断中的文献中。

目的是在应用迭代处理算法后分析肺部LDCT图像的质量和诊断价值，以评估在COVID-19诊断期间减少患者辐射负荷的可能性。

材料与方法。这项前瞻性研究涉及在罗蒙诺索夫莫斯科国立大学医学中心传染病部门接受住院治疗的患者。CT研究在入院和出院时进行；在住院期间，根据临床需要重复进行。在第一项研究中，使用120kV管电压和200–400mA范围内的自动电流调制的标准CT协议，通过重复CT扫描的时候，LDCT协议使用管电压（100或110kV）和40–120mA范围内的自动电流调。为了评估LDCT与标准CT相比的诊断价值，在莫斯科国立大学医学中心辐射诊断系的医生中进行了问卷调查。调查问卷包括两种方法的比较描述，用于检测这种病理过程，如通过磨砂玻璃类型压实肺组织，通过磨砂玻璃类型压实具有网状变化，肺组织固结区域，淋巴结病。

结果该研究涉及151名患者；平均年龄为 58 ± 14.2 岁；男性为53.6%。使用LDCT，与标准CT相比，辐射负荷平均下降2.96倍，计算机断层扫描剂量指数（CTDI）—2.6倍，平均吸收剂量（DLP）—3.1倍，管上的电流—1.83倍，管上的电压—1.2倍。获得的问卷数据表明，在LDCT期间，与根据标准协议进行的CT相比，检测病毒性肺炎的主要体征和评估患者病情动态的有效性没有显著变化。

结论比较标准的CT和LDCT的结果表明，在辐射负荷降低的情况下，诊断信息和质量没有显著损失。因此，胸部的LDCT扫描可以在常规实践中用于成功诊断COVID-19。

关键词：COVID-19; LDCT; 肺; 辐射负荷; SARS-CoV-2。

引用本文：

Filatova DA, Sinitsin VE, Mershina EA. 在计算机断层扫描期间减少辐射负荷以评估COVID-19肺特性变化的可能性：使用自适应统计迭代重建. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):94–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD62477>

收到: 02.03.2021

接受: 20.05.2021

发布日期: 28.06.2021

论证

COVID-19大流行期间,计算机断层扫描(CT)研究经常用于门诊和住院两种情况下的冠状病毒肺炎诊断,建议在入院当天对怀疑或经COVID-19验证的患者进行初步检查,然后在2-3天内重复,没有达到所需的治疗效果,5-7天内没有或改善症状动力学[1-5]。

许多 COVID-19 患者在住院期间接受了多项影像学检查,其累积效应可以显著增加接受的总辐射剂量。原则“as low as reasonably achievable”(ALARA)指出无论何时需要辐射,影响都应尽可能低。考虑到这一重要原则,最重要的是要记住,任何CT检查都必须伴随着检查理由和优化剂量[6]。虽然 CT 扫描对诊断 COVID-19 有很大帮助,但不能忽视增加全国大量患者辐射暴露的可能性。重要的是要平衡对快速诊断的有效成像的需求和尽量减少辐射暴露的努力。

CT检查的有效剂量可以通过降低X射线管的电流和电压来降低,但这会导致图像质量的扭曲,因为噪音和文物的数量增加。这一问题的一个可能解决方案是引入自适应统计迭代重建“原始数据”的技术。例如,使用ASIR(Adaptive Statistical Iterative Reconstruction)技术和一些类似的方法[7-9]。

近年来,低剂量CT(LDCT)诊断COVID-19的有效性与标准CT进行了比较。低剂量 CT 扫描被认为是辐射剂量为 0.2 mSv 或更低。一项回顾性研究中,具有迭代重建的 LDCT 在诊断 COVID-19 中表现出约 90% 的敏感性、特异性和预测值。如果患者出现症状超过 48 小时,这些参数的值会增加到 96%。CT扫描阳性的患者,患病可能性从43.2%(检测前)增加到91.1%或91.4%(检测后);在 CT 阴性的患者中,患病概率从 43.2%(检查前)下降到 9.6% 或 3.7%(检查后)。此外,LDCT 在合并细菌性肺炎或 COVID-19 以外的其他诊断患者中显示出额外的诊断优势[10]。这个有希望的方向上的研究正在积极继续。

目的是在应用迭代处理算法后分析肺部LDCT图像的质量和诊断价值,以评估在COVID-19诊断期间减少患者辐射负荷的可能性。

研究方法

研究设计

这项前瞻性研究涉及在罗蒙诺索夫莫斯科国立大学医学中心传染病部门接受住院治疗的患者。患者入院和出院时进行CT检查;在住院期间,根据临床需要重复它们,但至少每 5 天一次。所有患者的第一项研究是在标准 CT 模式下进行的,随后的研究是在 LDCT 模式下进行的。

该研究的主要终点是与标准 CT 相比,LDCT 期间没有明显的诊断信息丢失。

遵从准则

入选标准包括感染了经分子遗传学研究(聚合酶链反应法,PCR)验证的新型冠状病毒感染;正在接受住院治疗。

执行条件

该研究是在莫斯科国立大学医学研究中心感染病房进行的,有新型冠状病毒感染的住院患者参与。

研究持续时间

从2020年4月21日至5月11日进行研究。

医疗干预说明

肺部和胸部器官的 CT 是在西门子(Siemens,德国)制造的 32 排 Somatom Scope 计算机断层扫描仪上进行的。这些研究以1毫米的切片厚度进行。第一项研究中,使用120kV管电压和200-400mA范围内的自动电流调制的标准CT协议,通过重复CT扫描的时候,LDCT协议使用管电压(100或110kV)和40-120mA范围内的自动电流调;为了减少辐射暴露,使用了 ASIR 算法(Adaptive Statistical Iterative Reconstruction)。所有获得的 DICOM 格式的图像都存储在莫斯科国立大学莫斯科国立科学和教育中心的放射信息网络(PACS/RIS)中。用于CT处理和分析使用工作站 Syngo.via(Siemens,德国)。

为了评估LDCT与标准CT相比的诊断价值,在莫斯科国立大学医学中心辐射诊断系的医生中进行了问卷调查。调查问卷包括两种方法的比较描述,用于检测这种病理过程,如通过磨砂玻璃类型压实肺组织,通过磨砂玻璃类型压实具

有网状变化（加厚的小叶间隔板；“拼布被子”、“鹅卵石路面”的图片）肺组织固结区域，淋巴结病。医生以五分制评估这两种方法中的每一种，其中特定病理过程的最差可检测性对应于1分，最佳-5，然后计算每个项目的算术平均值。最后，有人建议用NDCT评估COVID-19诊断是否有效。每项研究均由两名医生评估，并在每种情况下独立做出决定。

本研究的主要结果

研究的主要结果：根据标准方案和LDCT进行CT的可比诊断价值。

伦理审查

2020年5月25日本文主题在LEK医学研究与教育中心（ISEC）罗蒙诺索夫莫斯科国立大学医学中心会议上获得批准（在ISEC的COVID-19诊断和治疗科学主题的框架内）。

统计分析

使用MS Office Excel软件进行统计分析。

结果

研究参与者

这项前瞻性研究涉及在罗蒙诺索夫莫斯科国立大学医学中心传染病部门接受住院治疗的151患者。患者的平均年龄为 58 ± 14.2 岁；70名女性（46.4%），81名男性（53.6%）。PCR结果证实了新型冠状病毒感染的诊断。

主要研究成果

第一项研究（标准CT）的特征：平均辐射暴露 3.76 ± 1.28 mSv；计算机断层扫描剂量指数

（CTDI） 6.69 ± 2.18 mGy；平均吸收剂量（Dose Length Product, DLP） 222.28 ± 76.33 mGy/厘米；管上平均电流为 2165.97 ± 682.83 mA/s；平均管电压 129.43 ± 3.21 mV。后续研究（LDCT）的特征：辐射暴露 1.27 ± 0.47 mSv；CTDI 1.57 ± 1.40 mGy；DLP 73.01 ± 19.94 mGy/cm；管电流 1182.55 ± 366.55 mA/s；管电压 111.79 ± 5.73 mV。如果患者接受了多次LDCT研究，则在计算统计指标时考虑它们之间的算术平均值。

比较标准和低剂量CT得到以下结果：LDCT期间，辐射暴露平均减少2.96倍，CTDI-2.6倍，DLP-3.1倍，管电流-1.83倍，管上电压1.2倍。这些值汇总在表1。

莫斯科国立大学医学研究中心放射诊断系医生对LDCT与标准CT相比的诊断准确性评估的问卷调查结果在表2所示。

从表2可以看出与标准CT相比，LDCT检测病毒性肺炎主要体征和评估患者病情动态的效率没有显著变化。根据调查结果，有7名医生（100%的被调查者）认为LDCT对COVID-19的诊断普遍有效。

下面是临床病例的示例（图1-6）说明了上述两种研究方法的诊断价值的相似性。左侧（a）列显示患者入院时执行的标准CT扫描图像，右侧（b）列显示动态NDCT。图像的顶行显示肺窗模式，底行显示纵隔窗模式。为了比较，给出了每种情况下的辐射暴露值。标准CT和LDCT之间的时间间隔为2-7天。因此，参与研究的所有患者均达到了主要终点。

不良事件

研究期间，没有记录到根据标准方案和LDCT进行CT导致的不良事件。

表 1标准和低剂量计算机断层扫描的比较特征

指标	标准 CT	低剂量CT	差异, 倍
平均辐射暴露, mSv	$3, 76 \pm 1, 28$	$1, 27 \pm 0, 47$	2, 96
CTDI, mGy	$6, 69 \pm 2, 18$	$1, 57 \pm 1, 40$	2, 6
DLP, 毫戈瑞/厘米	$222, 28 \pm 76, 33$	$73, 01 \pm 19, 94$	3, 1
管上平均电流, mA/s	$2165, 97 \pm 682, 83$	$1182, 55 \pm 366, 55$	1, 83
管电压, mV	$129, 43 \pm 3, 21$	$111, 79 \pm 5, 73$	1, 2

注意：CT - 计算机断层扫描；CTDI（Computed Tomography Dose Index）—平均计算机断层扫描剂量指数；DLP（Dose Length Product）—平均吸收剂量。

表 2莫斯科国立大学医学研究中心放射诊断系医生调查结果

鉴定	标准 CT	LDCT
通过磨砂玻璃的类型识别肺组织的密封	5	5
通过具有网状变化的毛玻璃类型（增厚的小叶间隔）识别压实区域 - “拼凑而成”的图片，“鹅卵石路面	5	4, 43
肺组织实变区域的识别	5	5
淋巴结病的鉴别	5	4

注意：每个项目给出的点数的平均值表示：最小点为1，最大点为5。CT - 计算机断层扫描； LDCT - 低剂量计算机断层扫描。

讨论

主要研究成果总结

研究结果证实了COVID-19患者胸部LCCT中没有明显的诊断信息丢失。胸部LDCT可常规用于诊断本病。

主要研究成果的讨论

冠状病毒感染缺乏致病菌治疗的情况下，早期诊断并立即隔离感染者尤为重要。根据临床指南，冠状病毒感染的诊断建立在临床检查、流行病学分析数据和实验室结果的基础上[11]。病原学实验室诊断的任务是利用核酸扩增方法（逆转录PCR、RT-PCR）寻找SARS-CoV-2rna。鼻咽涂片中的病原体检测最早可在感染临床表现出现

前一周进行[12]。然而，有证据表明RT-PCR可以给出假阴性结果。Ch. Long 和合著者 [13]报道称在确诊为冠状病毒感染的 36 名患者中，35 名患者在 CT 上显示出特征性肺炎的迹象，而仅有 30 名患者首次获得了 RT-PCR 阳性结果。其余 6 例进行了重新检测：其中 3 例在第二次检测中（2 天后）呈阳性，在第三次检测中（6 天后）又有 3 例呈阳性。因此，CT 的敏感性为 97.2%，第一项研究中的 RT-PCR 为 84.6% [13]。Y. Fang 和合著者 [14] 获得了相似的结果：CT的敏感性为98%，RT-PCR为71%（在第一项研究中，51名CT上有肺炎症状并有合适流行病学史的患者中，36名获得阳性结果，第二项研究在另外 12 名患者中证实了诊断，在第三位 - 在 2 处，在第四位 - 在 1 处）。 RT-PCR诊断冠

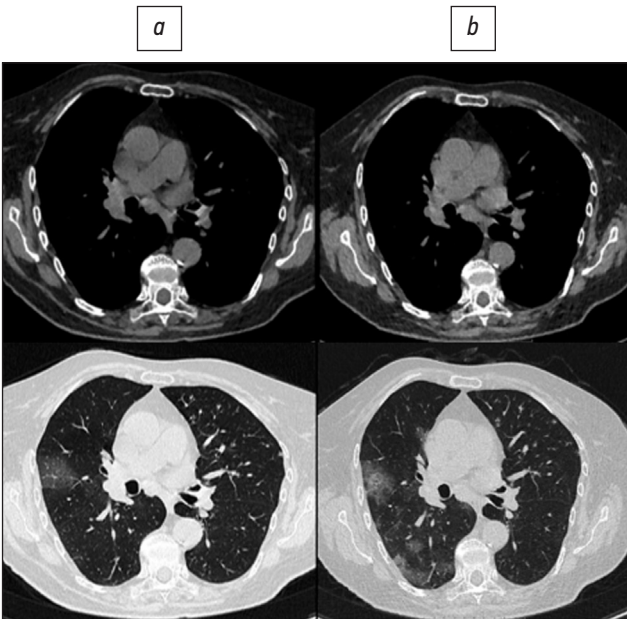


图 1患者，78岁：入院时进行标准计算机断层扫描，辐射负荷为 2.5 mSv (a)，低剂量计算机断层扫描 - 1.0 mSv (b)。

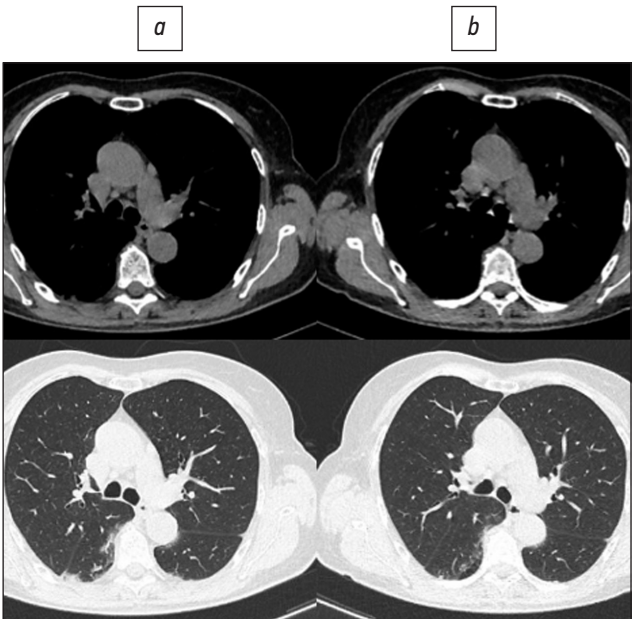


图 2患者，72岁：入院时进行标准计算机断层扫描，辐射负荷为 2.1 mSv (a)，低剂量计算机断层扫描 - 0.87 mSv (b)。

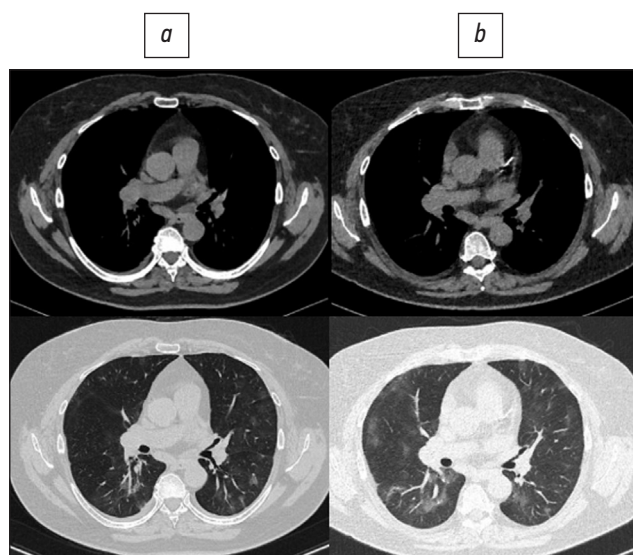


图 3患者, 60岁: 入院时进行标准计算机断层扫描, 辐射负荷为 3.3 mSv (a), 低剂量计算机断层扫描 - 1.1mSv (b)。

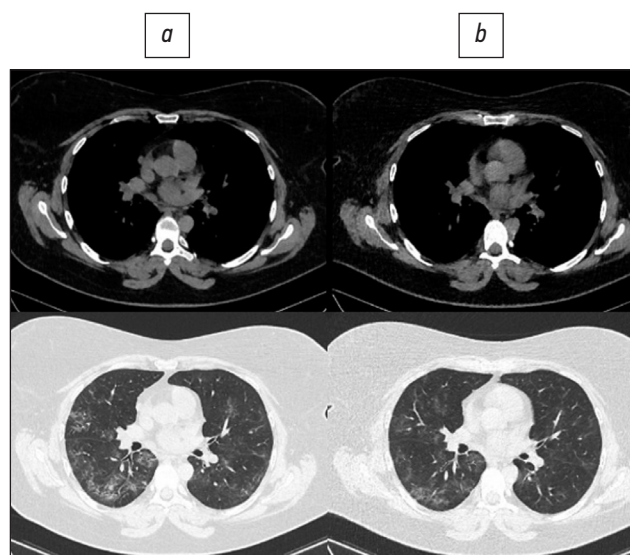


图 4患者, 46岁: 入院时进行标准计算机断层扫描, 辐射负荷为 5.6 mSv (a), 低剂量计算机断层扫描 - 1.7 mSv (b)。

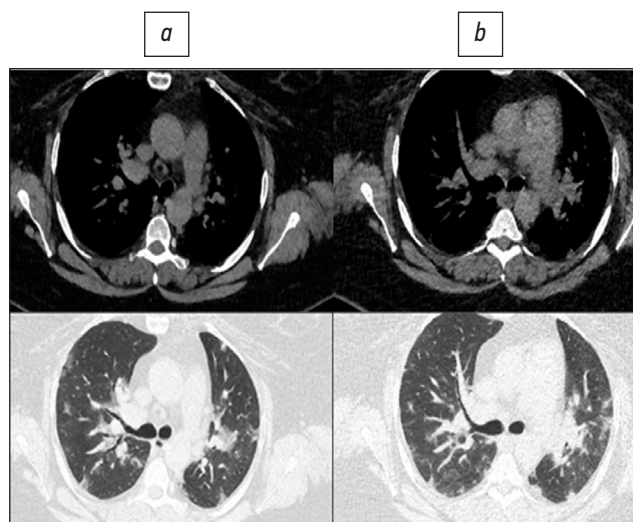


图 5患者, 40岁: 入院时进行标准计算机断层扫描, 辐射负荷为 6.8 mSv (a), 低剂量计算机断层扫描 - 2.0 mSv (b)。

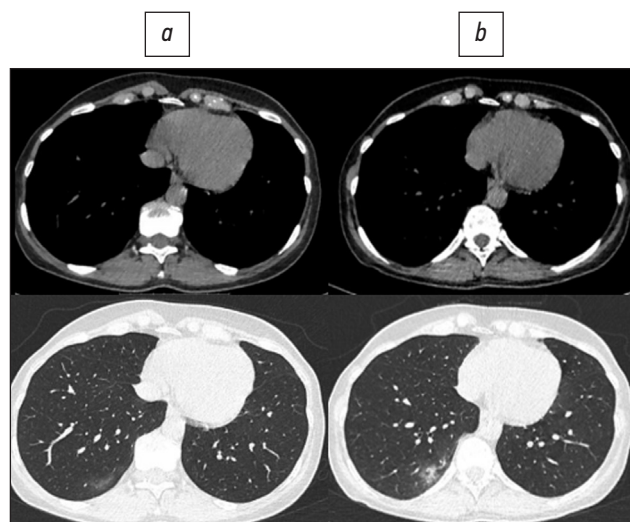


图 6患者, 56 岁: 入院时进行标准计算机断层扫描, 辐射负荷为 1.6 mSv (a), 低剂量计算机断层扫描 - 0.87 mSv (b)。

状病毒感染的敏感性低于CT的原因中, 可以推测如下: 核酸扩增技术不完善; 来自不同制造商的测试灵敏度阈值的可变性; 低病毒载量; 错误的获取材料进行分析的技术。此外, 病毒颗粒的数量取决于分析材料的来源: 有证据表明, 在敏感性方面, 最好先检查痰液, 然后进行鼻咽拭子检查 [15]。因此, 即使RT-PCR结果为阴性, 如果患者有特征性症状和流行病学史, 建议CT检查肺部变化。如果CT显示有肺炎征象需要采取紧急隔离措施, 之后再行实验室分析。CT 检查数量增加的背景下, 出现了辐射暴露和相关风险显著增加的问题: 例如, 有证据表明, 美国大约 2% 的癌症与作为一种治疗方法接受

的辐射剂量有关 CT [16] 的结果。尽管没有关于这个主题的大型流行病学研究, 但有大量关于 1945 年日本原子弹爆炸幸存者的辐射诱发癌症的数据。接受 5 至 150 mSv 辐射剂量的人群中, 发生癌症的总体风险显著增加, 该亚组的平均剂量为 40 mSv [17], 平均有效辐射剂量标准胸部 CT 为 5 mSv [18]。至于辐射暴露量在 0.4 mSv 左右的胸部 LDCT, 目前在筛查和诊断冠状病毒感染的背景下没有足够的证据证明其有效性 [3]。

患者在 CT 扫描期间接受的辐射剂量取决于管上的安培数、电压、扫描时间、切片厚度、扫描体积和步长。尽管使用现代型号的螺旋断层扫描

仪减少了扫描时间,但由于电流强度和扫描量的增加,辐射暴露有时甚至会增加。这些条件下,采用辐射剂量降低技术是合理的。众所周知,剂量与管中的电流成正比;最近几项研究表明,在 10–140 mAs 下进行胸部 LBCT 不会显著降低图像质量,并且在其上仍然发现结节结构 [19–21]。X. Zhu和合著者 [22] 表明在恒定电压和扫描时间下,管上电流与吸收剂量之间存在线性相关性,还评估了通过降低管上电流来优化辐射剂量的可行性。通过比较不同CTDI值下的图像,确定了该参数的阈值,它可以在不损失信息量 (25毫安时) 的情况下获得图像,并且随着剪切厚度的增加,图像质量的损失更为缓慢。统计分析未显示在 115 处获得的图像之间存在显著差异; 40 和 25 毫安。因此,25毫安时及以上是可接受的曝光参数,以确保胸部CT图像质量令人满意;25毫安时的CTDI比115毫安时的CTDI低 70%。尽管该参数准确,临床医生还是应该考虑到,当使用不同的CT系统时,其值可能会有所不同;此外,还需要根据患者的生物学特征进行调整 (例如,对于肥胖患者和由于肩胛骨引起的假影而对肺上部进行研究时,应增加照射剂量)。本研究得到的CTDI参数阈值与T. Kubo和合著者的研究结果一致 [23], 其中比较标准和低剂量 CT 以确定肺部病变的主要特征,从而确认或排除恶性性质。20–50 mAs 的参数足以确定地层的性质,无需额外的标准 CT。确定结构、边缘特征、钙化、分叶以及胸膜反应等地层参数时,标准和低剂量 CT 显示出相同的有效性。

多年来使用 LDCT 筛查肿瘤疾病 (例如肺癌) 是否安全的问题一直存在争议 [24]。C. Rampinelli和合著者 [25] 分析了使用 LDCT 定期筛查 10 年的健康人发生放射性肺癌和白血病的可能风险。结果表明男性的总累积辐射剂量约为 9 mSv,女性约为 13 mSv,相当于一次标准 CT 扫描。此外考虑到美国10年背景源的平均剂量约为30 mSv,可以得出结论,LDCT筛查仅占同期自然背景辐射暴露量的1/3。研究结果显示,经过

10年的LDCT筛查,对50岁以上、吸烟经验超过20包年的5203名无症状患者进行筛查,大约 1.5 例肺癌和 2.4 例其他癌症是由暴露于辐射引起的。与发现的肺癌病例相比,可以估计,每种辐射诱发的癌症约有100例通过筛查发现。此外,一项对 55–74 岁吸烟者进行 LDCT 筛查的研究结果表明,肺癌死亡率降低了 20% [26]。所有这些数据表明,尽管可能存在与辐射暴露相关的风险,但 LDCT 方法对于多次重复通常是安全有效的,作为筛查或监测医院患者病情动态的一部分。毫无疑问,使用 LDCT 来减少辐射暴露并确保患者研究的更大安全性的重要性。

结论

根据标准方案对 LDCT 和 CT 的疗效和诊断价值进行比较分析表明,LDCT 不仅是一个成熟的替代方案,而且还是一个更可取的选择,因为它的实施可以显著减少患者的辐射暴露。随着 COVID-19的住院治疗经历了几次成像研究,辐射安全问题变得尖锐起来。根据执业医生的说法,NDC提供的信息量与标准CT方法的质量和准确性不相上下,因此,在动力学研究中,最好选择NDCT,这是一种减少辐射负荷的方法。

附加信息

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

资金来源。作者声称这项研究没有资金支持。

作者贡献。D.A.Filatova – 搜索有关文章主题的出版物,撰写手稿文本; V.E. Sinitsyn – 研究的概念,信息的专家评估,手稿文本的编辑,最终版本的批准; E.A. Merzhina – 数据集的形成,信息的专家评估,手稿文本的编辑,最终版本的批准。所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准 (所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 8 (03.09.2020). Москва, 2020. Режим доступа: <https://base.garant.ru/74596434/>. Дата обращения: 14.03.2021.
2. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8, № 1. С. 3–8. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8
3. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация,

методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ – Версия 2 от 17.04.2020. Москва; 2020. 78 с.

4. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N., et al. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection // *ACS Nano*. 2020. Vol. 14, N 4. P. 3822–3835. doi: 10.1021/acsnano.0c02624
5. Zhao W., Zhong Z., Xie X., et al. Relation between chest ct findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study // *AJR Am J Roentgenol*. 2020. Vol. 214, N 5. P. 1072–1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976
6. Beregi J.P., Greffier J. Low and ultra-low dose radiation in CT: Opportunities and limitations // *Diagn Interv Imaging*. 2019. Vol. 100, N 2. P. 63–64. doi: 10.1016/j.diii.2019.01.007
7. Cheng L., Fang T., Tyan J. Fast Iterative adaptive reconstruction in low-dose CT imaging // 2006 International Conference on Image Processing. Atlanta: GA: IEEE; 2006. P. 889–892. Режим доступа: <https://ieeexplore.ieee.org/document/4106673/>. Дата обращения: 14.03.2021.
8. Hara A.K., Paden R.G., Silva A.C., et al. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: feasibility study // *AJR Am J Roentgenol*. 2009. Vol. 193, N 3. P. 764–771. doi: 10.2214/AJR.09.2397
9. Prakash P., Kalra M., Kambadakone A., et al. Reducing abdominal CT radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction technique // *Invest Radiol*. 2010. Vol. 45, N 4. P. 202–210. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181d2fcec
10. Chen L.G., Wu P.A., Sheu M.H., et al. Automatic current selection with iterative reconstruction reduces effective dose to less than 1 mSv in low-dose chest computed tomography in persons with normal BMI // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N 28. P. e16350. doi: 10.1097/MD.00000000000016350
11. Dangis A., Gieraerts C., De Brueker Y., et al. Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of COVID-19 // *Radiology Cardiothoracic Imaging*. 2020. Vol. 2, N 2. P. e200196. doi: 10.1148/ryct.2020200196
12. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 22. P. 2249–2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259
13. Long C., Xu H., Shen Q., et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? // *Eur J Radiology*. 2020. Vol. 126. P. 108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961
14. Fang Y., Zhang H., Xie J., et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR // *Radiology*. 2020. Vol. 296, N 2. P. E115–E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432

15. Yang Y., Yang M., Shen C., et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections // *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493
16. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography — an increasing source of radiation exposure // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357, N 22. P. 2277–2284. doi: 10.1056/NEJMr072149
17. Pierce D.A., Preston D.L. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors // *Radiat Res*. 2000. Vol. 154, N 2. P. 178–186. doi: 10.1667/0033-7587(2000)154[0178:rrcra]2.0.co;2
18. Маткевич Е.И., Сеницын В.Е., Мершина Е.А. Сравнительный анализ доз облучения пациентов при компьютерной томографии в федеральном лечебном учреждении // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97, № 1. С. 33–39. doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-1-33-40
19. Naidich D.P., Marshall C., Gribbin C., et al. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations // *Radiology*. 1990. Vol. 175, N 3. P. 729–731. doi: 10.1148/radiology.175.3.2343122
20. Prasad S.R., Wittram C., Sherard J.A., et al. Standard-dose and 50%-reduced-dose chest CT: comparing the effect on image quality // *AJR Am J Roentgenol*. 2002. Vol. 179, N 2. P. 461–465. doi: 10.2214/ajr.179.2.1790461
21. Zwirowich C.V., Mayo J.R., Müller N.L. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma // *Radiology*. 1991. Vol. 180, N 2. P. 413–417. doi: 10.1148/radiology.180.2.2068303
22. Zhu X., Yu J., Huang Z. Low-dose chest CT: optimizing radiation protection for patients // *AJR Am J Roentgenol*. 2004. Vol. 183, N 3. P. 809–816. doi: 10.2214/ajr.183.3.1830809
23. Kubo T., Ohno Y., Takenaka D., et al. Standard-dose vs. low-dose CT protocols in the evaluation of localized lung lesions: Capability for lesion characterization – iLEAD study // *Eur J Radiol Open*. 2016. Vol. 3. P. 67–73. doi: 10.1016/j.ejro.2016.03.002
24. Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 1. С. 61–70. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70
25. Rampinelli C., De Marco P., Origgi D., et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis // *BMJ*. 2017. Vol. 356. P. j347. doi: 10.1136/bmj.j347
26. Chiles C. Lung cancer screening with low dose CT // *Radiol Clin North Am*. 2014. Vol. 52, N 1. P. 27–46. doi: 10.1016/j.rcl.2013.08.006

REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection. Version 8 (03.09.2020). Moscow; 2020. (In Russ). Available from: <https://base.garant.ru/74596434/>
2. Romanov B.K. Coronavirus infection COVID-19. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):3–8. (In Russ.)
3. Morozov S.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V., et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint No. CDT-Version 2 of 17.04.2020. Moscow; 2020. 78 p. (In Russ.)
4. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N., et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822–3835. doi: 10.1021/acsnano.0c02624
5. Zhao W., Zhong Z., Xie X., et al. Relation between chest ct findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072–1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976
6. Beregi J.P., Greffier J. Low and ultra-low dose radiation in CT: Opportunities and limitations. *Diagn Interv Imaging*. 2019;100(2):63–64. doi: 10.1016/j.diii.2019.01.007
7. Cheng L., Chen Y., Fang T., et al. Fast iterative adaptive reconstruction in low-dose CT imaging. In: 2006 International Conference on Image Processing. Atlanta, GA: IEEE; 2006. P. 889–892. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/4106673/>
8. Hara A.K., Paden R.G., Silva A.C., et al. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: feasi-

- bility study. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(3):764–771. doi: 10.2214/AJR.09.2397
9. Prakash P, Kalra M, Kambadakone A, et al. Reducing abdominal CT radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Invest Radiol.* 2010;45(4):202–210. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181dzfeec
10. Chen LG, Wu PA, Sheu MH, et al. Automatic current selection with iterative reconstruction reduces effective dose to less than 1 mSv in low-dose chest computed tomography in persons with normal BMI. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16350. doi: 10.1097/MD.00000000000016350
11. Dangis A, Gieraerts C, De Brueker Y, et al. Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of COVID-19. *Radiology Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(2):e200196. doi: 10.1148/ryct.2020200196
12. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249–2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259
13. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol.* 2020;126:108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961
14. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115–E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432
15. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493
16. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277–2284. doi: 10.1056/NEJMr072149
17. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2000;154(2):178–186. doi: 10.1667/0033-7587(2000)154[0178:rrcral]2.0.co;2
18. Matkevich E, Sinitsyn V, Mershina E. Comparative analysis of radiation doses of patients with computed tomography in a Federal medical institution. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016;97(1):33–39. (In Russ). doi: 10.20862/0042-4676-2016-97-1-33-40
19. Naidich DP, Marshall CH, Gribbin C, et al. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. *Radiology.* 1990;175(3):729–731. doi: 10.1148/radiology.175.3.2343122
20. Prasad SR, Wittram C, Shepard JA, et al. Standard-dose and 50%-reduced-dose chest CT: comparing the effect on image quality. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(2):461–465. doi: 10.2214/ajr.179.2.1790461
21. Zwirewich CV, Mayo JR, Müller NL. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma. *Radiology.* 1991;180(2):413–417. doi: 10.1148/radiology.180.2.2068303
22. Zhu X, Yu J, Huang Z. Low-dose chest CT: optimizing radiation protection for patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(3):809–816. doi: 10.2214/ajr.183.3.1830809
23. Kubo T, Ohno Y, Takenaka D, et al. Standard-dose vs. low-dose CT protocols in the evaluation of localized lung lesions: Capability for lesion characterization – iLEAD study. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:67–73. doi: 10.1016/j.ejro.2016.03.002
24. Gombolevsky VA, Chernina VY, Blokhin IA. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(1):61–70. (In Russ). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-7025
25. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ.* 2017;356:j347. doi: 10.1136/bmj.j347
26. Chiles C. Lung cancer screening with low dose CT. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(1):27–46. doi: 10.1016/j.rcl.2013.08.006

ОБ АВТОРАХ

* Филатова Дарья Андреевна;

адрес: Россия, 143430, Московская обл., п.г.т. Нахабино, ул. Школьная, д. 1а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-1994>; eLibrary SPIN: 2665-5973; e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>; eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Мершина Елена Александровна, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>; eLibrary SPIN: 6897-9641; e-mail: elena_mershina@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Daria A. Filatova;

address: 1a Shkolnaya street, 143430 Nakhbino, Moscow region, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-1994>; eLibrary SPIN: 2665-5973; e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>; eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Elena A. Mershina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>; eLibrary SPIN: 6897-9641; e-mail: elena_mershina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60622>

Вариабельность заключений при интерпретации КТ-снимков: один за всех и все за одного

Н.С. Кульберг^{1, 2}, Р.В. Решетников^{1, 3}, В.П. Новик¹, А.Б. Елизаров¹, М.А. Гусев^{1, 4},
В.А. Гомболевский¹, А.В. Владзимирский¹, С.П. Морозов¹

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Московский политехнический университет, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Разметка наборов медицинских изображений во многом полагается на субъективную интерпретацию наблюдаемых подозрительных структур. На настоящий момент не существует рекомендованного протокола по определению эталонных данных (ground truth), основанных на врачебных описаниях.

Цель — анализ правильности и согласованности оценок рентгенологов, принимавших участие в подготовке общедоступного набора данных CT LungCa-500; определение взаимосвязи этих показателей с количеством специалистов, проводящих независимую интерпретацию изображений, полученных при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании.

Материал и методы. Набор данных, в разметке которого принимали участие 34 рентгенолога, включает 536 КТ-исследований пациентов из группы риска развития рака лёгкого. Каждое КТ-исследование было независимо интерпретировано шестью специалистами, после чего обнаруженные ими подозрительные структуры проходили арбитраж другим экспертом. Для каждого эксперта подсчитывали количество истинно положительных, ложноположительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных находок, на основании которых проводили оценку диагностической точности рентгенологов. Для анализа согласованности между заключениями рентгенологов использовали метрику процентного показателя.

Результаты. Увеличение количества специалистов, проводящих независимую интерпретацию КТ-исследований, ведёт к росту правильности их оценок при снижении согласованности. Среди факторов, влияющих на согласованность заключений между парами исследователей, выделяется расхождение мнений по поводу наличия лёгочного очага в конкретном участке КТ-снимка.

Заключение. Увеличение числа независимых первичных интерпретаций способно повысить их комбинированную правильность при условии проведения арбитража, причём квалификация рентгенологов не имеет определяющего значения для качества анализа. Проведение первичной разметки силами четырёх рентгенологов является оптимальным с точки зрения сочетания правильности интерпретации и её стоимости.

Ключевые слова: компьютерная томография; набор данных; эталонные данные; согласованность между заключениями.

Как цитировать

Кульберг Н.С., Решетников Р.В., Новик В.П., Елизаров А.Б., Гусев М.А., Гомболевский В.А., Владзимирский А.В., Морозов С.П. Вариабельность заключений при интерпретации КТ-снимков: один за всех и все за одного // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 105–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60622>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60622>

Inter-observer variability between readers of CT images: all for one and one for all

Nikolas S. Kulberg^{1, 2}, Roman V. Reshetnikov^{1, 3}, Vladimir P. Novik¹, Alexey B. Elizarov¹, Maxim A. Gusev^{1, 4}, Victor A. Gombolevskiy¹, Anton V. Vladzimirskyy¹, Sergey P. Morozov¹

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Institute of Molecular Medicine, The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Polytechnic University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The markup of medical image datasets is based on the subjective interpretation of the observed entities by radiologists. There is currently no widely accepted protocol for determining ground truth based on radiologists' reports.

AIM: To assess the accuracy of radiologist interpretations and their agreement for the publicly available dataset "CTLungCa-500", as well as the relationship between these parameters and the number of independent readers of CT scans.

MATERIALS AND METHODS: Thirty-four radiologists took part in the dataset markup. The dataset included 536 patients who were at high risk of developing lung cancer. For each scan, six radiologists worked independently to create a report. After that, an arbitrator reviewed the lesions discovered by them. The number of true-positive, false-positive, true-negative, and false-negative findings was calculated for each reader to assess diagnostic accuracy. Further, the inter-observer variability was analyzed using the percentage agreement metric.

RESULTS: An increase in the number of independent readers providing CT scan interpretations leads to accuracy increase associated with a decrease in agreement. The majority of disagreements were associated with the presence of a lung nodule in a specific site of the CT scan.

CONCLUSION: If arbitration is provided, an increase in the number of independent initial readers can improve their combined accuracy. The experience and diagnostic accuracy of individual readers have no bearing on the quality of a crowd-tagging annotation. At four independent readings per CT scan, the optimal balance of markup accuracy and cost was achieved.

Keywords: X-ray computed tomography; datasets as topic; ground truth; observer variation.

To cite this article

Kulberg NS, Reshetnikov RV, Novik VP, Elizarov AB, Gusev MA, Gombolevskiy VA, Vladzimirskyy AV, Morozov SP. Inter-observer variability between readers of CT images: all for one and one for all. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):105–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60622>

Received: 11.02.2021

Accepted: 07.07.2021

Published: 13.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60622>

CT图像解释中结论的可变性： 一个为所有和所有为一

Nikolas S. Kulberg^{1,2}, Roman V. Reshetnikov^{1,3}, Vladimir P. Novik¹, Alexey B. Elizarov¹, Maxim A. Gusev^{1,4}, Victor A. Gomboleviskiy¹, Anton V. Vladzemyrskyy¹, Sergey P. Morozov¹

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Institute of Molecular Medicine, The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Polytechnic University, Moscow, Russian Federation

结构简评

理由： 医学图像集的标记在很大程度上依赖于观察到的可疑结构的主观解释。目前，没有推荐的协议用于根据医学描述确定参考数据（ground truth）。

目标： 评估参与编制公开数据集»CTLungCa-500«的放射科医生评估的正确性和一致性，以及确定这些指标与对CT研究进行独立解释的专家数量的关系。

方法： 该数据集包括有患肺癌风险的患者的536项CT研究，其中34名放射科医生参加了该研究。每项CT研究都由六位专家独立解释，之后他们发现的可疑结构由另一位专家进行仲裁。对于每位专家计算真阳性，假阳性，真阴性和假阴性结果的数量，在此基础上评估放射科医生的诊断准确性。为了分析放射科医生的结论之间的一致性，使用了百分比度量。

结果： 对CT研究进行独立解释的专家数量的增加在一致性降低的情况下导致其评估的正确性增加。在影响成对研究人员之间结论一致性的因素中，关于CT图像的特定部分中存在肺焦点的观点不一致。

结论： 独立的初级解释数量的增加使它们的组合正确性会升高，但需要仲裁，放射科医生的资格对分析的质量没有决定性的价值。从结合解释的正确性及其成本的角度来看，由四名放射科医生进行主要标记是最佳的。

关键词： 计算机断层扫描，数据集，参考数据，结论之间的一致性。

引用本文：

Kulberg NS, Reshetnikov RV, Novik VP, Elizarov AB, Gusev MA, Gomboleviskiy VA, Vladzemyrskyy AV, Morozov SP. CT图像解释中结论的可变性：一个为所有和所有为一. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):105–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60622>

收到: 11.02.2021

接受: 07.07.2021

发布日期: 13.07.2021

论证

2017年S.P. Morozov 和合著者 准备了一个公开可用的数据集“肺部计算机断层扫描的标记结果”，后来称为“CTLung500-Ca”[1, 2]。该套件包含 536 张通过计算机断层扫描 (CT) 检查方法获得的有患肺癌风险的患者胸部的 X 射线图像。每项研究由六名放射技师独立解释，随后由另一位专家对研究结果进行审查。标记使用了一种对发现进行弱注释的方法，即在CT图像上显示有限数量的病灶，通过指定最大直径封闭球体的坐标进行定位，然后进行聚类[2, 3]。S.P. Morozov 和合著者开发了这样的标记和注释协议，因为放射线技师的解释往往是主观的，并且不能避免错误。假阳性和假阴性发现的价值同样高的条件下，初级解释仲裁可以提高结论的正确性[4]。请注意，这种仲裁仅在放射线技师犯各种错误时才有效。根据P.G. Herman和S.J. Hessel两名或两名以上的放射科医生做同样的假阳性发现的可能性很小。然而，有相当一部分的错误通常是由两个或两个以上的专家犯的[5]。因此，独立解释 CT 扫描的放射科医生的数量会显着影响标记和注释的准确性。

目的：该研究的主要目标是调查 CTLungCa-500 CT 扫描数据库中实际独立解释与所犯错误类型之间的关系，并找到可提升最佳标记精度的 CT 扫描解释协议。这项研究的第二个目的是研究参与数据集开发的放射科医生的结论是否一致。

研究方法

研究设计

这项工作中，我们分析了一项回顾性多中心观察性研究的数据，该研究致力于研究计算机视觉技术在莫斯科医疗保健系统中的使用前景。

遵从准则

纳入标准：莫斯科综合诊所的患者，年龄在 50 至 75 岁之间，在医生的推荐下接受了诊断性 CT 扫描，怀疑患有肺癌。

执行条件

根据纳入标准，从统一放射信息服务处下载了 3897张CT检查。从这个数字中随机选择了 550

个 CT 检查来创建一个数据集“肺部计算机断层扫描的标记结果”。14 次 CT 扫描被排除在样本之外，因为它们不符合纳入标准或医疗干预方案。

研究持续时间

该数据集包括2015年1月1日至2017年12月31日进行的CT检查结果。

医疗干预说明

成人患者的推荐扫描参数(身高 170 厘米, 体重 70 公斤): 在 120 kV 电压、FOV 350 毫米、切片厚度 ≤ 1.5 毫米、相邻切片之间的距离 $\leq$ 切片厚度下自动调节管上的电流。扫描时患者仰卧, 扫描方向为横膈膜至肺尖, 吸气屏气。重建内核是特定于特定扫描仪制造商的: 对于东芝机器 - FC50、FC51、FC52、FC53、FC07 用于肺, FC07、FC08、FC09、FC17、FC18 用于软组织; 适用于西门子设备 - B70、B75 和 B80; 对于飞利浦设备 - Y-Sharp 和 LONG 用于肺部, SOFT 用于软组织; 用于 GE (通用电气) 设备 - 用于肺的 LUN 和用于软组织的 SOFT。

本研究的主要结果

两组志愿放射线技师参与了对研究的标记和注释。第一组的代表(初级专家)由 15 名具有 2 至 10 年以上经验的专家组成, 对 CT 扫描进行了初级解释。根据开发的方法, 医生在 CT 图像上搜索大小为 4 到 30 毫米的肺病灶, 保留关于肺病灶定位(图像中二维发现中心位置和切片的数量); 发现的直径; 肺病灶类型(实性、半实性或磨砂玻璃型病灶)。建议医生不要在肺部标记钙化和周围病变, 在单次 CT 扫描中不要标记超过五个最大的肺部病变。为了减少遗漏潜在肺部病变的可能性, 每项研究均由六名放射技师独立审查。然后第二组的一名参与者(仲裁员), 由三名10年以上经验的X射线专家组成, 检查了第一组X射线专家的标记, 评估每个标记的有效性。仲裁员还对发现的病灶进行了恶性评估, 将其归类为“恶性”或“良性”根据弗莱什纳协会的建议[6]。

伦理审查

这项研究的数据被用来进行分析, 俄罗斯放射科医生和放射科医生协会莫斯科地区分会独

立伦理委员会批准了该协议(2020年2月20日第2-1-II-2020号议定书)。患者在研究过程中执行的所有程序都符合地区和国家研究委员会的标准,以及世界医学会的赫尔辛基宣言和台北宣言。

统计分析

为了确定个别专家的特异性和敏感性,对每位执行初始解释的放射科医师计算真阳性、假阳性、真阴性和假阴性结果的数量。真正阳性(PI)被认为是放射科医生和仲裁员对特定区域肺病灶的存在和类型(实性、半实性或磨砂玻璃型压实)的意见一致的情况。假阳性(False-positive)案例是仲裁者认为主要专家对给定区域中肺部病灶的存在或类型的评估是错误的。真阴性(IR)情况被认可,其中放射科医生没有注意到肿块,根据仲裁者的意见,其他五位主要专家中的一位或多位误认为是局灶性病变。最后,在仲裁者看来,假阴性(FN)病例是放射科医生没有识别出其他五名参与者中的一个或多个正确识别的肺病灶。分析数据时,我们从仲裁员的判断总是正确的假设出发。敏感性(sensitivity, Se)按公式计算

$$Se = \frac{TP}{(TP + FN)} \quad (1)$$

特性(specificity, Sp)计算为

$$Sp = \frac{IO}{IO + \Pi\Pi} \quad (2)$$

为每位参与者确定约登指数(J):

$$J = Se + Sp - 1 \quad (3)$$

为了计算各种初级专家样本的正确性指标(accuracy, Acc),一些案例被认为是真正阳性的结果,根据仲裁员的意见,至少有一名专家从样本中正确识别了CT图像特定区域的肺灶。真阴性结果包括样本中至少一名专家没有注意到压实,根据仲裁者的意见,他被研究中的任何其他参与者误认为是肺病灶。正确性计算为

$$Acc = \frac{(TP + TN)}{(P + O)} \times 100, \quad (4)$$

其中 P - 正确发现的数量, O - 错误发现的数量。

有许多度量来评估一个或多个研究人员的一致性。O. Gerke和合著者使一致性研究系统化的

建议中提议使用布兰达-阿尔特曼纳分析[7]。科恩[8]和弗莱斯的卡帕[9]是其他常见的指标。然而由于这些方法的所有优点,它们很难解释,因此这项工作的作者确定了一个最简单的选择。这是研究人员之间的一致性百分比指标,它不考虑随机巧合实验的因素。百分比计算为专家意见(存在、类型)一致的病灶占联合标记病灶总数的比例:

$$Consistency = \frac{Matches}{Matches + Mismatches} \times 100. \quad (5)$$

使用 R 3.6.3 的 dplyr[10]、irr [11]和 ggplot2 [12]包进行统计分析[13]。准备数据时,我们使用了 Python 3.8.2 中独立开发的脚本[14]。

结果

研究对象

共有 31 名放射科医师参与了 CT 图像的初步解读。研究期间,由于拒绝或无法继续研究,来自 15 名专家的原始队列中的每位放射科医生都被另一名专家取代;一名参与者被更换两次。放射线技师的工作量分布不均。来自原始队列的每位专家平均参与标记和注释 1050 ± 140 个可疑结构。更换它们的放射科医生平均标记了 110 ± 42 个局灶性病变。根据标注结果,该数据集包括 72 次 CT 扫描,其中放射科医师未发现 4 到 30 毫米的肺病灶,以及 464 次有肺病灶的 CT 扫描,共包含仲裁者确认的 3151 个发现。其中1761个病变被专家归类为可能是恶性的,445个是良性的,945个封印具有不同的性质(它们包含钙化、脂肪、纤维组织或液体)。

主要研究成果

参与标记的放射科医生的敏感性和特性

处理数据集的过程中,每位放射科医师都被分配了一个三位数的识别号(ID)。更换专家的情况下,新参与者将继承他的ID,并带有一个额外的“+”符号。敏感性的平均值为 34.9% (95% 可信区间 [CI] 30.4-39.4),特异性 - 78.4% (95% CI 74.9-81.9)。这明显低于最低指标,在类似的研究场景中证明D. Ardila和合著者的放

射科医生: 分别为 62.5% (95% CI 54.4–70.7) 和 95.3% (95% CI 94.0–96.6)[15]。

这种差异的可能原因是标记条件, 根据这些条件, 初级专家在图像中标记最多5个点。该建议基于 NELSON 研究的结果, 根据该研究结果, 原发癌的风险随着病变数量增加到 4 个而增加, 但对于具有 5 个或更多病变的患者则降低[16]。多发性病灶(>5)的情况下, 这种方法可能会人为地低估初级专家的诊断准确性, 因为它带来了额外的自由度, 与每个放射科医生标记的一组特定的病灶有关。这种不确定性可以通过引入另一种分类发现来纠正识别为真阳性病例, 其中主要专家在 CT 扫描上标记了至少一个确认的病变。这种评估方案中, 初级专家的平均灵敏度为66.2% (95%DI 62.1–69.9), 特异性为78.5% (95%DI 72.3–84.8)。标记的目的是创建一个旨在训练人工智能算法的数据集。因此, CT 扫描上的每个可疑结构都值得关注。因此, 本论文使用了“方法”一节中的标准来评估诊断准确性。根据这些标准按照约登指数ID 012+ ($J = 0.472$) 的放射科医生表现出最高的效率, 最低 ($J = -0.188$) – ID 008+ 的专家(表 1)。

研究人数对解释正确性的影响

两位主要专家的解释。此分析中, 考虑了 97 次 CT 检查的样本, 其中 ID 为 012+ 的放射科医生参与了解释。他所有参与者中表现出最高的约登指数(表 1)。使用此样本量, 获得的所有估计值可能与完整数据集的平均值相差不超过 10%[17]。专家标记的样本包含 53 个实性肺部病变、6 个半实性和 5 个磨砂玻璃封印。此外33个放射学家发现的可疑结构在仲裁中没有得到证实。012+的正确率为65.98%: 他正确识别了28个坚实的病灶, 避免了33个假阳性病例中的32个, 在同一项研究中, 其他专家错误地识别了两个坚实的病灶和一个半坚实的病灶, 并犯了34个错误。除了他之外, 还有一位ID为012的放射科医师, 也参与了对样本中全部97次CT检查的评分, 具有最低的约登指数之一(0.058, 第24位, 见表 1)。这位专家正确识别了32个实性病变、1个半实性、1个磨砂玻璃封印, 避免了18个假阳性错误。研究人员之间的一致性为59.8%, 他们估计的综合正确率为 81.44%。不一致的来源是这对夫妇在特定区域(92.3% 的病

例)和肺病灶类型(7.7% 的病例)存在可疑结构方面的差异。

CT检查在专科医生中的分布是随机进行的。因此, 研究样本中所有 97 项 CT 研究的解释仅由初级专家 012 和 012+ 进行。除他们外, 还有17名放射技师参加了样本标记(标记病灶数量在括号内为每个): 000 (11)、002 (54)、003 (30)、004 (27)、005 (18), 006 (40), 007 (10), 008 (16), 009 (17), 010 (32), 011 (24), 013 (30), 014 (52), 004+ (7), 005+ (10), 011+ (1) 和 014+ (9), 这使得可以将样本中所有研究的第二意见由一位专家表达的情况与人群标签模型进行比较, 其中该意见由从一些专家组中随机选择的参与者提供, 具有不同的特异性和敏感性。

第一组包括 6 名研究人员(表 2)。本组平均约登指数为 0.078 ± 0.045 (最大值0.127, 最小值0.001), 超过了ID 012参与者的指标(0.058)。尽管如此, 估计与012+专家的一致性仅为40.2%, 估计的综合正确率为74.23%。这对夫妇的大部分分歧(97.4%)的根源在于对肺病灶存在的意见分歧。

重复的类似实验中, 我们分析了一组不同的参与者(表3)。第 1 组(表 2)和第 2 组(表 3)的参与者数量和构成不同; 此外, 每个人标记的焦点数量分布不均。

第 2 组的平均约登指数为 0.099 ± 0.055 (最大值 0.173, 最小值 - 0.01) 并且高于参与者 012 和第 1 组。两位专家对CT检查的三种解释中, 第2组参与者和放射医师012+的评估的一致性和综合正确性也是最高的, 分别为71.1%和83.50%。89.3%的病例中, 研究者之间的分歧与该区域肺病灶的存在有关, 10.7%与肺病灶的类型有关。两位专家在任何组合中的一次评分的平均正确率为 $79.72 \pm 4.87\%$ 。

由三个或三个以上的研究人员解释。当分析三个或更多研究者的解释时, 所有组包括012和012+研究者三位放射科医生的初步标记和注释, 其估计的一致性在32.0–42.3%之间, 平均综合准确率为 $89.18 \pm 5.10\%$ 。四位独立专家的评估一致性下降到 $16.5 \pm 5.7\%$, 平均综合正确率上升到 $93.82 \pm 3.57\%$ 。对于5名放射技师, 估计的一致性继续下降到 $9.8 \pm 8.1\%$, 准确率上升到 $97.94 \pm 0.14\%$ 。最后我们的实验条件下, 六位专家的综合正确率为 100%, 一致性为 3.1% (图 1

表 1研究参与者的诊断准确性

ID专家	个别病区指标			
	Se, %	Sp, %	尤登指数	标记焦点数量*
000	39,52	73,17	0,127	1079
001	32,63	79,04	0,117	1068
002	28,25	80,19	0,084	1045
003	44,05	67,75	0,118	1094
004	31,37	68,75	0,001	844
005	33,08	72,76	0,058	1222
006	36,91	71,32	0,082	1085
007	37,31	73,43	0,107	884
008	42,01	68,00	0,100	1227
009	36,79	79,50	0,163	1265
010	38,62	71,16	0,098	1166
011	26,05	79,51	0,056	853
012	33,97	71,88	0,058	1045
013	38,52	77,40	0,159	1028
014	37,16	82,32	0,195	850
000+	31,63	79,17	0,108	194
001+	52,94	82,46	0,354	108
002+	62,50	57,14	0,196	46
003+	60,71	86,21	0,469	86
004+	27,78	86,49	0,143	110
005+	41,49	75,86	0,173	152
006+	31,34	74,14	0,055	125
007+	29,73	85,71	0,154	86
008+	18,99	62,16	-0,188	176
009+	25,76	85,11	0,109	113
010+	25,00	75,36	0,004	145
011+	31,58	93,33	0,249	68
012+	53,85	93,33	0,472	97
013+	34,29	85,71	0,170	77
014+	17,95	100,0	0,179	63
000++	0,00	94,87	-0,051	48

注意：*所有在CT检查中发现的病灶都被考虑在内，并在专家参与的标记中，无论他是否识别它们。

）。因此，专家评价的正确性与一致性之间存在显著的逆相关关系： $r=-0,78$, $p < 0,05$ 。为了证实结论P.G. Herman和S.J. Hessel[5] 在97项研究样本中，当由六名专家解释时，85.7%的假阳性错误仅由一名专家犯下，11.4% - 两名，2.9% - 三个同时犯下。所有六位专家都正确识别了样本中 8.1% 的阳性结果； 25.8% 的

假阴性错误是由六分之一的专家犯下的，8.1% - 两名，8.1% - 三名，19.3% - 四名，30.6% - 五名（图 2）。

标记费

为了从资源管理的角度评估标记的最佳效果，必须考虑使用额外专家进行解释的成本CT扫

表 2第 1 组标记可疑结构的分布

ID研究员	000	002	003	004	005	006
焦点数量	11	54	9	3	11	9

表 3第 2 组中标记的可疑结构的分布

ID研究员	005+	010	003	004	005	006	008	009
焦点数量	10	10	21	9	7	31	8	1

描。因此，可以将正确性的提高与研究注释费用的增加进行比较。

由于志愿放射科医生参与了数据集的标记，他们的工作没有报酬。因此，建议根据专家花费的时间来计算标记成本。平均而言，初级专家在解释一张 CT 图像上花费了 12 分钟，而裁判花费了 4 分钟。本研究中，在 97 张 CT 图像的研究样本中消除错误 C 的成本计算为给定数量的初级专家在仲裁员参与下进行标记的平均成本与一个标记的成本之差。没有仲裁者参与的放射科医师，除以消除的错误数 (N_{err}):

$$C = \frac{(n \times 12 \times 97 + n \times 4 \times 97) - 12 \times 97}{N_{err}}, \quad (6)$$

其中 n -主要专家的数量。

专家 012+ 犯了 33 个误报和漏报错误。通过吸引更多专家和进行仲裁来修复的错误数量，以及相应的消除误差成本见表 4。根据每一个新的初级专家增加错误消除成本 42.5 ± 10.7 分钟的规律，不包括一分。四位初级专家对数据集进行了标记，随后进行了仲裁，导致所选错误的数量急剧增加，从而降低了成本(表4)。

其他研究成果

由于本研究的设计，每个检查员只解释一次单独的 CT 扫描，本研究没有评估各个放射科医生

之间结论的一致性。专家对评估一致性的平均值为 $60.5 \pm 5.3\%$ ，最小值为 53.1%，最大值为 73.0%。

评估初级专家一致性的另一种方法是分析每个放射科医生的阳性发现(图3)。对于每一个原始群体的代表，所确定的热点的最大比例($37.6 \pm 5.4\%$)对应于其他专家无法识别的独特发现(图3, *a*)。然后，按降序排列，调查结果为一 ($21.4 \pm 2.8\%$)、二 ($14.0 \pm 2.0\%$)、四 ($9.5 \pm 2.3\%$)、三 ($9.2 \pm 1.8\%$) 和五 ($8.1 \pm 3.1\%$) 初级专家。只有来自原始组 (ID 002、004、007和010) 的四名X射线学家的一致批准发现率超过10%。请注意，根据本工作中提出的方法计算的尤登指数，这些专家均未包括在领导小组中；此外，专家 004 是该指标队列中最差的(表 1)。同时，队列中最大的 Youden 指数 (0.195)的专家014在阳性结果的一致性方面在他的同事中并不突出(图 3, *a*)。来取代原来的初级专家队伍放射技师中有发现的一致性的不同分布(图 3, *b*)。确定病灶的最大比例($28.9 \pm 18.2\%$)指示独特的发现。随后是由两名 ($23.3 \pm 11.0\%$)、三名 ($13.3 \pm 10.7\%$)、五名 ($13.2 \pm 11.9\%$)、六名 ($11.5 \pm 9.8\%$) 和四名 ($9.7 \pm 7.6\%$) 专家同时鉴定的发现。这个队列中已经有 8 名放射技师 (ID 000+、004+、006+、010+、011+、012+

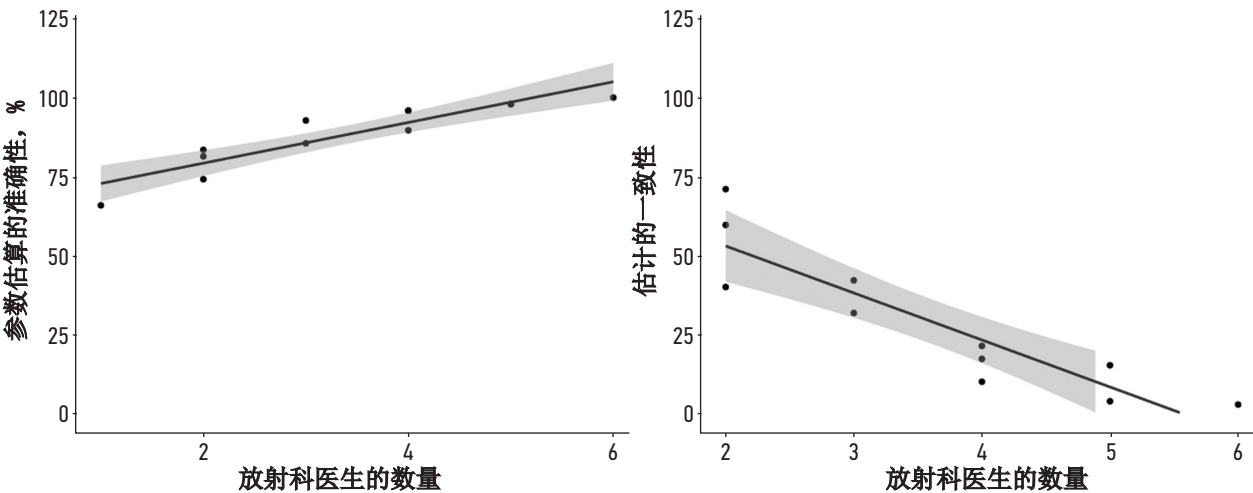


图 1评估的正确性和一致性是参与初级标记的放射科医生数量的函数。灰色表示95%的置信区间。这些点对应于初级专家的不同样本。对于两名、三名和四名专家的实验，从最初的六名放射技师中选择了三个不同的样本；五 - 两个。

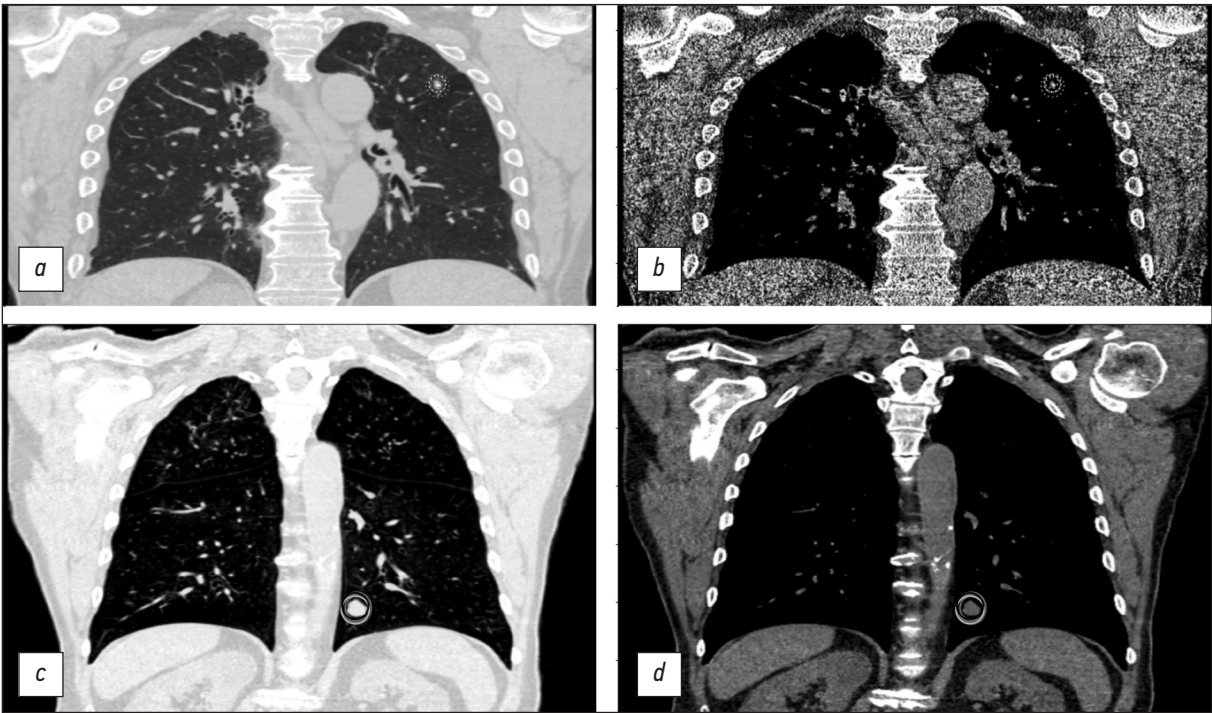


图 2专家之间存在重大分歧的 CT 研究示例 (a、b、CTLungCa-500 AN RLADD02000018919、ID RLSDD02000018855) 和完全一致 (c、d、CTLungCa-500 AN RLAD42D007-25151、ID RLSD42500)。研究显示在肺 (a、c) 和软组织 (b、d) 模式下的正面投影中。垂直分割为 50 毫米, 水平分割为 100 像素。放射科医师的标记以不同的颜色显示: a、b - 六位主要专家中有五位对焦点进行了标记, 四位将其指定为实心类型, 一位指定为半实心类型。仲裁员不同意他们的意见, 认为该发现为良性钙化; c、d - 所有六位主要评估员和仲裁员都将病变归类为潜在恶性实体。

、013+、014+), 其中一致批准的阳性结果比例超过 10%, 并且其中四个 (ID 000+、010+、011+、014+) 超过 20%。 尽管如此这些指标可能是由于该队列中阳性结果的数量很少, 这间接证明了他们的一致性的高变异性, 以平均值和标准偏差表示。 作为例子是专家 014+, 他参与了 CT 研究的解释, 其中其他专家确定了 63 个可疑结构 (表 1)。 这位专家只标记了七个焦点, 其中一个也被另一位专家识别, 三个两个, 一个五个, 两个六个 (图 3, b)。 同时专家犯了 32 个假阴性错误, 从而忽略了约 50% 的真正阳性发现。 于这个队列, 在阳性结果的一致性和专家的 尤登分数之间没有观察到相关性。

表 4估计修复错误的成本

初级专家人数	修复的错误数量	成本, 最小/错误
2	15	129,3
3	19	183,8
4	29	173,9
5	31	212,8
6	33	246,9

讨论

主要研究成果总结

我们的结果表明, 对 CT 检查进行独立解释的专家数量的增加导致他们估计的准确性的提高, 并且资格水平不会显着影响放射科医生意见的一致性 or 他们的综合正确性。影响成对研究人员之间结论一致性的因素中, 对于 CT 扫描的特定区域是否存在病变存在意见分歧。

主要研究成果的讨论

目前对于参与医学成像数据集主要标记和注释的放射线技师的推荐数量尚未达成共识。 该值通常在 1 [18, 19]到 4 之间[20]。 我们知道解决这个问题的唯一研究是 P.G.Herman和 S.J.Hessel 认为, 随着对研究提供独立解释的专家数量增加, 无错误描述的数量逐渐减少[5]。 虽然这当然是一个有趣的观察, 但它几乎没有实际价值, 因为套利模型原则上基于主要解释将有缺陷的假设。 此外, 如果这些错误是不同的, 它的效率就会提高。 最后一句话并不总是正确的。 这项工作的结果表明放射科医生犯下不同的错误并不能自动

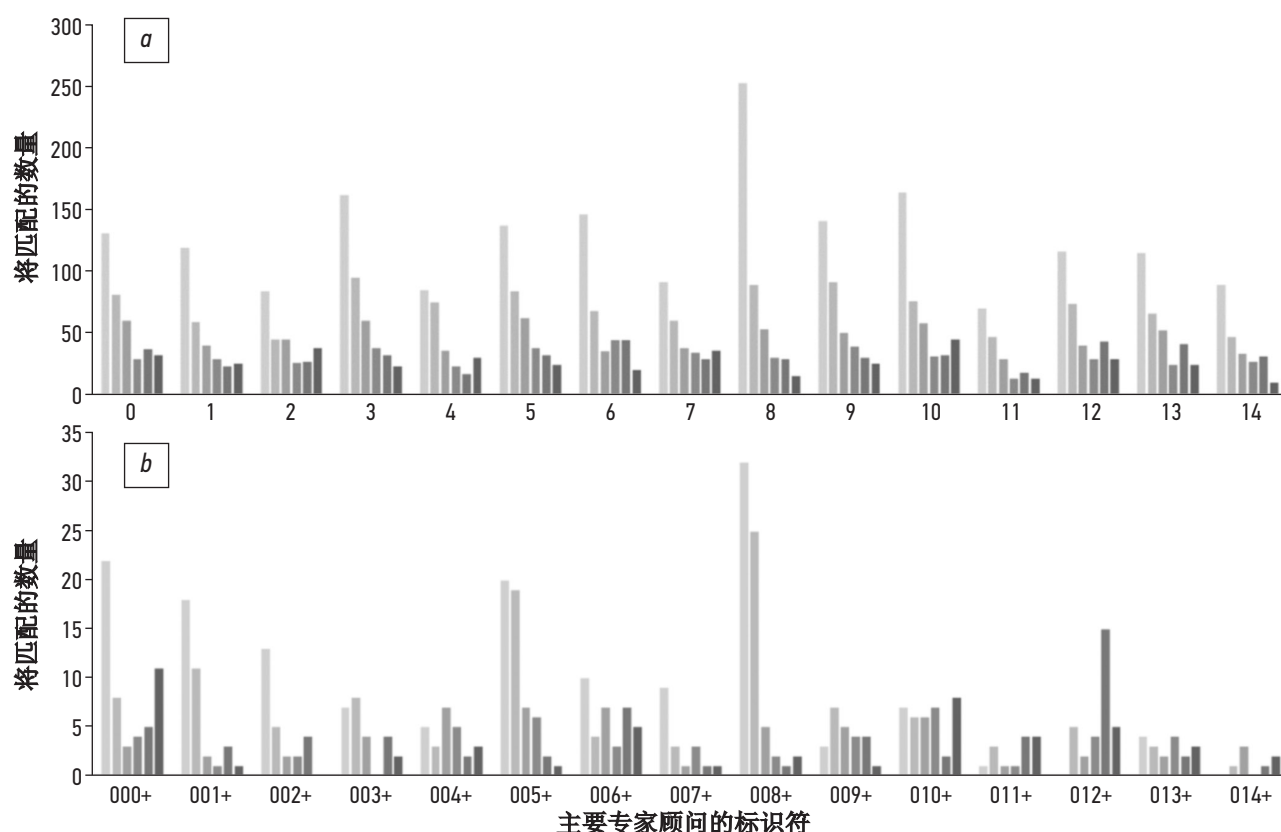


图 3主要专家之间的协议： *a* – 原始 15 名放射线技师的代表； *b* – 更换放射线技师。由于注意到的病变数量很少，因此没有给出 ID 000++ 专家的数据。对于每位放射科医生，第一列对应于该专家唯一标记的病变数量（其他五位专家均未识别出这一发现）。以下列对应于放射科医师确定的病变由一名、两名、三名、四名和五名其他主要专家注意到的情况。该图没有考虑仲裁员的批准，以及放射科医师对病变类型的意见分歧。

提高他们结论的组合正确性。由两位对 CT 图像进行主要解释的专家进行的实验中，在第二对中观察到了最高程度的不一致（一致 40.2%），但它也证明了三对中的正确性最低（74.2% 对 81.4 和 83.5 %）。同时，第三对显示出最高的准确度值，具有最大的一致性（71.1%）。尽管如此，根据这项工作获得的数据，专家评估的一致性与其正确性之间存在显著的负相关（ $r = -0.78$ ）。因此，在两名放射技师的初步解释中，一致率为 $57.0 \pm 15.6\%$ ，正确率为 $79.7 \pm 4.9\%$ ；对于五位放射技师，这些指标分别等于 $9.8 \pm 8.1\%$ 和 $97.9 \pm 0.1\%$ ，并且这种依赖性在所有考虑的标记数据集变体中都保留了下来（图 1）。

根据本研究的结果，通过四位初级专家和后续仲裁的方法可以实现正确性和加价成本的最佳组合（表4）。对他来说，消除错误的次数比三位放射科医师的打分明显增加，同时消除一个错误所用的时间减少（-9.9分钟）。额外的初级专家的参与导致解释的正确性进一步提

高。然而，这是由于消除错误的成本平均增加了 42.5 ± 10.7 分钟。

这项工作中，当将主要专家的评估分配给假阴性、真阴性、假阳性和真阳性的类别时，是基于所有肺病灶都将被标记的假设在每次 CT 扫描中。然而研究结果表明，研究参与者遵循他们的建议，将自己限制在 CT 扫描中最大的五个肺部病变。因此，个体放射技师忽略了很大一部分肺部病变，这影响了他们的诊断准确率，以及专家对的一致性值。然而，主要专家的意见分歧是仲裁的可取结果，因为它扩大了所报告的可疑实体的目录。即使在人为限制要标记的病灶数量的情况下，这也减少了假阴性结果的比例。这项工作的主要发现之一是，多位放射技师之间的共识并不是对数据集进行良好标记的先决条件。主要责任在于仲裁员，他们必须正确解释主要专家指出的所有可疑结构（图2, a, b）

研究的局限性

这项工作的主要限制是确定参考数据（ground

truth) 的模型 – 那些应该被视为肺病灶的发现。解释 CT 扫描时,放射科医生无法访问患者的临床、生物学和基因组数据;此外,对于所有患者,该集合不包含两个在时间上间隔开研究,这将使评估可疑结构发展的动态成为可能。我们也从仲裁员的意见总是正确的假设出发,我们将主要意见与仲裁员意见之间的分歧解释为总是支持后者。然而,该试剂盒包含的许多例子让人怀疑这种方法的可靠性:特别是,仲裁者将 19 个肺部病变标记为良性和恶性。S.J. Hessel和合著者提议仲裁员只能正确解决主要专家之间约 80% 的分歧[4]。

这项工作的另一个限制是无法评估个别放射线技师结论的可重复性。为了实现研究的主要目标,采用了有限样本;为了更可靠的统计,最好的方法是使用样本复制方法(bootstrap)。最后,本研究中主要检查员诊断准确性的评估依赖于他们将标记所有肺病灶的假设。如果 CT 扫描的病灶数量超过 5 个,则该假设与标记建议相冲突,这可能会影响敏感性和特异性的最终个体指标。为了弥补这种方法学上的局限性,研究作者试图评估由两名、三名、四名和五名其他放射线技师批准的每位初级检查员的阳性结果数量的一致性(图 3)。这样的分析没有考虑假阴性错误,因此其结果与每个专家的约登指数获得的值不相关。最重要的是,这项研究检查了全剂量 CT 扫描的解释结果。因此,她的结论可能不适用于筛查研究中获得的数据,这些研究的特点是使用低剂量和超低剂量 CT 协议。

结论

尽管有其局限性,这项工作令人信服地表明,增加独立的主要解释的数量可以增加其正确性,但须经仲裁。同时,放射技师的资格对分析的质

量并不是决定性的,因为根据获得的结果,他们的评估的综合正确性并不取决于个别尤登指数。由四位专家对CT检查进行初步独立解释的过程中,实现了正确性和标记成本的最佳组合。这一观察结果为开发人工智能算法的需求创造了理论基础,这些算法旨在通过在CT扫描上标记可疑结构和引导放射科医生的注意力来诊断疾病。此外,这项工作中获得的结果使我们有可能证实数据集多用户标记(crowd-tagging)的项目模型,在这种模型中,标记数量的增加将导致一致性的降低,并同时提高仲裁提供的最终产品的质量。

附加信息

资金来源。作者声称这项研究没有资金支持。

利益冲突。本文作者已证实没有利益冲突需要报道。

作者贡献。所有作者都确认其作者符合国际 ICMJE 标准(所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。最大的贡献分布如下: N.S. Cullberg – 数据集设计、研究概念化、文章准备和编辑; R.V. Reshetnikov – 统计分析,撰写文章正文; V.P. Novik – 准备数据集,编写用于收集数据的脚本,统计分析; A.B. Elizarov – 准备数据集,编写脚本来收集数据; M.A. Gusev – 准备数据集,编写脚本来收集数据; V.A. Gombolevisky – 研究概念化、数据集设计; A.V. Vladzimirskiy – 研究的概念化,编辑文章的文本; S.P. Morozov – 数据集设计、概念化和研究资金。

谢意的表示。作者对切尔尼娜·瓦莱里娅·尤里耶夫娜方法学咨询以及所有参与数据集标记的放射科医生表示最深切的感谢。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов С.П., Кульберг Н.С., Гомболевский В.А., и др. Датасет радиологии Москвы CT LungCa-500. 2018. Режим доступа: https://mosmed.ai/datasets/ct_lungcancer_500/. Дата обращения: 11.02.2021.
2. Morozov S.P., Gomboleviskiy V.A., Elizarov A.B., et al. A simplified cluster model and a tool adapted for collaborative labeling of lung cancer CT Scans // Comput Methods Programs Biomed. 2021. Vol. 206. P. 106111. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106111
3. Kulberg N.S., Gusev M.A., Reshetnikov R.V., et al. Methodology and tools for creating training samples for artificial intelligence systems for recognizing lung cancer on CT images // Heal Care Russ Fed. 2020. Vol. 64, N 6. P. 343–350. doi: 10.46563/0044-197X-2020-64-6-343-350
4. Hessel S.J., Herman P.G., Swensson R.G. Improving performance by multiple interpretations of chest radiographs: effectiveness and cost // Radiology. 1978. Vol. 127, N 3. P. 589–594. doi: 10.1148/127.3.589

5. Herman P.G., Hessel S.J. Accuracy and its relationship to experience in the interpretation of chest radiographs // *Invest Radiol*. 1975. Vol. 10, N 1. P. 62–67. doi: 10.1097/00004424-197501000-00008
6. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on ct images: from the fleischner society 2017 // *Radiology*. 2017. Vol. 284, N 1. P. 228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659
7. Gerke O., Vilstrup M.H., Segtnan E.A., et al. How to assess intra- and inter-observer agreement with quantitative PET using variance component analysis: a proposal for standardisation // *BMC Med Imaging*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 54. doi: 10.1186/s12880-016-0159-3
8. Rasheed K., Rabinowitz Y.S., Remba D., Remba M.J. Interobserver and intraobserver reliability of a classification scheme for corneal topographic patterns // *Br J Ophthalmol*. 1998. Vol. 82, N 12. P. 1401–1406. doi: 10.1136/bjo.82.12.1401
9. Van Riel S.J., Sánchez C.I., Bankier A.A., et al. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose ct images and its effect on nodule management // *Radiology*. 2015. Vol. 277, N 3. P. 863–871. doi: 10.1148/radiol.2015142700
10. Wickham H., François R., Henry L., Müller K. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.4. 2021.
11. Gamer M, Lemon J, Fellows I, Singh P. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. 2019.
12. Wickham H. ggplot2: elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York; 2016. 260 p.
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2020. Режим доступа: <http://www.r-project.org/index.html>. Дата обращения: 11.02.2021.
14. Van Rossum G., Drake F.L. Python 3 Reference Manual. CreateSpace, Scotts Valley, CA; 2009.
15. Ardila D., Kiraly A.P., Bharadwaj S., et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography // *Nat Med*. 2019. Vol. 25, N 6. P. 954–961. doi: 10.1038/s41591-019-0447-x
16. Peters R., Heuvelmans M., Brinkhof S., et al. Prevalence of pulmonary multi-nodularity in CT lung cancer screening. 2015.
17. Creative Research Systems. The survey systems: Sample size calculator. 2012.
18. Hugo G.D., Weiss E., Sleeman W.C., et al. A longitudinal four-dimensional computed tomography and cone beam computed tomography dataset for image-guided radiation therapy research in lung cancer // *Med Phys*. 2017. Vol. 44, N 2. P. 762–771. doi: 10.1002/mp.12059
19. Bakr S., Gevaert O., Echegaray S., et al. A radiogenomic dataset of non-small cell lung cancer // *Sci Data*. 2018. Vol. 5. P. 180202. doi: 10.1038/sdata.2018.202
20. Armato S.G., McLennan G., Bidaut L., et al. The lung image database consortium (LIDC) and image database resource initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on ct scans // *Med Phys*. 2011. Vol. 38, N 2. P. 915–931. doi: 10.1118/1.3528204

REFERENCES

1. Morozov SP, Kulberg NS, Gombolevsky VA, et al. Moscow Radiology Dataset CT LungCa-500. 2018. (In Russ). Available from: https://mosmed.ai/datasets/ct_lungcancer_500/
2. Morozov SP, Gombolevskiy VA, Elizarov AB, et al. A simplified cluster model and a tool adapted for collaborative labeling of lung cancer CT Scans. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;206:106111. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106111
3. Kulberg NS, Gusev MA, Reshetnikov RV, et al. Methodology and tools for creating training samples for artificial intelligence systems for recognizing lung cancer on CT images. *Heal Care Russ Fed*. 2020;64(6):343–350. doi: 10.46563/0044-197X-2020-64-6-343-350
4. Hessel SJ, Herman PG, Swensson RG. Improving performance by multiple interpretations of chest radiographs: effectiveness and cost. *Radiology*. 1978;127(3):589–594. doi: 10.1148/127.3.589
5. Herman PG, Hessel SJ. Accuracy and its relationship to experience in the interpretation of chest radiographs. *Invest Radiol*. 1975;10(1):62–67. doi: 10.1097/00004424-197501000-00008
6. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on ct images: from the fleischner society 2017. *Radiology*. 2017;284:228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659
7. Gerke O, Vilstrup MH, Segtnan EA, et al. How to assess intra- and inter-observer agreement with quantitative PET using variance component analysis: a proposal for standardisation. *BMC Med Imaging*. 2016;16(1):54. doi: 10.1186/s12880-016-0159-3
8. Rasheed K, Rabinowitz YS, Remba D, Remba MJ. Interobserver and intraobserver reliability of a classification scheme for corneal topographic patterns. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(12):1401–1406. doi: 10.1136/bjo.82.12.1401
9. Van Riel SJ, Sánchez CI, Bankier AA, et al. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose ct images and its effect on nodule management. *Radiology*. 2015;277(3):863–871. doi: 10.1148/radiol.2015142700
10. Wickham H, François R, Henry L, Müller K. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.4. 2021.
11. Gamer M, Lemon J, Fellows I, Singh P. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. 2019.
12. Wickham H. ggplot2: elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York; 2016. 260 p.
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2020. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>
14. Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual. CreateSpace, Scotts Valley, CA; 2009.
15. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25(6):954–961. doi: 10.1038/s41591-019-0447-x
16. Peters R, Heuvelmans M, Brinkhof S, et al. Prevalence of pulmonary multi-nodularity in CT lung cancer screening. 2015.
17. Creative Research Systems. The survey systems: Sample size calculator. 2012.
18. Hugo GD, Weiss E, Sleeman WC, et al. A longitudinal four-dimensional computed tomography and cone beam computed tomography dataset for image-guided radiation therapy research in lung cancer. *Med Phys*. 2017;44(2):762–771. doi: 10.1002/mp.12059
19. Bakr S, Gevaert O, Echegaray S, et al. A radiogenomic dataset of non-small cell lung cancer. *Sci Data*. 2018;5:180202. doi: 10.1038/sdata.2018.202

20. Armato SG, McLennan G, Bidaut L, et al. The lung image database consortium (LIDC) and image database resource initiative

(IDRI): a completed reference database of lung nodules on ct scans. *Med Phys*. 2011;38(2):915–931. doi: 10.1118/1.3528204

ОБ АВТОРАХ

* **Кульберг Николай Сергеевич**, к.ф.-м.н.;
адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7046-7157>;
eLibrary SPIN: 2135-9543; e-mail: kulberg@npcmr.ru

Решетников Роман Владимирович, к.ф.-м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-0254>;
eLibrary SPIN: 8592-0558; e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Новик Владимир Петрович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6752-1375>;
eLibrary SPIN: 2251-1016; e-mail: v.novik@npcmr.ru

Елизаров Алексей Борисович, к.ф.-м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3786-4171>;
eLibrary SPIN: 7025-1257; e-mail: a.elizarov@npcmr.ru

Гусев Максим Александрович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-8722>;
eLibrary SPIN: 1526-1140; e-mail: m.gusev@npcmr.ru

Гомболевский Виктор Александрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-1315>;
eLibrary SPIN: 6810-3279; e-mail: g_victor@mail.ru

Владимирский Антон Вячеславович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>;
eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Nikolas S. Kulberg**, Cand. Sci. (Phys.-Math.);
address: 24 Petrovka str., 109029, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7046-7157>;
eLibrary SPIN: 2135-9543; e-mail: kulberg@npcmr.ru

Roman V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Phys.-Math.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-0254>;
eLibrary SPIN: 8592-0558; e-mail: reshetnikov@fbb.msu.ru

Vladimir P. Novik;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6752-1375>;
eLibrary SPIN: 2251-1016; e-mail: v.novik@npcmr.ru

Alexey B. Elizarov, Cand. Sci. (Phys.-Math.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3786-4171>;
eLibrary SPIN: 7025-1257; e-mail: a.elizarov@npcmr.ru

Maxim A. Gusev;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-8722>;
eLibrary SPIN: 1526-1140; e-mail: m.gusev@npcmr.ru

Victor A. Gombolevskiy, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-1315>;
eLibrary SPIN: 6810-3279; e-mail: g_victor@mail.ru

Anton V. Vladzimirsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>;
eLibrary SPIN: 3602-7120; e-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru

Sergey P. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npcmr.ru

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

绪论

放射成像技术的进步扩大了其在肿瘤治疗过程中的作用,从诊断原发灶和检测转移到监测治疗反应和预测个体患者预后。然而,利用放射诊断技术对肿瘤进行简单的直观分析是不够的,因为每种类型的肿瘤都可以细分为许多不同的分子遗传亚型。因此,每一种疾病都需要自己的治疗和诊断方法。在这方面,从诊断学的角度来看,无线电技术可以起到很大的帮助。

放射组学不仅是对医学图像进行视觉分析的一个方向,而且是从医学图像中提取大量定量标志的一个方向,这将允许对肿瘤表型和受影响组织的其他病理特性进行更深入的综合评估,评估肿瘤的生物特性并预测对治疗的反应[1, 2]。例如,实体癌在时间和空间上是异质性的,这限制了基于侵袭性活检的分子分析的使用,但为医学成像提供了巨大的潜力,从而可以无创检测肿瘤内异质性[3-5]。

转向定量分析需要开发自动化和可重复的分析方法,从图像中提取额外的信息[6]。这里出现了初始数据的质量问题,因为这可能会影响分析结果并给出错误的诊断信息,这将影响检测到的指标的临床意义和患者的健康[7, 8]。

因此,这篇文献综述的目的是分析在所有阶段确保放射诊断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物并计算它们与临床数据的相关性。

PubMed、GoogleScholar 和 eLibrary 数据库中进行了英文和俄文的文献检索。PubMed 和

GoogleScholar 搜索放射组学、癌症和肿瘤、标准化、质量保证或质量控制。

放射组学方法

图像采集

放射组学的第一步是使用放射诊断方法获取图像:磁共振成像 (MRI)、计算机断层扫描 (CT)、正电子发射断层扫描结合计算机断层扫描 (PET / CT) (图 1)。放射诊断方法提供有关组织的物理、动力学特性、新陈代谢等的各种信息,通常是补充信息。例如,可以使用解剖 MRI 或 CT 获得基于病理结构大小或体积的分析。灌注可以通过一系列动态 MRI 或对比增强 CT 扫描来确定。弥散加权 MRI 可用于评估组织微循环和评估细胞结构。利用PET/CT和氟脱氧葡萄糖可以测量葡萄糖代谢率等代谢变化。此外,在临床试验过程中,可能会提出其他额外的生物标志物[9, 10]。

历史上,成像设备已经被开发用于图像的主观解释,允许临床医生确定,例如,病变的存在和位置。随后的技术创新集中在提高图像质量、减少扫描时间或与处理机集成上。这些设备的主要目的不是以可重复的方式提供定量测量。通常缺乏标准化成像的协议。此外,重建参数可能存在较大差异。H. Kim 合著者[11]检查了重建滤波器对肺癌患者 CT 图像中识别的放射学特征的影响,并得出结论,这种关系具有统计学意义,重建设置不应互换使用。N. Ohri 合著者 [12]评估了

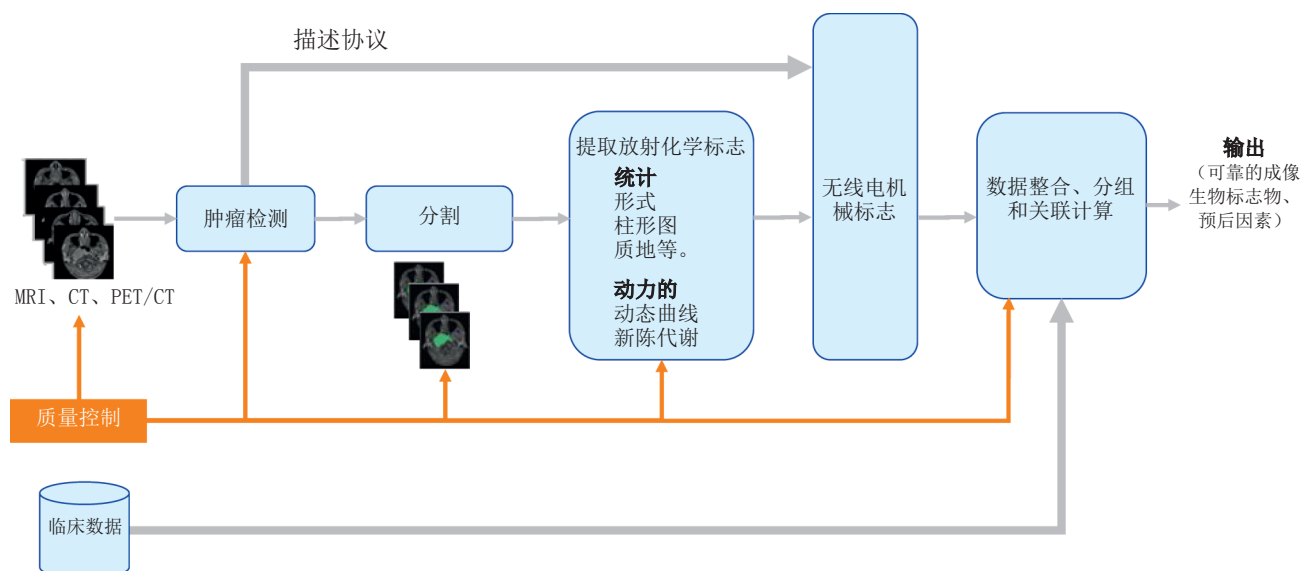


图 1放射诊断图像的放射组学分析图,说明质量控制系统的作。

在各种数据收集模式、重建算法、后过滤和迭代次数下从 PET/CT 提取的放射学特征的可变性。结果表明50个特征中有40个具有显著的变异性,高达30%。在进行 MRI 时,由于扫描仪梯度磁场的幅度、所用的脉冲序列、造影剂注入的方法、k空间中轨迹的采样等因素,征象的变异性可能会发生更显著的变化 [13]。由于数据的质量取决于临床中心使用的数据收集协议的可靠性,因此需要在未来的研究中仔细研究和分析这些变化对放射学特征稳定性的影响。

图像处理的新方法

放射特征释放的下一步是图像处理。因此,感兴趣区域 (region of interest, ROI) 和体积的识别是一项基本任务,例如,在肿瘤学实践中 [14]。由经验丰富的放射科医生或放射科医生手动描述被认为是金标准,但它是耗时的,并且具有高度的操作员之间甚至操作员内部的可变性。为了确定ROI,通常使用自动或半自动方法,例如阈值的确定、分类器、聚类、随机场的马尔可夫模型、人工神经网络、可变形模型以及其他一些方法 [15]。

虽然自动化可以为标准化分割技术提供新的机会,但与复杂解剖结构或软组织低对比度区域相关的问题仍然存在,并且通常需要有经验的医生进行手动调整。允许避免错误的半自动分割方法之一是使用数字活检,其中仅基于强度和纹理值对某些片段进行采样 [16]。对于图像的分割或选择,先进的机器学习方法也已经出现并被使用 [17]。

有几个主要的倡议,旨在开发自动分割解决方案使用深度学习。例如,其中包括 Google DeepMind、Microsoft Project InnerEye、Mirada DLCExpert。这些自动分割工具已被证明可以提高结构重建的效率,尤其是对于有风险的器官 [18, 19]。在不久的将来,基于深度学习的细分工具可以变得足够可靠,用于常规研究。

特征提取、分组和数据集成

放射组学的主要阶段是提取多维数据集 - 放射组学特征 - 以量化图像中突出显示的感兴趣体积 (ROI 或 VOI) [20]。从图像中提取的特征可以分为静态组和动态组。

静态特征的特征。在一组静态特征中,区分了两

类: 形态学和统计 [21]。形态特征用于定义三维 (3D) 形状特征,例如体积和表面积,以及球形体度 (三维体积与球体的相似程度)。统计特征用于以数学方式评估 ROI 或感兴趣体积内的灰度分布。因此,一阶特征包括均值、标准差、百分位数、峰态和不对称性。它们用于表征强度的整体可变性。二阶特征通过分析 ROI 或区域内各个体素之间的关系来表征所选区域的纹理,即 显示本地分布。

动态特征的特征。药代动力学模型通常用于量化一个区域 (可能是一个或多个体素) 内造影剂或其他指示剂的动态分布。通常,药代动力学模型将造影剂浓度视为 ROI 内动脉输入和残余造影剂衰减的函数。血管内和间质空间可以在不同的假设下建模。例如,最常用的动力学模型,托夫特模型,假设血管内和间质空间的对比度瞬间混合,而扩展的托夫特模型考虑了组织中对比物质浓度的延迟效应。绝热组织的均质模型是因为对比物质在血管外分布体积中的浓度变化比在血管内空间中的浓度变化要慢。因此,该模型假设对比物质从动脉相到静脉相的传递时间是有限的。

一般来说,现有的分析输送机通常包括数千个提取的放射特征,随着新数据的提供,这些特征的数量预计会增加。然而,临床上重要的特征将不包括所有突出的特征,而是与临床数据相关的最可靠的特征,以预测疾病的进展。

计算相关性, 确定预后因素

和其他很多使用«-omics»后缀的领域一样,输入变量的数量往往远远超过患者的数量。为了减少误报的可能性,需要选择特定特征或缩小搜索区域的大小,常用基于过滤器的评分方法,如威尔科克森分析和主成分分析。这可以使用一维方法 (当评估标准仅取决于对象的相关性时) 或多变量方法 (当使用加权和来最大化相关性并最小化冗余时) 来实现 [22-25]。对象选择也可以与对象分类合并为一个模型。

一旦获得一组特征,就可以建立数据驱动的模式。这些模型包括受控和非受控方法 [21, 26]。非托管分析不提供结果变量,而是提供信息摘要。为了图形化显示,通常使用热图,在热图上同时识别数据矩阵中的簇结构。相反,监督分析创建的模型试图分解有关治疗结果的数据。

典型的分类方法包括传统的逻辑回归或更高级的机器学习方法。

与临床数据和分子分析结果密切相关的孤立放射组学特征可归类为成像生物标志物。而经典的生物标志物是通过肿瘤组织的组织学和分子检查获得的,即通过侵入性方法,成像生物标志物允许对病理进行非侵入性表征。此外,它们是组织或肿瘤对任何干预反应的正常或病理过程的可靠指标。

放射组学参数的质量控制和标准化

为保证影像学特征的质量和成像生物标志物的可靠性,需要提高测量精度(图2),其由所获得数据的偏差或绝对误差的大小和数值的变异性决定(重复性和再现性,定义为测量值的分布)。这些指标是通过在辐射诊断部门引入质量控制测试来实现的:验收、定期和内部控制(参数稳定性测试)[27]。验收测试在设备安装期间进行,以确定测试的特性符合制造商的限制值。如果参数得到确认,医疗机构的工作人员将首先对参数的稳定性进行测试,在此期间建立基础值以进行进一步的质量控制。内部控制或稳定性测试在质量控制系统中很重要,因为它可以预测诊断图像质量的恶化。俄罗斯定期测试包括监控扩展的参数列表,并由经认可的测试实验室进行。

国外的实践中,技术人员包括核磁共振、CT、PET/CT办公室。例如,医学物理学家在优化和标准化研究方面发挥着重要作用,他们还负责检查放射诊断设备的质量,并在进行研究时组织安全系统[28]。俄罗斯,目前不要求在放射诊断室工作人员中有这样的人员,医务人员缺乏必要的能力来进行放射检查。

必须采取措施确保放射诊断设备的质量控制,以实现可靠且临床可接受的测量重复性,这得到了北美放射学会(Radiological Society of North America, RSNA)、欧洲放射学会(European Society of Radiology, ESR)等的支持。因此,作为定量成像网络(Quantitative imaging Network, QIN; 美国)和美国国家标准与技术研究院(National Institute of Standards and Technology, NIST)成员合作的结果,已开发出用于临床试验质量控制的体模[29, 30]。

作为放射组学分析的结果,发现的体征和临床数据之间形成关系,以检查构建的模型并评估输出信息的可靠性;对于新患者,它被验证[31, 32]。使用文献数据、验证数据集上的测试或其他医疗机构的数据进行概括[31]。

研究方案的标准化

由于MRI、CT和PET/CT图像易受伪影和噪声的影响,因此有必要遵循标准的检查准备方法:排除扫描区域中导致畸变的异物;确保遵循既定的患者定位规则,以获得更好的视觉效果。病人应该长时间保持舒适而不动。

此外,体素的大小和信号的强度对放射特征有很大的影响,因此,在设置扫描时,确保协议的标准化非常重要[32, 33]。执行PET/CT和CT时,还应考虑重建滤波器对图像质量和信号强度的影响:应选择一个不会丢失有用信号的滤波器,并确保放射特征的高再现性[34]。

作为图像预处理的一部分,图像矩阵被缩放并缩减为各向同性(正方形)形式[35]。还建议将信号强度标准化为一个尺度,尤其是对于MRI。为此,使用了统计方法,例如ANTsR和WhiteStripe[36]。进行MRI时可能会出现信号强度不均匀的现象,这不是由组织的生物学特性引起的,而是由技术因素引起的。这种情况下,有必要纠正这种异质性,这应该包括在所执行程序的质量控制系统中。

后处理控制

后处理过程中,应使用经过验证的工作准确性的工具和算法[36]。例如,对于放射学特征的后处理正确分析,重要的是在分割阶段使用高质量的工具。如果使用以前的半自动算法和人工分割校正,但现在出现了越来越多的基于人工智能技术的算法[37],必须进行测试[38]。

孤立放射特征的监测和成像生物标志物的验证

这些研究的标准化和质量控制原则以及图像前后处理程序对于确保放射特征的质量(偏差和可变性)以及成像生物标志物的可靠性是必要的[39]。

这个阶段,质量控制工具被使用-幻影,这使得有可能评估偏差和再现性的提取特征。幻影既可以是数字的,也可以是物理的,它是用特定参



图 2在放射学中实施质量控制体系的理由。

数的物质制造的[40, 41]。例如,对于乳腺癌的多中心研究,使用合适的模型,可以评估研究的可重复性和准确性[42]。

为了分析扫描参数的可变性、研究方法和后处理的影响,在不同条件下对模型进行重复扫描,然后计算测量值的可变性,并与阈值进行比较:欧洲药品管理局(EMA)建议设置不超过15%[39]。

准确度是在研究模型或组织样本的过程中进行评估的,与比较地面真值和测量值的真实值时的相对误差相对应。验证成像生物标志物的过程中,建议将成功完成评估的阈值设置为15%[39]。

放射组学的这一方向正在发展之中,在不久的将来可能成为诊断肿瘤和预测肿瘤过程的有效方法。我们相信,随着人工智能算法的引入,这一领域的研究数量将会增加,例如,在选定的体征和临床数据之间建立关系。然而,如果不在所有阶段实施所述的质量控制方法,就不可能获得可靠的数据,即在其他群体、其他设备上的可再现性,且指标偏差在规定限度内。诊断和远程医疗中心,人体模型先前被开发用于控制MRI(具有扩散指标)、CT(具有骨密度指标)的定量模式。从我们的观点来看,在这项工作中重要的是与技术专家(医学物理学家、工程师)和医务人员互动,开发具有特定测量精度

的模型,规划放射特征的研究,并进一步获得成像生物标志物。

成像生物标志物开发的作用

近年来,已经努力通过定义标准数据收集协议来改进标准化放射组学的方法。由国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)创建的QIN以及RSNA、定量成像生物标志物联盟(Quantitative Imaging Biomarkers Alliance, QIBA)和其他机构为此做出了特别努力。2010年NCI启动了癌症研究所定量图像卓越中心(Cancer Institutee Centers for Quantitative Image Excellence),国家临床试验网络(National Clinical Trials Network, NCTN)的创建一直是这项工作的重点[43]。定量图像改进中心正在创建PET/CT、CT和MR模型和标准化协议,QIBA就定量生物标记物成像测量的准确性以及达到这一精度水平所需的要求/程序提供了一致的决定[29、35、36、44、45]。

自从“放射组学”一词出现在科学文献中以来,已有数百项放射组学研究被发表,以提高诊断、治疗和预后的质量。越来越多的工作证明了成像

生物标志物作为临床决策的附加工具的价值,以及机器学习算法在这方面的作用[46]。

基于放射组学的方法的最早应用之一是在肺癌和乳腺癌的成像中成功地检测肿瘤。

乳腺癌是一种最常发生在全世界妇女身上的病理学。由于它是一种众所周知的异质性疾病,准确诊断和早期预测治疗反应是关键的临床实践[47]。有几项研究使用放射组学来预测乳腺癌的亚型或ER、PR、Ki67和HER2在钼靶摄影术[48]、PET/CT[49, 50]和MRI上的状态[51, 52]。除了乳腺癌的特征外,放射组学还可以提供一种预测前哨淋巴结转移的无创方法[53]。

大多数关于乳腺癌的放射学研究集中于评估对治疗的反应。H.M. Chan和合著者[54]开发了一种自动化的方法,用MRI预测早期乳腺癌患者对治疗无反应或反应不足。大多数其他研究中有人试图在新辅助化疗中获得完全形态缓解(pCR)的生物标志物。这是乳腺癌研究的热门话题。N.M. Braman和合著者[55]发现在动态增强MRI上发现的瘤内和瘤周特征可以在治疗前预测pCR。其他研究也表明 T1WI、T2WI 和 DWI 有助于检测 pCR [56, 57]。

致力于乳腺癌预后的放射学研究正变得越来越普遍。H. Park 和合著者[58]开发了一种结合MRI 成像生物标志物和临床信息的算法,以单独评估乳腺癌患者的存活率。

肺癌是最危险的癌症类型,其患病率也在全球范围内持续增加。放射组学最重要的诊断应用之一是肺癌筛查。N. Nasrullah和合著者[59]提出了一种基于 LIDC-IDRI 数据集胸部 CT 研究的深度学习模型,在检测恶性肺结节方面取得了良好的结果,灵敏度为 94%,特异性为 91%。B.W.Carter和合著者[60]使用低剂量 CT 在国家肺癌研究 (NLST) 数据集中对诊断为肺癌的患者进行了筛查研究。对于在一年或两年内发展为恶性肿瘤的结节,他们分别获得了 80% 和 79% 的预测准确率。

放射组学允许在术前阶段通过肿瘤结节转移(tumor nodules metastasis, TNM) 的转移来确定肺癌的分期 [61, 62],这对于做出手术

干预的决定很重要。此外,该技术可用于检测肺癌的特定基因突变,例如EGFR基因的状态[63],可以帮助医生选择最佳治疗策略。X. Fave和合著者使用 δ 放射特征预测III期非小细胞肺癌患者放疗期间的预后[64]。他们的结果表明,放疗治疗引起的放射特征的改变将是肿瘤反应的指标。T.P. Coroller和合著者[65]研究发现晚期非小细胞肺癌患者术前CT影像学特征可预测新辅助放疗后的异常反应。

近年来,放射组学越来越多地用于诊断、预测神经系统肿瘤[26, 66, 67]、头颈部肿瘤[68, 69]、胃肠道肿瘤[70, 71]、前列腺癌[72, 73]和其他一些肿瘤疾病[74]的治疗反应和长期预后。

结论

肿瘤的早期发现和鉴别,肿瘤的异质性和表型特征对于患者分层,确定后续治疗方案和预测其疗效是非常重要的。诊断研究的放射分析提供了这方面的必要信息,但仅限于高质量收集和处理的的数据。所有这些过程都需要使用各种质量控制方法进行标准化和优化,并且在从成像到成像生物标志物验证的每个阶段都需要进行。此外,为了确定生物标志物的预后意义,必须考虑临床信息,在此基础上寻找临床相关性。只有定性满足所有这些标准,才能使生物标志物成像工具真正有用的医生和必要的病人。

附加信息

资金来源。作者认为在进行研究和分析工作以及撰写文章时,缺乏外部资金。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

作者贡献。A.N.Horuzhaya - 收集和分析文献,撰写文本; E.S. Ahmad - 文献分析,研究问题的形成; D.S. Semenov - 处理获得的结果,系统化和最终编辑审查。所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。

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. 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
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 radiotherapy 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.ejmp.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., Владзимирский 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/cnrc.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. [¹⁸F]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 ¹⁸F-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

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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 neo-adjuvant 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. [¹⁸F]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 ¹⁸F-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 fol-

lowing 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. Ognerubov 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

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

Роль маммографии в радиомике рака молочной железы

В.Г. Говорухина¹, С.С. Семенов^{2, 3}, П.Б. Гележе², В.В. Диденко^{2, 4},
С.П. Морозов², А.Е. Андрейченко²

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Маммография — в настоящее время единственный способ скрининга рака молочной железы (РМЖ). Хотя цифровая маммография служит основным и наиболее широкодоступным методом для выявления РМЖ, её эффективность в обнаружении и оценке внутриопухолевой гетерогенности опухоли ограничена. Пункционная биопсия не может отразить гистологической картины опухоли в целом из-за небольшого размера образца ткани или опухоли. По этой причине выбор подходящего лечения и определение прогноза становится затруднительным. В этом случае такой неинвазивный подход, как медицинская визуализация, даёт более полное представление об опухоли, перспективен при «виртуальной биопсии», а также в контроле прогрессирования заболевания и ответа на терапию.

Радиомика с помощью текстурного анализа позволяет взглянуть на снимок как на группу числовых характеристик, выйти за пределы привычного качественного зрительного восприятия интенсивностей и перейти к более глубокому анализу цифровых, пиксельных данных с целью повышения точности дифференциальной диагностики. Метод радиогеномики, являясь естественным продолжением радиомики, фокусируется на определении экспрессии генов исходя из лучевого фенотипа опухоли. В обзоре рассматриваются возможности применения маммографии в радиомике и радиогеномике РМЖ.

В статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, Medline, Springer, eLibrary, а также найденных с помощью Google Scholar актуальных российских научных статей. Полученная релевантная информация объединена, структурирована и проанализирована с целью изучения роли маммографии в радиомике РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; маммография; радиомика; радиогеномика; искусственный интеллект.

Как цитировать

Говорухина В.Г., Семенов С.С., Гележе П.Б., Диденко В.В., Морозов С.П., Андрейченко А.Е. Роль маммографии в радиомике рака молочной железы // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 185–199. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

The role of mammography in breast cancer radiomics

Veronika G. Govorukhina¹, Serafim S. Semenov^{2, 3}, Pavel B. Gelezhe², Vera V. Didenko^{2, 4}, Sergey P. Morozov², Anna E. Andreychenko²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Oncology Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Mammography is still the only screening method for breast cancer. Although digital mammography is the most common and widely used method for detecting breast cancer, it is ineffective at detecting and assessing intratumoral heterogeneity. Due to the small size of the tissue sample or tumor, biopsies often fail to represent the entire tumor. For this reason, selecting a treatment and determining a patient's prognosis becomes difficult. In this case, medical imaging is a noninvasive approach that can provide a more comprehensive view of the entire tumor, act as a "virtual biopsy," and be useful for monitoring disease progression and response to therapy.

Radiomics with texture analysis allows you to look at an image as a group of numerical data, moving beyond the usual visual perception and into a deeper analysis of digital, pixel data to improve the accuracy of differential diagnosis. Radiogenomics is a natural extension of radiomics that focuses on determining gene expression based on radiologic tumor phenotype. The purpose of this review is to evaluate the role of mammography in breast cancer radiomics and radiogenomics.

The article presents a literature review of relevant Russian scientific articles found in databases such as PubMed, Medline, Springer, eLibrary, and Google Scholar. The information obtained was then pooled, structured, and analyzed to examine the role of mammography in breast cancer screening radiomics.

Keywords: breast cancer; mammography; radiomics; radiogenomics; artificial intelligence.

To cite this article

Govorukhina VG, Semenov SS, Gelezhe PB, Didenko VV, Morozov SP, Andreychenko AE. The role of mammography in breast cancer radiomics. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):185–199. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

Received: 11.05.2021

Accepted: 04.07.2021

Published: 12.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

乳房造影检查在乳腺癌放射学中的作用

Veronika G. Govorukhina¹, Serafim S. Semenov^{2, 3}, Pavel B. Gelezhe², Vera V. Didenko^{2, 4}, Sergey P. Morozov², Anna E. Andreychenko²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Oncology Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

简评

乳房造影检查是目前筛查乳腺癌的唯一方法。尽管数字乳房x线照相术是检测乳腺癌的主要和最广泛可用的方法，但其在检测和评估肿瘤的肿瘤内异质性方面的有效性有限。由于组织样本或肿瘤体积小，穿刺活检不能反映整个肿瘤的组织学图片。由于这个原因，选择适当的治疗方法和确定预后变得复杂。在这种情况下，医学成像这样的非侵入性方法给出了肿瘤的更完整的画面，是有希望的»虚拟活检«，以及用于监测疾病的进展和对治疗的反应。

使用纹理分析的放射学允许您将图像视为一组数值特征，超越通常的定性视觉感知强度，并继续深入分析数字，像素数据，以提高差分诊断的准确性。放射基因组学方法是放射组学的自然延伸，侧重于根据肿瘤的放射表型确定基因的表达。该综述探讨了在乳腺癌的放射组学和放射基因组学中使用乳房造影照相术的可能性。

本文概述了PubMed, Medline, Springer, eLibrary数据库的文献，以及使用Google学术搜索找到的相关俄罗斯科学文章。将获得的相关信息组合，结构与分析，以研究乳房造影照相术在乳腺癌放射组学中的作用。

关键词：乳腺癌;乳房x光检查;放射学;放射基因组学;人工智能。

引用本文：

Govorukhina VG, Semenov SS, Gelezhe PB, Didenko VV, Morozov SP, Andreychenko AE. 乳房造影检查在乳腺癌放射学中的作用. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):185–199. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

收到: 11.05.2021

接受: 04.07.2021

发布日期: 12.07.2021

乳腺癌：相关性、特征

乳腺癌(BC)是现代肿瘤学的一个热点问题,因为它在女性恶性肿瘤中的发病率最高[1]。2018年俄罗斯每10万女性人有89.8例乳腺癌发病[1],2019年共检出乳腺癌73366例,其中III、IV期比例为27.7%[2]。

BC是一种异质性疾病,这有不同的状态知道RMG的受污染,形态类型和表达类型亚之间的差异[3, 4]。乳腺癌受体状态包括雌激素受体(estrogen receptors, ER)、孕激素受体(progesterone receptors, PR)和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2; HER2)的表达。增殖标志物Ki67的免疫化学染色和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),而用于确定乳腺癌的分子亚型[4]。

乳腺癌有5种分子亚型:

- 1) 苯巴比妥 A [ER+, PR+ 高($\geq 20\%$), HER2-, Ki-67 低($\leq 20\%$): 雌激素依赖性低侵袭性肿瘤; 没有HER2蛋白受体的过度表达; 以ER基因高表达为特征;
- 2) 苯巴比妥 B [ER+, PR+ 低($\leq 20\%$), HER2-, Ki-67 高]: 雌激素依赖性肿瘤; 没有HER2蛋白受体的过度表达;
- 3) 巴比妥 B [ER+, HER2+, Ki-67 水平任何, 任何 PR]: 雌性气泡倾向性肿瘤性; 表达了HER2 癌基因的特征; 表达了ER 基因的表达;
- 4) HER2 阳性 [ER- 和 PR-, 任何Ki-67, HER2+]: 不依赖雌激素的侵袭性肿瘤; 表达HER2癌基因的扩增;
- 5) 三阴性(基底样): 生存率最差的雌激素非依赖性侵袭性肿瘤(ER-, PR-, HER2-) [3-5]。

众所周知,肿瘤生物学会影响治疗的选择,以及预后的预后: ER+和PR+患者的无病生存期更长,而三阴性乳腺癌(TNBC)(ER-, PR-, HER2-)的存活时间更长。最具侵略性的课程和最差的存活率[3, 6]。由于对疾病的更准确诊断,使用生物标志物来识别乳腺癌亚型可提高患者的存活率。例如,肿瘤中有ER和PR表达的患者应该接受内分泌治疗; 当HER2 表达时,抗HER2 治疗[7]。

瘤内异质性是同一肿瘤内各组细胞的形态结构异质性和各种标志物表达的变异性[8, 9]。肿瘤内形态异质性可以描述为肿瘤不同区域的差

异,即 空间异质性,或随着时间上的肿瘤进展-时间上的异质性[8]。由于肿瘤的这种异质性,以及由于穿刺组织样本的体积小,活检不能反映整个肿瘤的组织学图片。由于这个原因,选择适当的治疗方法和确定预后变得复杂。如果肿瘤体积小,活检也很困难。这种情况下,医学成像这样的非侵入性方法给出了肿瘤的更完整的画面,是有希望的”虚拟活检”,以及用于监测疾病的进展和对治疗的反应[7, 10-12]。

乳腺癌的早期诊断, 治疗结果的预测

早期发现癌症是降低女性死亡率的有效方法[13]。乳房X光检查方法是手机和诊断诊断的唯一方法 [10]。尽管X乳房光是早期的诊断数字结果,主要的检测结果,但其检测的有效性方法是有限的(ACR-C和D) [14]患者 X 乳房 X 光检查的可能性较低,因为有可能是纤维结构疾病形成的图像重叠 [15, 16]。虽然还有一组患者的某些部分下降了,但在诊断某一部分具有最佳的后期和怀疑组合,这两个指标的差异分别在75-90%和80-90%之间 [15]。O. Demircioglu和合著者 [17]渗入图像分析的人工智能(AI)技术的最新进展对肿瘤检测和医生诊断具有诊断、诊断治疗和监测进展情况 [6, 15, 17]。

渗入图像分析的人工智能(AI)技术的最新进展对肿瘤检测和医生诊断具有诊断、诊断治疗和监测进展情况 [6]。然而,在乳腺癌中早期确定疾病的预后和预测对治疗的反应是临床实践和研究的核心任务。这个角度出发,利用气候分析确定癌症亚型并预测治疗反应的人工智能的其他表现是开放的 [6, 18, 19]。

对乳房X光检查的分析 包括X光医生对肿瘤结构及其与周围组织关系的解释、微泡泡的位置和结构特征。创造真正个性化的治疗还需要进行教育教育[6]。

肿瘤内异质性对于癌症的准确诊断、临床预后(对治疗的反应、生存、疾病进展等)和治疗很重要[20, 21]。早期发现的肿瘤对治疗的恢复力来说,对于改善结局来说,这将成为即时改变治疗方案的可能 [6]。

因此,需要提高检测、预测结果和对乳腺癌治疗

的反应的效率。 一组结合放射组学和放射基因组学的特殊技术作为一种工具正在获得动力,以最大化可以从几乎任何数字医学成像模式中提取的信息[15]。

放射组学和放射基因组学

射线诊断图像包含反映病理生理过程的信息,通过图像定量分析可以揭示这种相互关系[22]。换言之肿瘤在细胞和基因水平上的特征反映在肿瘤的表型模式中,这些模式可以在图像中表现和发现[23]。

放射组学是一个由多维数据的准备和随后的定量分析阶段组成的过程,从数字医学图像中提取的图像(0mik后缀出现在专门研究大量数据的分子生物学分支的名称中[24])。放射组学被描述为利用特定算法对图像进行分析,旨在提取图像的数值特性,目的建立分类模型,完善医疗决策支持,确定疾病预后和[25, 26]治疗,[27]这对个性化治疗特别有价值。放射学中有一个图像感兴趣的区域被用来产生一组(有时几十个和几百个)的数值特征,每一个都可能包含一个特定的理论信息方面(通常称为“放射特征”),在普通图像查看器中是不可用的[15]。放射学中使用数字医学图像的自动纹理特征提取算法将医学成像数据转换为有序统计数据集[28]。换句话说,借助理分析的放射组学使您可以将图像视为一组数值特征,超越通常的视觉感知并进行多维数据的分析。

放射基因组学是一种在患者基因型和成像表型之间建立联系的技术。 需要注意的是,“放射基因组学”一词也可以用来指遗传变异及其与放射治疗反应的关系[29, 30],但更常用于评估肿瘤或某种疾病的影像特征与其基因表达样本和基因突变之间的关系[25, 26]。

放射基因组学方法允许根据肿瘤的放射表型确定肿瘤中基因的表达。这一点很重要,因为肿瘤是异质的,放射数据是从整个感兴趣的区域(肿瘤)中提取的,而不是从单个样本中提取的[22]。放射基因组学还可以评估对治疗的反应,而不仅仅是基于对肿瘤大小的传统测量[25]。放射组学和放射基因组学的结合将导致检测图像中的基因异常 [6]。放射组学和放射基因组学通过识别不同类型临床数据之间的关系来提高临床诊断的准确性并具有预测价值[22]。

放射学阶段

将放射组学视为一个过程,可以区分几个主要阶段: 图像采集; 突出感兴趣的领域; 从感兴趣区域中提取放射学特征(图像的纹理分析); 使用获得的放射学数据分析纹理特征并构建各种预测和分类模型,并可选择包括附加信息(例如,临床、人口统计学或基因组数据; 合并症的存在)[22, 23, 31]。图1上放射组学的阶段被证明,下面描述了它们更详细的特性。

1. 临床问题识别和**数字医学成像**, 不包括低质量研究。

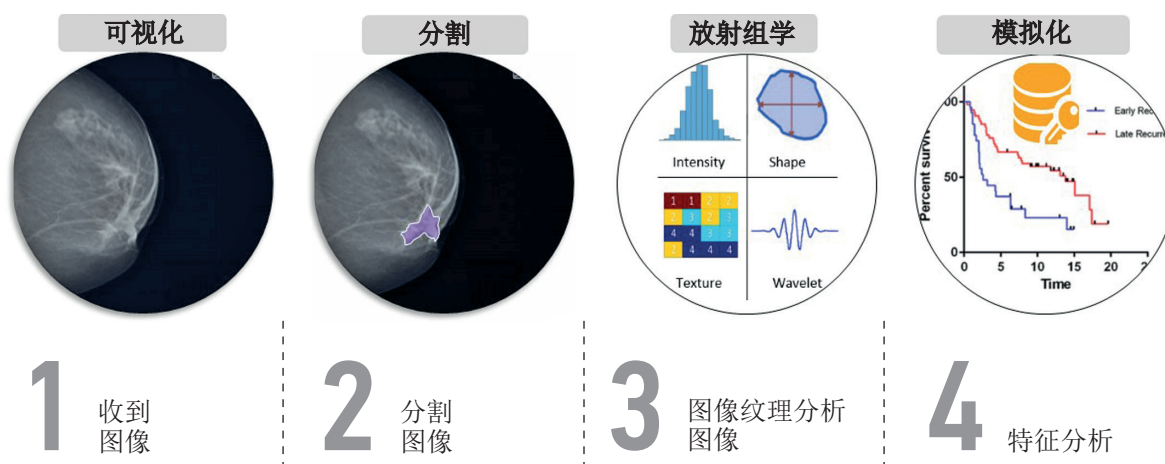


图 1图显示了放射组学的典型步骤。 获得医学图像后(1),它们被手动或自动分割(2)。 使用特殊软件或编程语言模块 (3) 从分割的感兴趣区域中提取一阶和更高阶的放射学特征。 接下来,对获得的纹理特征中最重要的进行分析 and 选择。最后阶段,基于分析的放射组学数据,构建分类或预测的各种临床和诊断模型(4)。

2. **将图像分割**为感兴趣的主要研究区域[32], 例如恶性肿瘤以评估其肿瘤内异质性。许多肿瘤的边界模糊, 这使得其分割的可重复性具有挑战性[33]。最好使用半自动或全自动的特殊软件选择感兴趣的领域。然而, 在某些情况下, 需要专家的澄清和手动分配[23, 34]。选择感兴趣区域的过程不是标准化的, 感兴趣区域可以包含整个肿瘤及其部分[35, 36]。由于不同的放射科医生对图像的解释不同, 人工识别兴趣区域既费时又多变, 这最终影响了所建放射模型的准确性, [33]但现代大数据深度学习技术能够将这种影响降至最低[37]。

3. **使用数学运算从图像中**像素或体素的强度和相对位置的数值进行数学运算, 从分割的感兴趣区域中提取各种放射组学特征。提取的定量特征分为形态特征(体积和形状)、直方图特征(灰度水平强度描述)二阶或更高阶[26, 34]。形态特征反映了兴趣区域的形态。对于平面图像, 二维形状特征是相关的, 例如, 周长与曲面的比值和圆度是感兴趣区域形状与圆形状近似的度量。因此星状肿瘤的表面积与体积之比将大于圆形肿瘤[31]。

一阶直方图特征反[38]映了兴趣区像素的灰度水平强度分布。这一类最常见的特征一平均值和中值一表明强度范围的宽度; 熵是强度分布

不均匀性的度量(较高的值对应于较不均匀的区域)[39]。然而, 一阶统计特征并不反映像素的空间位置。

二阶直方图特征[38]也就是所谓的纹理特征, 反映了两个相邻像素之间具有相同或不同亮度值的空间关系。最常用的纹理特征提取方法是使用灰度水平的联合匹配矩阵, 灰度水平共轭矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)是一个矩阵, 其行数和列数反映灰度水平的值; 矩阵单元反映了灰度值在特定关系中的次数(分析像素之间的角度和距离)。例如, 使用这种矩阵得到的特征包括表示异质性的二阶熵; 描述图像均匀性的能量; 对比度, 定义强度的局部变化[10]。放射组学中纹理分析提供了有关测量肿瘤内异质性的信息[22, 40]。

在图2为一阶和二阶直方图特征的对比, 展示了灰度级邻接矩阵的形成: 图2(a)为两幅原始图像, 2(b)为一阶直方图; 在图2(c)为原始图像获得灰度邻接矩阵。这些矩阵的行和列标题包含灰色数字的阴影。每个单元格都包含水平像素对的数量, 其中该单元格行列标题中带有阴影的像素相对于彼此成 0° 角[41]。随后, 数学算法根据所获得的强度直方图和灰度邻接矩阵计算一组放射组学特征以进行分析和建模。

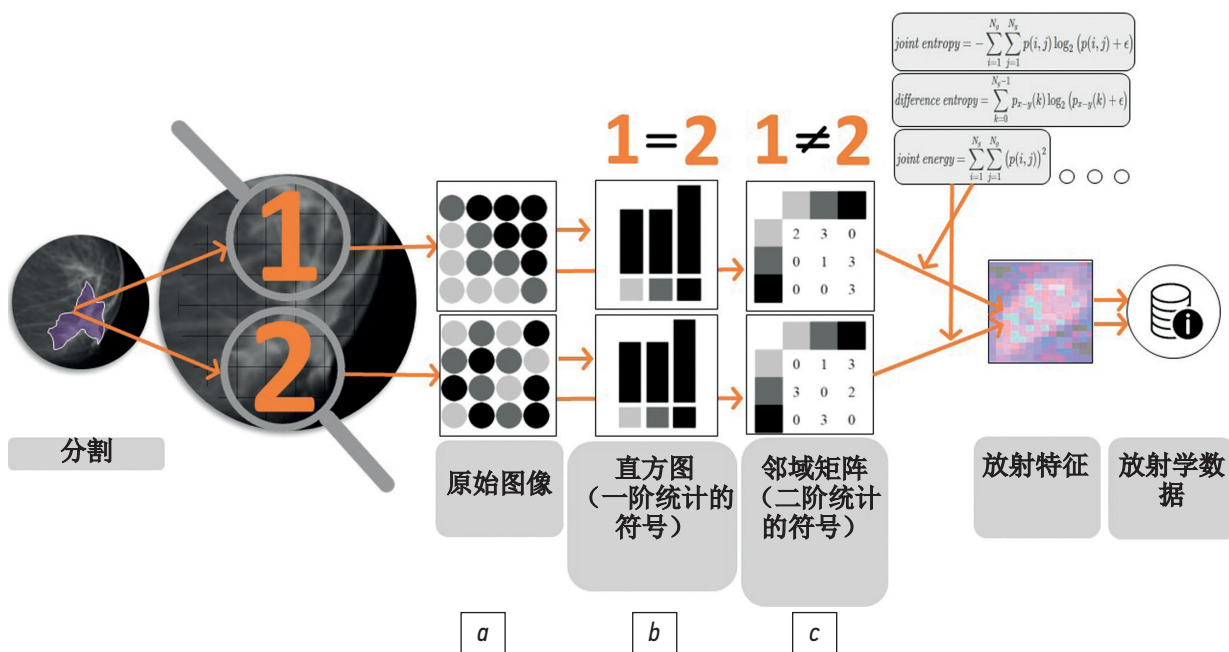


图 2一阶和二阶直方图特征的比较。分割图像 (a) 的两个不同的原始 ROI 包含相同数量的浅灰色、深灰色和黑色像素。基于某些阴影的像素数 (一阶直方图特征) 的亮度直方图是相同的 (b)。这些特征不反映像素的相对位置。邻接矩阵 (二阶直方图特征) 反映了图像的异质性 (c)。随后, 数学算法根据所获得的强度直方图和灰度邻接矩阵计算一组放射组学特征以进行分析和建模。

4. 分析和建模: 根据提出的问题, 获得的放射学特征可以通过各种方式进行分析—从统计模型到机器学习方法。

鉴于从图像中提取的大量数据, 第一阶段是选择或减少特征。不可复制的特征应该排除, 因为它们很可能导致构建模型的错误结果[42, 43]。第二阶段是多维数据分析[31]和三个主要群体的模型, 即预测、解释和描述[15]。描述性模型用于获得每个特征的总体图, 总结其主要特征。例如, 通常用于生物医学数据的解释方法侧重于模型建立特征与结果之间关系的能力, 例如灰度重合矩阵的纹理特征与乳腺癌形态类型之间的关系感兴趣的区域内。预测模型的形成是通过机器学习方法进行的: 这些模型根据所获得的输入数据分析特定结果的概率, [15]例如, 用于预测对新辅助乳腺癌化疗缺乏反应的放射组学模型。临床环境中使用前所得模型结果的质量和再现性应该受到赞赏[31]。

经验、机会和前景在乳腺癌的放射组学和放射基因组学应用乳房X光检查。

识别恶性肿瘤

乳房 X 光检查中最困难和重要的一步是将乳房 X 光检查结果分为良性和恶性的划分[44]。在 N.Mao和合著者[45]已经证明与人工智能一起使用定量标志物可以在使用乳房X光检查时提供更高的诊断效率, 而不是执行效率由经验丰富的放射科医生诊断[15]。

对放射科医生来说, 图像将微钙化归因于良性或恶性过程的过程是难的问题[46]。目前在检测到潜在数量减少的可疑方解石时, 可以结合人工智能方法对图像进行纹理分析不必要的活检[47, 48]。

乳腺实质的特征可能反映了乳腺癌的生物学危险因素。H. Li 和合者[49]表明使用从受影响和对侧(具有正常实质)腺体的乳房 X 线照片中提取的纹理特征, 可以提高数字乳房 X 光检查在乳腺癌诊断中的准确性。研究表明高灵敏度和特异性的放射学可以将乳腺恶性肿瘤从良性分类[50]。

确定乳腺癌亚型的

近年来的放射基因组学研究证实了乳腺癌成像的MR特征与分子亚型(发光A、发光B、HER2和TNRMF)的相关性[51]。虽然从乳房X光片图像中可以得到的信息比磁共振成像(MRI)时少, 但目前有一些研究, 展示了乳腺癌造影在射电和射电基因组学中的潜力。在W. Ma和合著的研究[10]显示了通过从乳房摄影图像中提取放射学特征来预测乳腺癌分子亚型的可能性。最重要的特征是: 圆度、凹度、灰度平均值和相关性。结果表明发光体和TNRMG具有特殊的纹理特征, 与其他亚型不同, 这使得它们可以通过放射学进行定量区分。

某些腺癌患者中, 使用新辅助化疗不能产生有效的治疗反应, 导致手术延迟, 预测不好, 治疗费用增加。结果表明与独立的临床危险因素(如KI-67指数, HER2状态)改善新辅助化疗无应答预测模型[52]。

通过医学成像及早发现一种更具侵袭性的乳腺癌亚型, 即 TNBC, 将使医生能够在最终活检确认之前开出治疗方案 [53]。在 H.X.Zhang和合著的研究[53]与其他亚型相比TNBC 具有更大的圆度和凹度; ROC 曲线下面积(Receiver Operating Curve; 经典 ROC 曲线: 敏感性对特异性的依赖性图[54])用于评估这两个迹象在区分 TNBC 与其他乳腺癌亚型方面的准确性, 并且超过0.70[5355]。本研究中所有亚型的偏度系数(反映值分布相对于均值的偏度的直方图特征)均小于0(负偏度或左侧偏度)。结果表明TNBC 的不对称系数值低于其他研究亚型的系数。因此, 上述放射组学特征可以被认为是未来 TNBC 与其他 腺癌亚型之间差异的潜在标志[53]。

预测乳腺癌的发展和个性化筛查的可能性

基于放射组学的技术将有助于推进个性化筛查, 即 通过创建个人风险评估工具并将其纳入乳房 X 光检查的决策支持工具以及个人筛查间隔, 为患者制定个人筛查计划 [56–58]。众所周知, 较高的乳房密度与较高风险发展乳腺癌[59]。术语“密度”是指 X 射线穿过腺体时的衰减程度, 并反映纤维腺组织的分布。然而, 仅凭密度的定义并不能反映腺体结构的整体复杂性。图像衍生的纹理特征已被建议作为实质变化的标志, 表明与乳腺癌发展的联系[57, 59]

。D. Kontos 和合著的研究[59] (2019) 确定了放射组学表型,反映了乳房 X 线照片上实质的复杂性(除了密度之外),并且与乳腺癌具有独立的关系。与通常的密度定义不同,纹理特征反映了几乎看不见的和更局部化的薄壁组织图案复杂性。乳腺密度在低和中等复杂性的薄壁组织表型中不同,但在其他表型中相似。有趣的是获得的关于具有高密度乳腺的女性中具有最低复杂性(薄壁组织复杂性)的表型数据,因为它们具有更高的同质性,而具有低和中薄壁组织复杂性的表型包括少量高密度图像[59]。

腋下淋巴结转移的术前测定

乳腺癌转移最常见的部位是腋窝淋巴结。腋窝淋巴结状态是评估乳腺癌患者总体生存和无病生存的重要因素 [60]。术前准确确定腋窝淋巴结状态,可为医生提供信息,解决是否需要清扫淋巴结和预约辅助治疗的问题。目前通过观察淋巴结活检确定病情,可导致并发症,特别是血管损伤,神经和淋巴瘤的发展;而用影像学方法诊断的灵敏度较低[60]。在和合著的研究[60]开发了一个模型,其中包含从乳房 X 光照片中提取的放射学特征,当结合额外的临床和病理信息时,可以作为一种非侵入性方法,用于术前确定腋窝淋巴结转移。

对放射学应用的限制

尽管放射组学和放射基因组学在个性化医疗发展方面具有巨大潜力,但这些技术需要在独立数据集上进行验证,以确认其诊断和预测价值。这些技术在癌症研究中获得显著的实用价值需要时间,在开始应用于临床实践之前还需要更多的时间。这些限制是由于可用的大量数据目前不包含患者的全部特征[6]。放射组学结果可重复性的复杂性与其每个阶段的缺点有关:在不同的设备和可视化协议上获得不同的纹理特征[61, 62];手动肿瘤分割的黄金标准是耗时且依赖于操作者的;[63]减少可变性的半自动和自动分割未标准化;[64, 65]纹理特征之间存在明显的重复,导致需要减少数据的大小;[66, 67]放射组学的单位(纹理的基本单位)和人体组织之间的关系是什么,没有明确的解释。基本理论不明确、技术方法不规范的情

况下,任何“有意义”的研究成果都必须重新考虑[68]。

乳腺癌放射学中使用磁共振成像的前景

确凿的证据表明,乳腺MRI在诊断精度上优于传统的诊断方法,如乳腺造影[69]。除了*in situ* 检测到更多的导管癌外,乳腺 MRI 还经常改变肿瘤过程的阶段,这有助于优化治疗过程。

研究发现,从乳腺 MR 图像中提取的放射学征象反映了肿瘤的异质性、其血管化[70],并使区分导管癌与良性病灶成为可能[71]。现有的放射学模型在鉴别诊断良恶性病变的曲线下面积 (AUC) 方面仍落后于专业乳腺专家[72]。然而,在使用弥散加权成像放射组学识别可疑 (BI-RADS 4 和 5) 病变方面已显示出有希望的结果[73]。

放射组学似乎有助于指导临床决策,可能避免侵入性腋窝干预。两项不同的研究表明,放射模型能够预测观察淋巴结的转移[74, 75],这在临床上具有巨大的意义。

放射组学的另一个应用与 Ki-67 增殖指数有关,该指数用作乳腺癌的预后标志物[72]。最近的研究调查了使用一系列动态对比度增强的放射组学预测增殖标志物 Ki-67 表达的可能性 [76-79]。

结论

放射学的一个关键概念是射线诊断图像包含的数据可以提供比以前认为的更多的兴趣领域信息。乳房X光检查是早期腺癌检测的最有效方法。乳房X光照片可用于放射分析,可用于识别恶性肿瘤,确定腺癌亚型,预测疾病的发展和对治疗的反应。

基于放射组学的技术(如乳房 X 光检查)将来可能会被纳入医疗决策支持工具,以指导个体筛查、随访和可能的预防性治疗策略。然而需要注意的是放射学处于早期发展阶段,在临床应用之前需要进行大量的研究。

利用放射照相技术进行乳房X光检查,可以获得有关腺癌的重要诊断和预测信息,这有助于减少对侵入性和往往难以执行的程序的需要。尽管基于放射组学的技术在不久的将来不会取代

活检,但有待新的研究支持,将放射组学和放射基因组学整合到临床实践中将是实现降低乳腺癌死亡率目标的重要且有前景的挑战。

附加信息

资金来源。作者认为在进行研究和分析工作以及撰写文章时,缺乏外部资金。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

作者贡献。V.G. Govorukhina, S.S. Semenov – 搜索有关该主题的出版物,文献分析,撰写文本; P.B. Gelezhe, V.V. Didenko – 搜索有关该主题的出版物,撰写文本,文献综述的专家评估, S.P. Morozov, A.Ye. Andreichenko – 定义审查的主要焦点,文献审查的同行审查,审查的系统化和最终编辑。所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.
- Гришина К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А., Карпунин А.В. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Vol. 12, N 3. P. 36–42. doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42
- Wu M., Ma J. Association between imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer // Acad Radiol. 2017. Vol. 24, N 4. P. 426–434. doi: 10.1016/j.acra.2016.11.012
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Malignant tumours. 2021. Vol. 10. N 3.
- Pesapane F., Suter M.B., Rotili A., et al. Will traditional biopsy be substituted by radiomics and liquid biopsy for breast cancer diagnosis and characterisation? // Med Oncol. 2020. Vol. 37, N 4. P. 29. doi: 10.1007/s12032-020-01353-1
- Januškevičienė I., Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: The importance of interaction between different tumor cell populations // Life Sci. 2019. Vol. 239. P. 117009. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117009
- Turashvili G., Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer // Front Med. 2017. Vol. 4. P. 227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227
- Завьялова М.В., Вторушин С.В., Цыганов М.М. Внутриопухолевая гетерогенность: природа и биологическое значение. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, № 11. С. 1531–1549.
- Ma W., Zhao Y., Ji Y., et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features // Acad Radiol. 2019. Vol. 26, N 2. P. 196–201. doi: 10.1016/j.acra.2018.01.023
- 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
- Lin F., Wang Z., Zhang K., et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for identifying benign and malignant breast lesions of Sub-1 cm // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 573630. doi: 10.3389/fonc.2020.573630
- Li X., Qin G., He Q., et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: integration of image modalities enhances deep learning-based breast mass classification // Eur Radiol. 2020. Vol. 30, N 2. P. 778–788. doi: 10.1007/s00330-019-06457-5
- Nazari S.S., Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer // Breast Cancer. 2018. Vol. 25, N 3. P. 259–267. doi: 10.1007/s12282-018-0857-5
- Conti A., Duggento A., Indovina I., et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction // Semin Cancer Biol. 2021. Vol. 72. P. 238–250.
- Hogg P., Kelly J., Mercer C. Digital mammography: A holistic approach // Springer. 2015. 309 p.
- Demircioglu O., Uluer M., Aribal E. How many of the biopsy decisions taken at inexperienced breast radiology units were correct? // J Breast Heal. 2017. Vol. 13, N 1. P. 23–26. doi: 10.5152/tjbh.2016.2962
- Valdora F., Houssami N., Rossi F., et al. Rapid review: radiomics and breast cancer // Breast Cancer Res Treat. 2018. Vol. 169, N 2. P. 217–229. doi: 10.1007/s10549-018-4675-4
- Mayerhoefer M.E., Materka A., Langset G., et al. Introduction to radiomics // J Nucl Med. 2020. Vol. 61, N 4. P. 488–495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893
- Lambin P., Zindler J., Vanneste B.G., et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology // Adv Drug Deliv Rev. 2017. Vol. 109. P. 131–153. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.006
- Wen Y.L., Leech M. Review of the role of radiomics in tumour risk classification and prognosis of cancer // Anticancer Research. 2020. Vol. 40, N 7. P. 3605–3618. doi: 10.21873/anticancer.14350
- 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
- Lambin P., Leijenaar R.T., Deist T.M., et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine // Nat Rev Clin Oncol. 2017. Vol. 14, N 12. P. 749–762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141
- Vailati-Riboni M., Palombo V., Loo J.J. What are omics sciences? // Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach. 2017. P. 1–7. doi: 10.1007/978-3-319-43033-1_1
- Porcu M., Solinas C., Mannelli L., et al. Radiomics and “radi-omics” in cancer immunotherapy: a guide for clinicians // Crit Rev Oncol Hematol. 2020. Vol. 154. P. 103068. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103068
- Ognerubov N.A., Shatov I.A., Shatov A.V. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary re-

- view // Tambov Univ Reports Ser Nat Tech Sci. 2017. Vol. 22, N 6-2. P. 1453–1460. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460
27. Nasief H., Hall W., Zhenget C., al. Improving treatment response prediction for chemoradiation therapy of pancreatic cancer using a combination of delta-radiomics and the clinical biomarker CA19-9 // *Front Oncol.* 2020. Vol. 9. P. 1464. doi: 10.3389/fonc.2019.01464
28. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis // *Eur J Cancer.* 2012. Vol. 48, N 4. P. 441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
29. Kerns S.L., Ostrer H., Rosenstein B.S. Radiogenomics: Using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy // *Cancer Discovery.* 2014. Vol. 4, N 2. P. 155–165. doi: 10.1158/2159-8290
30. Neri E., Del Re M., Paia F., et al. Radiomics and liquid biopsy in oncology: the holons of systems medicine // *Insights Imaging.* 2018. Vol. 9, N 6. P. 915–924. doi: 10.1007/s13244-018-0657-7
31. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis // *Eur Radiol Exp.* 2018. Vol. 2, N 1. P. 36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z
32. 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
33. Sala E., Mema E., Himoto Y., et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging // *Clinical Radiology.* 2017. Vol. 72, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.013
34. Lee S.H., Park H., Ko E.S. Radiomics in breast imaging from techniques to clinical applications: A review // *Korean J Radiol.* 2020. Vol. 21, N 7. P. 779–792. doi: 10.3348/kjr.2019.0855
35. Tagliafico A.S., Piana M., Schenone D., et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication // *Breast.* 2020. Vol. 49. P. 74–80. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.018
36. Li H., Giger M.L., Huo Z., et al. Computerized analysis of mammographic parenchymal patterns for assessing breast cancer risk: effect of ROI size and location // *Med Phys.* 2004. Vol. 31, N 3. P. 549–555. doi: 10.1118/1.1644514
37. Holbrook M.D., Blocker S.J., Mowery Y.M., et al. Mri-based deep learning segmentation and radiomics of sarcoma in mice // *Tomography.* 2020. Vol. 6, N 1. P. 23–33. doi: 10.18383/j.tom.2019.00021
38. Прэтт У. Цифровая обработка изображений. Москва : Мир, 1982. 480 с.
39. Santos J.M., Oliveira B.C., de Araujo-Filho J., et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations // *Abdom Radiol.* 2020. Vol. 45, N 2. P. 342–353. doi: 10.1007/s00261-019-02299-3
40. Avanzo M., Stancanella J., El Naqa I. Beyond imaging: the promise of radiomics // *Phys Medica.* 2017. Vol. 38. P. 122–139. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.05.071
41. Verma M., Raman B., Murala S. Local extrema co-occurrence pattern for color and texture image retrieval // *Neurocomputing.* 2015. Vol. 165. P. 255–269. doi: 10.1016/j.neucom.2015.03.015
42. Tunali I., Hall L.O., Napel S., et al. Stability and reproducibility of computed tomography radiomic features extracted from peritumoral regions of lung cancer lesions // *Med Phys.* 2019. Vol. 46, N 11. P. 5075–5085. doi: 10.1002/mp.13808
43. Nasief H., Zheng C., Schott D., et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer // *NPJ Precis Oncol.* 2019. Vol. 3, N 1. P. 25. doi: 10.1038/s41698-019-0096-z
44. Cui Y., Li Y., Xing D., et al. Improving the prediction of benign or malignant breast masses using a combination of image biomarkers and clinical parameters // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 629321. doi: 10.3389/fonc.2021.629321
45. Mao N., Yin P., Wang Q., et al. Added value of radiomics on mammography for breast cancer diagnosis: a feasibility study // *J Am Coll Radiol.* 2019. Vol. 16, N 4, Pt A. P. 485–491. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.041
46. Faniuzzi A., Basile T.M., Losurdo L., et al. A machine learning approach on multiscale texture analysis for breast microcalcification diagnosis // *BMC Bioinformatics.* 2020. Vol. 21, Suppl 2. P. 91. doi: 10.1186/s12859-020-3358-4
47. Stelzer P.D., Steding O., Raudner M.W., et al. Combined texture analysis and machine learning in suspicious calcifications detected by mammography: Potential to avoid unnecessary stereotactical biopsies // *Eur J Radiol.* 2020. Vol. 132. P. 109309. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109309
48. Karahaliou A., Skiadopoulos S., Boniatos I., et al. Texture analysis of tissue surrounding microcalcifications on mammograms for breast cancer diagnosis // *Br J Radiol.* 2007. Vol. 80, N 956. P. 648–656. doi: 10.1259/bjr/30415751
49. Li H., Mendel K.R., Lan L., et al. Digital mammography in breast cancer: Additive value of radiomics of breast parenchyma // *Radiology.* 2019. Vol. 291, N 1. P. 15–20. doi: 10.1148/radiol.2019181113
50. Parekh V.S., Jacobs M.A. MPRAD: A multiparametric radiomics framework // *arXiv.* 2018.
51. Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review) // *Med Alph.* 2020. N 20. P. 21–29. doi: 10.33667/2078-5631-2020-20-21-29
52. Wang Z., Lin F., Ma H., et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for the prediction of neo-adjuvant chemotherapy-insensitive breast cancers // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 605230. doi: 10.3389/fonc.2021.605230
53. Zhang H.X., Sun Z.Q., Cheng Y.G., et al. A pilot study of radiomics technology based on X-ray mammography in patients with triple-negative breast cancer // *J Xray Sci Technol.* 2019. Vol. 27, N 3. P. 485–492. doi: 10.3233/XST-180488
54. Morozov S.P., Vladimirovsky A.V., Klyashtorny V.G., et al. Clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (Radiology). Moscow: Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 2019. 45 p.
55. Mandrekar J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment // *J Thorac Oncol.* 2010. Vol. 5, N 9. P. 1315–1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
56. Rahbar H., McDonald E.S., Lee J.M., et al. How can advanced imaging be used to mitigate potential breast cancer overdiagnosis? // *Academic Radiology.* 2016. Vol. 23, N 6. P. 768–773. doi: 10.1016/j.acra.2016.02.008
57. Pinker K. Beyond breast density: Radiomic phenotypes enhance assessment of breast cancer risk // *Radiology.* 2019. Vol. 290, N 1. P. 50–51. doi: 10.1148/radiol.2018182296

58. Sun W., Tseng T.L., Qian W., et al. Using multiscale texture and density features for near-term breast cancer risk analysis // *Med Phys.* 2015. Vol. 42, N 6. P. 2853–2862. doi: 10.1118/1.4919772
59. Kontos D., Winham S.J., Oustimov A., et al. Radiomic phenotypes of mammographic parenchymal complexity: Toward augmenting breast density in breast cancer risk assessment // *Radiology.* 2019. Vol. 290, N 1. P. 41–49. doi: 10.1148/radiol.2018180179
60. Yang J., Wang T., Yang L., et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using mammography-based radiomics method // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 4429. doi: 10.1038/s41598-019-40831-z
61. Zhao B., Tan Y., Tsai W.Y., et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 23428. doi: 10.1038/srep23428
62. Lu L., Ehmke R.C., Schwartz L.H., Zhao B. Assessing agreement between radiomic features computed for multiple CT imaging settings // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 12. P. e0166550. doi: 10.1371/journal.pone.0166550
63. Velazquez E.R., Parmar C., Jermoumi M., et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer // *Sci Rep.* 2013. Vol. 3. P. 3529. doi: 10.1038/srep03529
64. Qiu Q., Duan J., Gong G., et al. Reproducibility of radiomic features with GrowCut and GraphCut semiautomatic tumor segmentation in hepatocellular carcinoma // *Transl Cancer Res.* 2017. Vol. 6, N 5. doi: 10.21037/tcr.2017.09.47
65. Qiu Q., Duan J., Duan Z., et al. Reproducibility and non-redundancy of radiomic features extracted from arterial phase CT scans in hepatocellular carcinoma patients: Impact of tumor segmentation variability // *Quant Imaging Med Surg.* 2019. Vol. 9, N 3. P. 453–464. doi: 10.21037/qims.2019.03.02
66. Hunter L.A., Krafft S., Stingo F., et al. High quality machine-robust image features: Identification in nonsmall cell lung cancer computed tomography images // *Med Phys.* 2013. Vol. 40, N 12. P. 121916. doi: 10.1118/1.4829514
67. 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
68. Chalkidou A., O'Doherty M.J., Marsden P.K. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: A systematic review // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 5. P. e0124165. doi: 10.1371/journal.pone.0124165
69. Mann R.M., Kuhl C.K., Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening // *J Magn Reson Imaging.* 2019. Vol. 50, N 2. P. 377–390. doi: 10.1002/jmri.26654
70. Parekh V.S., Jacobs M.A. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI // *NPJ Breast Cancer.* 2017. Vol. 3. P. 43. doi: 10.1038/s41523-017-0045-3
71. Whitney H.M., Taylor N.S., Drukker K., et al. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset // *Acad Radiol.* 2019. Vol. 26, N 2. P. 202–209. doi: 10.1016/j.acra.2018.04.019
72. Crivelli P., Ledda R.E., Parascandolo N., et al. A new challenge for radiologists: radiomics in breast cancer // *BioMed Research International.* 2018. Vol. 2018. P. 6120703. doi: 10.1155/2018/6120703
73. Bickelhaupt S., Paech D., Kickingereder P., et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography // *J Magn Reson Imaging.* 2017. Vol. 46, N 2. P. 604–616. doi: 10.1002/jmri.25606
74. Han L., Zhu Y., Liu Z., et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer // *Eur Radiol.* 2019. Vol. 29, N 7. P. 3820–3829. doi: 10.1007/s00330-018-5981-2
75. 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
76. Ma W., Ji Y., Qi L., et al. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features // *Clin Radiol.* 2018. Vol. 73, N 10. P. 909.e1–909.e5. doi: 10.1016/j.crad.2018.05.027
77. Jagadish K., Sheela G.M., Naidu B.P., et al. Big data analytics and radiomics to discover diagnostics and therapeutics for gastric cancer // *Recent Advancements in Biomarkers and Early Detection of Gastrointestinal Cancers.* 2020. P. 213–219. doi: 10.1007/978-981-15-4431-6_12
78. Scheckenbach K. Radiomics: Big data instead of biopsies in the future? // *Laryngorhinootologie.* 2018. Vol. 97, S 01. P. S114–S141. doi: 10.1055/s-0043-121964
79. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR) // *Insights Imaging.* 2015. Vol. 6, N 2. P. 141–155. doi: 10.1007/s13244-015-0394-0

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow : P.A. Herzen Moscow State Research Institute; 2019. 250 p. (In Russ).
2. Kaprin AD, Starinsky VV. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow : P.A. Herzen Moscow State Research Institute; 2020. 239 p. (In Russ).
3. Grishina KA, Muzaffarova TA, Khailenko VA, Karpukhin AV. Molecular genetic markers of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system.* 2016;12(3):36–42. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42
4. Wu M, Ma J. Association between imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer. *Acad Radiol.* 2017;24(4):426–434. doi: 10.1016/j.acra.2016.11.012
5. Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Malign tumours.* 2021;10(3). (In Russ).
6. Pesapane F, Suter MB, Rotili A, et al. Will traditional biopsy be substituted by radiomics and liquid biopsy for breast cancer diagnosis and characterisation? *Med Oncol.* 2020;37(4):29. doi: 10.1007/s12032-020-01353-1
7. Januškevičienė I, Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: the importance of interaction between different tumor cell populations. *Life Sci.* 2019;(239):117009. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117009
8. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med.* 2017;4:227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227

9. Zavyalova MV, Vtorushin SV, Tsyganov MM. Intra-tumor heterogeneity: nature and biological significance. Review. *Biochemistry*. 2013;78(11):1531–1549. (In Russ).
10. Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features. *Acad Radiol*. 2019;26(2):196–201. doi: 10.1016/j.acra.2018.01.023
11. 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
12. Lin F, Wang Z, Zhang K, et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for identifying benign and malignant breast lesions of Sub-1 cm. *Front Oncol*. 2020;10:573630. doi: 10.3389/fonc.2020.573630
13. Li X, Qin G, He Q, et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: integration of image modalities enhances deep learning-based breast mass classification. *Eur Radiol*. 2020;30(2):778–788. doi: 10.1007/s00330-019-06457-5
14. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018;25(3):259–267. doi: 10.1007/s12282-018-0857-5
15. Conti A, Duggento A, Indovina I, et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:238–250. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.04.002
16. Hogg P, Kelly J, Mercer C. Digital mammography: A holistic approach. Springer; 2015. 309 p.
17. Demircioglu O, Uluer M, Aribal E. How many of the biopsy decisions taken at inexperienced breast radiology units were correct? *J Breast Heal*. 2017;13(1):23–26. doi: 10.5152/tjbh.2016.2962
18. Valdora F, Houssami N, Rossi F, et al. Rapid review: radiomics and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(2):217–229. doi: 10.1007/s10549-018-4675-4
19. Mayerhoefer ME, Materka A, Langset G, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488–495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893
20. Lambin P, Zindler J, Vanneste BG, et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:131–153. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.006
21. Wen YL, Leech M. Review of the role of radiomics in tumour risk classification and prognosis of cancer. *Anticancer Research*. 2020;40(7):3605–3618. doi: 10.21873/anticancer.14350
22. 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
23. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):749–762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141
24. Vailati-Riboni M, Palombo V, Looor JJ. What are omics sciences? Periparturient diseases of dairy cows: a systems biology approach. 2017. P. 1–7. doi: 10.1007/978-3-319-43033-1_1
25. Porcu M, Solinas C, Mannelli L, et al. Radiomics and “radi-omics” in cancer immunotherapy: a guide for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;154:103068. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103068
26. Ognerubov NA, Shatov IA, Shatov AV. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review. *Tambov Univ Reports Ser Nat Tech Sci*. 2017;22(6-2):1453–1460. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460
27. Nasief H, Hall W, Zhenget C, et al. Improving treatment response prediction for chemoradiation therapy of pancreatic cancer using a combination of delta-radiomics and the clinical biomarker CA19-9. *Front Oncol*. 2020;9:1464. doi: 10.3389/fonc.2019.01464
28. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
29. Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS. Radiogenomics: Using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discovery*. 2014;4(2):155–165. doi: 10.1158/2159-8290
30. Neri E, Del Re M, Paiar F, et al. Radiomics and liquid biopsy in oncology: the holons of systems medicine. *Insights Imaging*. 2018;9(6):915–924. doi: 10.1007/s13244-018-0657-7
31. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z
32. 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
33. Sala E, Mema E, Himoto Y, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clinical Radiology*. 2017;72(1):3–10. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.013
34. Lee SH, Park H, Ko ES. Radiomics in breast imaging from techniques to clinical applications: A review. *Korean J Radiol*. 2020;21(7):779–792. doi: 10.3348/kjr.2019.0855
35. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *Breast*. 2020;49(1):74–80. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.018
36. Li H, Giger ML, Huo Z, et al. Computerized analysis of mammographic parenchymal patterns for assessing breast cancer risk: Effect of ROI size and location. *Med Phys*. 2004;31(3):549–555. doi: 10.1118/1.1644514
37. Holbrook MD, Blocker SJ, Mowery YM, et al. Mri-based deep learning segmentation and radiomics of sarcoma in mice. *Tomography*. 2020;6(1):23–33. doi: 10.18383/j.tom.2019.00021
38. Pratt W. Digital Image Processing. Moscow : World; 1982. 480 p.
39. Santos JM, Oliveira BC, de Araujo-Filho J, et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations. *Abdom Radiol*. 2020;45(2):342–353. doi: 10.1007/s00261-019-02299-3
40. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Medica*. 2017;38:122–139. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.05.071
41. Verma M, Raman B, Murala S. Local extrema co-occurrence pattern for color and texture image retrieval. *Neurocomputing*. 2015;165:255–269. doi: 10.1016/j.neucom.2015.03.015
42. Tunalı I, Hall LO, Napel S, et al. Stability and reproducibility of computed tomography radiomic features extracted from peritumoral regions of lung cancer lesions. *Med Phys*. 2019;46(11):5075–5085. doi: 10.1002/mp.13808
43. Nasief H, Zheng C, Schott D, et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2019;3(1):25. doi: 10.1038/s41698-019-0096-z
44. Cui Y, Li Y, Xing D, et al. Improving the prediction of benign or malignant breast masses using a combination of image biomarkers and clinical parameters. *Front Oncol*. 2021;11:629321. doi: 10.3389/fonc.2021.629321

45. Mao N, Yin P, Wang Q, et al. Added value of radiomics on mammography for breast cancer diagnosis: a feasibility study. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(4 Pt A):485–491. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.041
46. Fanizzi A, TM, Losurdo L, et al. A machine learning approach on multiscale texture analysis for breast microcalcification diagnosis. *BMC Bioinformatics*. 2020;21(Suppl 2):91. doi: 10.1186/s12859-020-3358-4
47. Stelzer PD, Steding O, Raudner MW, et al. Combined texture analysis and machine learning in suspicious calcifications detected by mammography: Potential to avoid unnecessary stereotactical biopsies. *Eur J Radiol*. 2020;132:109309. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109309
48. Karahaliou A, Skiadopoulos S, Boniatis I, et al. Texture analysis of tissue surrounding microcalcifications on mammograms for breast cancer diagnosis. *Br J Radiol*. 2007;80(956):648–656. doi: 10.1259/bjr/30415751
49. Li H, Mendel KR, Lan L, et al. Digital mammography in breast cancer: Additive value of radiomics of breast parenchyma. *Radiology*. 2019;291(1):15–20. doi: 10.1148/radiol.2019181113
50. Parekh VS, Jacobs MA. MPRAD: A multiparametric radiomics framework. *arXiv*. 2018.
51. 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). *Med Alph*. 2020;(20):21–29. doi: 10.33667/2078-5631-2020-20-21-29
52. Wang Z, Lin F, Ma H, et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for the prediction of neo-adjuvant chemotherapy-insensitive breast cancers. *Front Oncol*. 2021;11:605230. doi: 10.3389/fonc.2021.605230
53. Zhang HX, Sun ZQ, Cheng YG, et al. A pilot study of radiomics technology based on X-ray mammography in patients with triple-negative breast cancer. *J Xray Sci Technol*. 2019;27(3):485–492. doi: 10.3233/XST-180488
54. Morozov SP, Vladzimirsky AV, Klyashtornyy VG, et al. Clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (Radiology). Moscow: Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 2019. 45 p.
55. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315–1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
56. Rahbar H, McDonald ES, Lee JM, et al. How can advanced imaging be used to mitigate potential breast cancer overdiagnosis? *Academic Radiology*. 2016;23(6):768–773. doi: 10.1016/j.acra.2016.02.008
57. Pinker K. Beyond breast density: Radiomic phenotypes enhance assessment of breast cancer risk. *Radiology*. 2019;290(1):50–51. doi: 10.1148/radiol.2018182296
58. Sun W, Tseng TL, Qian W, et al. Using multiscale texture and density features for near-term breast cancer risk analysis. *Med Phys*. 2015;42(6):2853–2862. doi: 10.1118/1.4919772
59. Kontos D, Winham SJ, Oustimov A, et al. Radiomic phenotypes of mammographic parenchymal complexity: Toward augmenting breast density in breast cancer risk assessment. *Radiology*. 2019;290(1):41–49. doi: 10.1148/radiol.2018180179
60. Yang J, Wang T, Yang L, et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using mammography-based radiomics method. *Sci Rep*. 2019;9(1):4429. doi: 10.1038/s41598-019-40831-z
61. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep*. 2016;6:23428. doi: 10.1038/srep23428
62. Lu L, Ehmke RC, Schwartz LH, Zhao B. et al. Assessing agreement between radiomic features computed for multiple CT imaging settings. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166550. doi: 10.1371/journal.pone.0166550
63. Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep*. 2013;3:3529. doi: 10.1038/srep03529
64. Qiu Q, Duan J, Gong G, et al. Reproducibility of radiomic features with GrowCut and GraphCut semiautomatic tumor segmentation in hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2017;6(5). doi: 10.21037/tcr.2017.09.47
65. Qiu Q, Duan J, Duan Z, et al. Reproducibility and non-redundancy of radiomic features extracted from arterial phase CT scans in hepatocellular carcinoma patients: Impact of tumor segmentation variability. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(3):453–464. doi: 10.21037/qims.2019.03.02
66. Hunter LA, Krafft S, Stingo F, et al. High quality machine-robust image features: Identification in nonsmall cell lung cancer computed tomography images. *Med Phys*. 2013;40(12):121916. doi: 10.1118/1.4829514
67. 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
68. Chalkidou A, O'Doherty M, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124165. doi: 10.1371/journal.pone.0124165
69. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):377–390. doi: 10.1002/jmri.26654
70. Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:43. doi: 10.1038/s41523-017-0045-3
71. Whitney HM, Taylor NS, Drukker K, et al. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset. *Acad Radiol*. 2019;26(2):202–209. doi: 10.1016/j.acra.2018.04.019
72. Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, et al. A new challenge for radiologists: radiomics in breast cancer. *BioMed Research International*. 2018;2018:6120703. doi: 10.1155/2018/6120703
73. Bickelhaupt S, Paech D, Kickingereder P, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):604–616. doi: 10.1002/jmri.25606
74. Han L, Zhu Y, Liu Z, et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3820–3829. doi: 10.1007/s00330-018-5981-2
75. 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

- 76.** Ma W, Ji Y, Qi L, et al. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. *Clin Radiol.* 2018;73(10):909.e1–909.e5. doi: 10.1016/j.crad.2018.05.027
- 77.** Jagadish K, Sheela GM, Naidu BP, et al. Big data analytics and radiomics to discover diagnostics and therapeutics for gastric cancer. In: *Recent Advancements in Biomarkers and Early Detection of Gastrointestinal Cancers.* 2020. P. 213–219. doi: 10.1007/978-981-15-4431-6_12

- 78.** Scheckenbach K. Radiomics: Big data instead of biopsies in the future? *Laryngorhinootologie.* 2018;97(S 01):S114–S141. doi: 10.1055/s-0043-121964
- 79.** European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging.* 2015;6(2):141–155. doi: 10.1007/s13244-015-0394-0

ОБ АВТОРАХ

* Семенов Серафим Сергеевич;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2585-0864>;
eLibrary SPIN: 4790-0416; e-mail: s.semenov@npcmr.ru

Говорукина Вероника Георгиевна;

e-mail: govorukhinaver@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-9618>;
eLibrary SPIN: 7038-8580

Гележе Павел Борисович, к.м.н.;

e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-2202>;
eLibrary SPIN: 4841-3234

Диденко Вера Владимировна;

e-mail: didenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>;
eLibrary SPIN: 5033-8376

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор;

e-mail: morozov@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720

Андрейченко Анна Евгеньевна, к.физ.-мат.н.;

e-mail: a.andreychenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>;
eLibrary SPIN: 6625-4186

AUTHORS' INFO

* Serafim S. Semenov, MD;

address: 24-1 Petrovka street, 127051 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2585-0864>;
eLibrary SPIN: 4790-0416; e-mail: s.semenov@npcmr.ru

Veronika G. Govorukhina, MD;

e-mail: govorukhinaver@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-9618>;
eLibrary SPIN: 7038-8580

Pavel B. Gelezhe, MD, Cand. Sci. (Med.);

e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-2202>;
eLibrary SPIN: 4841-3234

Vera V. Didenko, MD;

e-mail: didenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>;
eLibrary SPIN: 5033-8376

Sergey P. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: morozov@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720

Anna E. Andreychenko, Cand. Sci. (Phys.-Math.);

e-mail: a.andreychenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>;
eLibrary SPIN: 6625-4186

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

Кавернозные мальформации головного мозга и современные взгляды на их лечение

Е.Н. Гиря¹, В.Е. Сеницын², А.С. Токарев^{1, 3}

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

³ Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кавернозные мальформации головного мозга благодаря развитию современных методов нейровизуализации являются в последние годы всё чаще обнаруживаемой патологией. Несмотря на доброкачественный характер течения в большинстве случаев, данные образования могут приводить к развитию судорожного синдрома и серьёзным неврологическим нарушениям. Как правило, причинами клинических симптомов являются кровоизлияния в структуру каверном и окружающую паренхиму головного мозга. Выбор тактики ведения пациентов с кавернозными мальформациями головного мозга зависит от типа мальформации, её размеров, локализации, наличия повторных кровоизлияний и клинической картины.

Данный обзор литературы посвящён современным методам лечения кавернозных мальформаций головного мозга, в частности хирургическим подходам. В случаях глубинного расположения очагов в функционально значимых зонах головного мозга, для которых характерен максимальный риск осложнений при хирургическом вмешательстве, альтернативными выступают методы лучевой терапии, такие как стереотаксическая радиохирургия, протонная терапия. Рассматриваются возможности, эффективность и безопасность стереотаксического радиохирургического лечения, использование протонной терапии в лечении кавернозных мальформаций. Выявлены преимущества лучевых методов лечения кавернозных мальформаций.

Ключевые слова: кавернозные мальформации; лучевая диагностика; МРТ; обзор; аппарат Гамма-нож; протонная терапия; радиохирургическое лечение; стереотаксическая лазерная абляция.

Как цитировать

Гиря Е.Н., Сеницын В.Е., Токарев А.С. Кавернозные мальформации головного мозга и современные взгляды на их лечение // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 200–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

Cavernous malformations of the brain and modern views on their treatment

Elena N. Girya¹, Valentin E. Sinitsyn², Aleksei S. Tokarev^{1, 3}

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cavernous malformations of the brain have become an increasingly common pathology in recent years, thanks to the advancement of modern methods of neuroimaging. Despite the benign nature of the course in most cases, these formations can cause convulsions and serious neurological disorders. Typically, clinical manifestations are caused by hemorrhages in the structure of the cavernous and surrounding parenchyma of the brain. The management strategy chosen for patients with cerebral cavernous malformations is determined by the type of malformation, its size, localization, the presence of repeated hemorrhages, and the clinical picture.

This literature review focuses on modern methods of treating cerebral cavernous malformations. The main methods of treatment for cavernous malformations of the brain, particularly surgical treatment, have been analyzed. If surgical intervention is not possible, alternative methods of treatment include radiation therapy, such as stereotactic radiosurgery, and proton therapy, in cases of deep location of foci in functionally significant areas of the brain, which are characterized by the highest risk of complications. The possibilities, efficacy, and safety of stereotactic radiosurgical treatment are discussed, as well as the use of proton therapy in the treatment of cavernous malformations. Furthermore, radiation therapy has been shown to be beneficial for cavernous malformations.

Keywords: cavernous malformations; radiation diagnostics; MRI; review; Gamma knife; proton therapy; radiosurgical treatment; stereotactic laser ablation.

To cite this article

Girya EN, Sinitsyn VE, Tokarev AS. Cavernous malformations of the brain and modern views on their treatment. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):200–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

Received: 12.02.2021

Accepted: 05.04.2021

Published: 01.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

大脑海绵状畸形及其治疗的现代观点

Elena N. Giry¹, Valentin E. Sinitsyn², Aleksei S. Tokarev^{1, 3}

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

简评

由于现代神经影像学方法的发展，近年来大脑海绵状畸形已成为越来越可检测的病理。尽管在大多数情况下病程的性质是良性的，但这些形成可导致惊厥综合征和严重神经系统疾病的发展。基本上临床症状的原因是洞穴结构和大脑周围实质的出血。大脑海绵状畸形患者的管理策略的选择取决于畸形的类型，其大小，定位，反复出血的存在和临床情况。

这篇文献综述致力于海绵体畸形的现代治疗方法。我们分析治疗脑海绵状畸形的�主要方法，特别是手术治疗。无法手术干预的时候，在大脑功能显着区域的病灶深度定位的情况下，其特征在于并发症的最大风险，放射治疗的替代方法是如立体定向放射外。同时审查立体定向放射外科治疗的可能性，有效性和安全性，使用质子治疗治疗海绵体畸形。揭示了治疗海绵体畸形的辐射方法的优点。

关键词：海绵体畸形；放射诊断；MRI；综述；伽玛刀装置；质子治疗；放射外科治疗；立体定向激光消融。

引用本文：

Girya EN, Sinitsyn VE, Tokarev AS. 大脑海绵状畸形及其治疗的现代观点. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):200–210.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

收到: 12.02.2021

接受: 05.04.2021

发布日期: 01.07.2021

绪论

海绵状畸形 (CM) 是指大脑和脊髓的血管形成, 血液流动水平低, 由带有内皮层的海绵组成 [1-4]。CMs 在大脑的上和下肌腱区域都发现, 较少见于脊髓 [5-8]。

这些病变是继静脉发育异常之后第二常见的中枢神经系统血管畸形 [9-11]。

男性和女性的 CM 患病率相同。尽管 CM 也可以在儿童中发现, 但诊断通常发生在 20 岁和 40 岁之间。在大多数情况下 CM 可能不会在临床上表现出来, 但是随着时间的推移, 它会导致严重的局灶性和脑神经系统症状, 通常是由 CM 破裂并出血到地层结构和大脑周围物质中引起的 [12]。

管根据多项研究迄今为止已经确定了此类患者发生出血和癫痫发作的风险水平, 但明确识别可改变的风险因素仍是一项重大挑战。

CM 患者的管理包括对其进行监测或进行手术 [13, 14]。

脑海绵状血管畸形的外科治疗

显微外科切除术仍然是 CM 治疗的“黄金”标准, 它可以永久性地减轻患者伴随的这种病理表现和与出血相关的神经功能缺损的风险。进行手术干预的风险评估取决于形成的大小和位置与大脑表面的接近程度以及外科医生的经验 [15]。手术治疗的目标是彻底清除骨基质和周围潜在的致痫区 [16]。然而, 如果这些病变靠近重要结构 (相距小于 1 cm) 则完全切除会导致术后神经损伤。CM 定位于大脑区域 (如丘脑、基底神经节或脑干) 的情况下手术通常仅在频繁复发性出血或患者病情显着恶化的情况下进行。

许多作者指出, 手术治疗并发症的发生率相对较低, 但超过了先前未确诊患者的出血风险。因此手术切除无症状病灶, 尤其是当它们位于脑干深处或位于脑干时是不合理的。

病灶的深层位置 (在基底神经节或丘脑中) 需要技术上复杂的手术, 其中大脑的关键结构包括白质的细胞核和束可能会受到影响; 存在损伤穿支动脉的风险。即使在经验丰富的专家中进行此类干预时, 术后并发症的发生率为 5-18%, 死亡频率接近 2% [17]。

总的来说, 尽管手术技术不断进步和进步, 但仍有大量患者没有手术方法或治疗不彻底 CM 继续发挥作用。治疗这部分患者时, 立体定向照射 (放射外科和立体定向放射治疗) 的地位越来越高。

脑海绵状血管畸形放射外科治疗的可行性、有效性和安全性

近年来, 越来越多的报道表明, 使用放射治疗动脉血管畸形和硬膜动脉瘘 [18-20]。个别工作中, 证明了该方法在 CM 治疗中的应用可能性。使用这种治疗的主要适应症是直径达 3 厘米的 CM 位于大脑的深部 - 并发症风险最大的区域。立体定向放射手术是目前治疗 CM 患者的主要放疗方法之一。一些不受控制的研究表明, 放射手术后出血复发的风险在两年后降低。

C.C. Lee 和合著者的研究致力于研究使用伽玛刀装置治疗脑部 CM 患者的放射外科治疗的有效性和安全性 [21]。作者分析了 261 例 331 例有症状 CM 的治疗结果; 患者平均年龄 39.9 岁, 平均骨髓体积 3.1 毫升。整个治疗期间的平均辐射剂量为 11.9 Gy。对患者进行了 69 个月的随访。一些患者在初次出血后被诊断为 CM; 治疗前共诊断出血 136 例。

一般来说, 研究人员得出结论, 放射外科治疗降低了骨髓患者出血的风险, 因此, 对于难以进行骨髓手术或患者有严重伴发疾病的患者, 所使用的方法是一种有效的替代治疗选择。

A.U. Kefeli 和合著者尝试评估使用伽玛刀治疗脑干 CM 的结果 [22]。该研究包括 82 名患者他们在治疗前有 1 至 3 次经 X 射线证实的出血事件。治疗后平均靶体积为 0.3 ml, 最大辐射剂量为 12 Gy。患者在手术前平均随访 25.5 个月, 手术后平均随访 50.3 个月。年治疗前出血率为 8.6%。治疗后整个随访期内, 仅有 3 例患者出现反复出血, 因此年内反复出血频率为 0.87%, 即 这种治疗方法显着降低了此类并发症的风险。

迄今为止 CM 出血风险的大小尚未明确定义。对 CM 自然病程的观察表明, 出血的年风险在 2.3% 到 4.1% 之间, 而在外科治疗中, 其值在每年 2.7%

到6.8%之间[23, 24]。然而初次出血后CM再出血的风险增加,达到40%[25]。

R. Wen和合著者进行荟萃分析以评估伽玛刀治疗骨髓的临床疗效,结果显示术后前两年和后两年的出血频率无显著差异(RR 2.81; 95%可信区间0.20–13.42) [26]。

近年来的研究表明,在使用伽玛刀装置进行BM治疗后的前2年,出血频率每年从39.5%下降到7.2%,在随后的几年里,从3.6%下降到1% [22, 27, 28]。

研究CM整个观察期内的出血频率时,D. Kondziolka和合著者发现放射外科手术前出血的年发生率为5.9%,2年后为1.1% [29]。R. Aboukais和合著者表明该指标从3.16%下降到2.46% [30]。根据R. Lopez-Serrano和合著者放射外科治疗前的年出血率为3.06%,放射外科治疗后约为1.4% [31]。

一些作者认为,伽玛刀的有效性在放射外科治疗后2–3年充分体现,这是由于CM体积随着时间的推移而减少,这是由于照射后发生硬化和血管血栓形成的过程 [31, 32]。

讨论的问题是出血频率的降低是否与放射外科干预的表现有关,还是CM的自然病程的结果 [21]。

认为放射外科治疗血管畸形的机制是以血管内皮细胞增殖和透明化为基础的,透明化导致血管腔关闭。R. Gewirtz和合著者和I. Nyáry和合著者对接受放射外科治疗的患者的CM组织进行组织学检查。结果发现纤维蛋白样坏死、内皮细胞破坏和结缔组织间质明显纤维化的迹象 [33, 34]。

K. Park和合著者分析了45例患者(14名男性、31名女性)用伽玛刀对脑干症状CM进行放射手术治疗的远期结果[27]。患者观察5年以上;平均持续时间为9.31年(从5.1年到19.4年)。进行放射手术治疗之前,所有患者都有一次或多次症状性出血。这些出血伴随着神经缺损的表现,包括颅脑神经功能紊乱、偏瘫、偏瘫、痉挛、霍雷亚。CM的平均靶体积为1.82 立方厘米,最大照射剂量的中位数为13 Gy。根据获得的结果,作者得出结论使用伽玛刀进行放射外科治疗是一种安全且临床有效的治疗CM的方法,可以减少复发性出血的频率。

2019年进行了三项关于使用伽玛刀(> 100例,至少随访4年)治疗复发性出血性或症状的

CMs 的大型研究 [35–37]。这些研究共包括530名患者。Y. Kida研究提出使用伽玛刀放射外科治疗BM后的年出血发生率从9.5%(1年内)下降到4.7%(2年内) [37]。其他研究中使用这种方法后的年出血发生率从15%(2年后)下降到2.4%(2年后) [35]。

有研究者认为患者的性别、介入治疗前神经系统表现的严重程度CM的大小、周围组织的水肿程度、放射剂量是影响放射外科治疗患者出血频率的因素[36]。同时B. Kim和合著者在使用伽玛刀治疗时,根据患者的骨髓体积、辐射剂量、性别和年龄,在出血频率上没有发现统计学上的显著差异 [38]。

大多数CM患者的常见并发症是癫痫发作,出血的发展与癫痫发作之间存在相关性。通常伴有出血的CM患者伴随头痛或头晕 [37]。实验研究表明血凝块代谢物的沉积,尤其是铁可以作为类似的致癫痫因素。使用磁共振成像(MRI)的研究已经证实了这类患者的癫痫发作和出血之间的关系。这种病理学中发生癫痫发作的另一个危险因素是CM的定位,主要是幕上、古皮质和颞叶。K. Menzler和合著者比MRI数据表明在81名大脑皮层受累的CM患者中,49名癫痫发作,而17名完全位于皮质下的BM患者中没有一个出现癫痫发作 [39]。

考虑到CM放射外科治疗的并发症,首先应该注意的是脑部出现放射损伤并出现神经系统疾病的风险包括头痛、头晕、面神经麻痹、面部感觉异常、复视、构音障碍、和四肢无力 [30]。另一个严重的副作用是辐射坏死,它可以促进肿瘤的发展[40]

一些研究人员对辐射暴露诱导新CM形成的能力表示担忧,尤其是在儿童中,以及在家族性疾病的情况下 [41]。

脑干CM放射外科治疗期间的最佳限制辐射剂量尚未明确定义。然而C. Lee和合著者认为11 Gy的限值足以降低此类治疗的放射并发症风险 [21, 38]。使用该水平的剂量是有效的,而使用伽玛刀2年后出血风险降低至2.4%,并且神经系统状态有所改善;辐射引起的并发症发生率为2.32%。

一般而言脑干CM放射外科治疗期间相对于放射毒性而言安全的放射治疗剂量为11–13 Gy [42]。

根据目前进行放射外科手术的建議,这种方法应被视为一种治疗有出血史的脑部区域组织损伤手术风险高得无法接受的单一 CM 的方法[43]。专家意見建議在以下情况下不建議使用这些方法,当 CM 可用于手术治疗时,以及在沒有症状和家族性病理的情况下。

这些结构的立体定向激光消融也被认为是治疗具有癲癇样表现的 CM 的潜在有希望的方法[44]。

因此,脑部放射外科治疗CM是一种相对安全的方法,使用时不会观察到许多并发症,特别是血管破裂和脑组织损伤。使用这种方法意味着单次应用整个剂量的辐射,一方面,这是获得所需结果所必需的,另一方面,它对周围的大脑物质来说是足够安全的。这种方法的特点是治疗CM的效率最高。同时在某些情况下,CM的大小(体积)不允许安全使用所需的辐射剂量,而剂量的减少会导致作用效果的降低[45]。

按照C.C. Lee和合著者CM放射外科治疗的有效性受到神经影像学方法能力不足、高辐射剂量($> 15\text{ Gy}$)以及目标区域覆盖不完整或过度的限制[21]。神经影像学(MRI的使用)、辐射剂量的优化和使用适当软件的干预计划的进步已显著降低了此类治疗并发症的风险。

质子治疗海绵状血管畸形

当无法进行手术切除或患者拒绝接受手术时,质子治疗是一种更先进的放射治疗方法。CM质子治疗与立体定向放射外科治疗一样,解决了在地层结构中实现闭塞的问题,从而降低了后续出血的风险。质子治疗的优点是可以对肿瘤进行足够准确的照射(精度约为 0.5 毫米),同时对健康组织的损伤最小,并降低副作用的风险[46]。

5至90个月期间观察治疗效果。70%的病例中肿瘤完全消失。茎周海绵状血管瘤的质子放射外科治疗方案如图1所示[47]。

结论

海绵状血管瘤是脑血管肿瘤,其发展机制基于血管增殖、畸形和出血性血管病的过程。临床症状的主要原因是海绵状血管瘤结构中的反复出血,随后铁在大脑周围组织中沉积,这可导致癲癇发生灶,尤其是当海绵状血管瘤位于大脑的颞叶和古皮质区域时。改进诊断和治疗方法是一个多学科的问题。

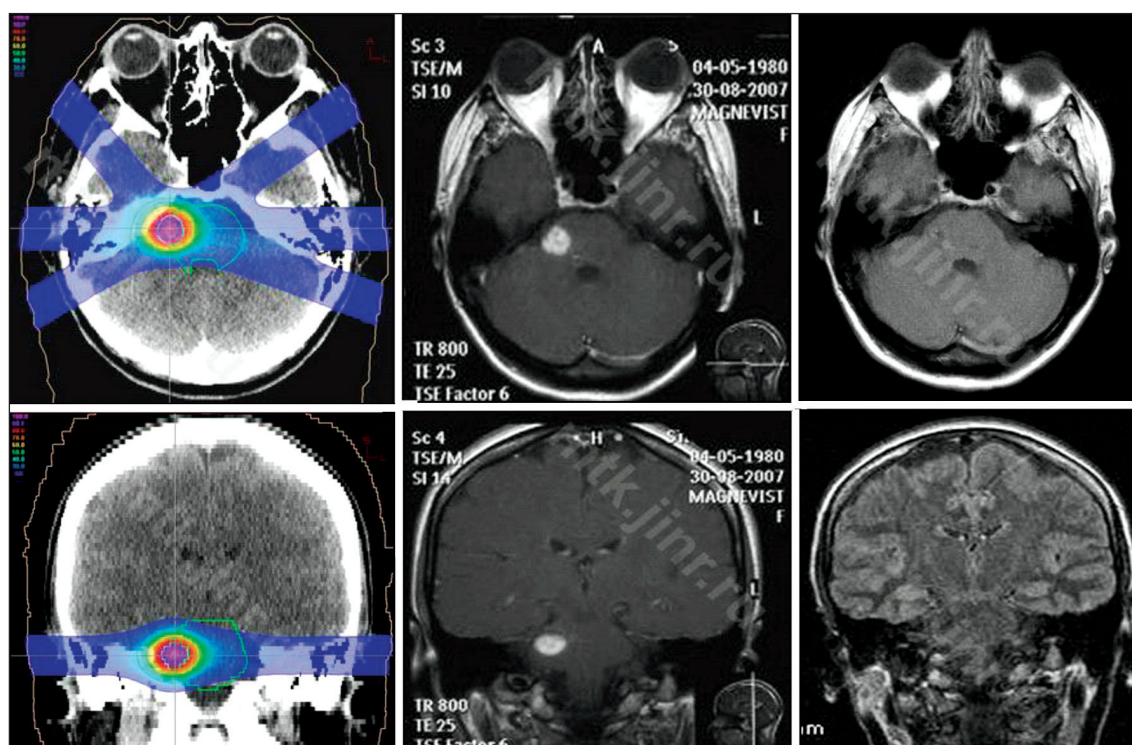


图 1骨膜海绵状血管瘤质子放射外科手术计划: 治疗前和治疗后 3 个月(海绵状血管瘤完全吸收)的 MRI 对比。

治疗方法的选择取决于畸形的类型、大小、位置以及是否有出血史。由于在很大一部分患有CM的患者中, 外科手术并发症的风险很高, 对于这类患者以及家族性CM患者来说, 开发其他外科治疗方法是非常重要的。这些领域越来越多地包括目前使用的立体定向放射治疗方法。

附加信息

资金来源。这项研究没有赞助商的支持。

利益冲突。作者声明, 没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

作者贡献。Girya-搜索有关该主题的出版物, 文学分析, 文字写作; 作为。A.S. Tokarev -确定审查的主要重点, 对文献审查进行专家评估, 对获得的结果进行处理; V.Ye. Sinitsyn-文献综述的专家评估, 所获得结果的处理, 系统化和评论的最终编辑。所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念, 研究和准备工作做出了重大贡献, 并在发表前阅读并批准了最终版本)。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муха А.М., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Кавернозные мальформации головного мозга // Неврологический журнал. 2013. Т. 18, № 5. С. 46–51.
2. Попов В.Е., Лившиц М.И., Башлачев М.Г., Наливкин А.Е. Кавернозные мальформации у детей: обзор литературы // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 2. С. 146–159. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-146-159
3. Caton M.T., Shenoy V.S. Cerebral Cavernous Malformations. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. doi: 10.20959/wjpr202011-18275
4. Flemming K.D., Brown R.D. Epidemiology and natural history of intracranial vascular malformations. In: H.R. Winn, ed. Youmans & Winn neurological surgery, 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017. P. 3446–3463e7.
5. Готко А.В., Kivelev J.V., Сон А.С. Кавернозные мальформации головного и спинного мозга // Український нейрохірургічний журнал. 2013. № 3. С. 10–15.
6. Родич А., Смянович А., Сидорович Р., и др. Современные подходы к хирургическому лечению кавернозных ангиом головного мозга // Наука и инновации. 2018. Т. 10, № 188. С. 70–73.
7. Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis // J Neurosurg. 2013. Vol. 118, N 2. P. 437–443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280
8. Kearns K.N., Chen C.J., Tvrdik P., et al. Outcomes of surgery for brainstem cavernous malformations: a systematic review // Stroke. 2019. Vol. 50, N 10. P. 2964–2966. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026120
9. Сазонов И.А., Белоусова О.Б. Кавернозная мальформация, вызвавшая развитие обширной острой субдуральной гематомы. Случай из практики и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2019. Т. 83, № 3. С. 73–76. doi: 10.17116/neiro20198303173
10. Mouchtouris N., Chalouhi N., Chitale A., et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment // Scientific World Journal. 2015. Vol. 2015, N 808314. doi: 10.1155/2015/808314
11. Negoto T., Terachi S., Baba Y., et al. Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: timing and strategy of surgical treatment. Two case reports and review of the literature // World Neurosurgery 2018. Vol. 111. P. 227–234. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.111
12. Batra S., Lin D., Recinos P.F., et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment // Nature Reviews Neurology. 2009. Vol. 5, N 12. P. 659–670. doi: 10.1038/nrneurol.2009.177
13. Al-Shahi Salman R., White P.M., Counsell CE., et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations // JAMA. 2014. Vol. 311, N 16. P. 1661–1669. doi: 10.1001/jama.2014.3200
14. Hakim A.A., Gralla J., Rozeik C., et al. Anomalies and normal variants of the cerebral arterial supply: A comprehensive pictorial review with a proposed workflow for classification and significance // J Neuroimaging. 2018. Vol. 28, N 1. P. 14–35. doi: 10.1111/jon.12475
15. Полковников А.Ю. Артериовенозные мальформации полушарий большого мозга с ядром малого и среднего размеров, особенности клинических проявлений и методы хирургического лечения // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2013. Т. 2, № 12. С. 033–038.
16. Chang E.F., Wang D.D., Barkovich A.J., et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development // Ann Neurol. 2011. Vol. 70, N 1. P. 151–162. doi: 10.1002/ana.22399
17. Pasqualin A., Meneghelli P., Giammarusti A., Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas // Acta Neurochir Suppl. 2014. Vol. 119. P. 117–123. doi: 10.1007/978-3-319-02411-0_20
18. Маряшев С.А. Стереотаксическое облучение артериовенозных мальформаций головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2016. 26 с.
19. Shimizu K., Kosaka N., Yamamoto T., et al. Arterial spin labeling perfusion-weighted MRI for long-term follow-up of a cerebral arteriovenous malformation after stereotactic radiosurgery // Acta Radiol Short Rep. 2014. Vol. 3, N 1. doi: 10.1177/2047981613510160
20. Seo Y., Kim D.G., Dho Y.S., et al. A Retrospective analysis of the outcomes of dural arteriovenous fistulas treated with gamma knife radiosurgery: a single-institution experience // Stereotactic Functional Neurosurgery. 2018. Vol. 96, N 1. P. 46–53. doi: 10.1159/000486685

21. Lee C.C., Wang W.H., Yang H.C., et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 19743. doi: 10.1038/s41598-019-56119-1
22. Kefeli A.U., Sengoz M., Peker S. Gamma knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas // *Turk Neurosurg*. 2018. Vol. 29, N 1. P. 14–19. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21690-17.1
23. Cantu C., Murillo-Bonilla L., Arauz A., et al. Predictive factors for intracerebral hemorrhage in patients with cavernous angiomas // *Neurol Res*. 2005. Vol. 27, N 3. P. 314–318. doi: 10.1179/016164105X39914
24. Wang C.C., Liu A., Zhang J., et al. Surgical management of brainstem cavernous malformations: report of 137 cases // *Surg Neurol*. 2003. Vol. 59, N 6. P. 444–454. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00187-3
25. Abula A.A., Turner J.D., Mitha A.P., et al. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations // *Neurosurgical Focus*. 2010. Vol. 29, N 3. P. E8. doi: 10.3171/2010.6.FOCUS10128
26. Wen R., Shi Y., Gao Y., et al. The efficacy of gamma knife radiosurgery for cavernous malformations: a meta-analysis and review // *World Neurosurgery*. 2019. Vol. 123. P. 371–377. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.046
27. Park S.H., Hwang S.K. Gamma knife radiosurgery for symptomatic brainstem intra-axial cavernous malformations // *World Neurosurgery*. 2013. Vol. 80, N 6. P. 261–266. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.013
28. Frischer J.M., Gatterbauer B., Holzer S., et al. Microsurgery and radiosurgery for brainstem cavernomas: effective and complementary treatment options // *World Neurosurgery*. 2014. Vol. 81, N 3-4. P. 520–528. doi: 10.1016/j.wneu.2014.01.004
29. Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C., Kestle J.R. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations // *J Neurosurg*. 1995. Vol. 83, N 5. P. 825–831. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0825
30. Aboukais R., Estrade L., Devos P., et al. Gamma knife radiosurgery of brainstem cavernous malformations // *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016. Vol. 94, N 6. P. 397–403. doi: 10.1159/000452844
31. Lopez-Serrano R., Martinez N.E., Kusak M.E., et al. Significant hemorrhage rate reduction after gamma knife radiosurgery in symptomatic cavernous malformations: long-term outcome in 95 case series and literature review // *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017. Vol. 95, N 6. P. 369–378. doi: 10.1159/000480664
32. Shin S.S., Murdoch G., Hamilton R.L., et al. Pathological response of cavernous malformations following radiosurgery // *J Neurosurg*. 2015. Vol. 123, N 4. P. 938–944. doi: 10.3171/2014.10.jns14499
33. Gewirtz R.J., Steinberg G.K., Crowley R., Levy R.P. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation // *Neurosurgery*. 1998. Vol. 42, N 4. P. 738–741. doi: 10.1097/00006123-199804000-00031
34. Nyary I., Major O., Hanzely Z., Szeifert G.T. Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-Gy irradiation // *J Neurosurg*. 2005. Vol. 102, Suppl. P. 56–58. doi: 10.3171/sup.2005.102.s_supplement.0056
35. Monaco E.A., Khan A.A., Niranjana A., et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations // *Neurosurgical Focus*. 2010. Vol. 29, N 3. E11. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10151
36. Tian K.B., Zheng J.J., Ma J.P., et al. Clinical course of untreated thalamic cavernous malformations: hemorrhage risk and neurological outcomes // *J Neurosurg*. 2017. Vol. 127, N 3. P. 480–491. doi: 10.3171/2016.8.JNS16934
37. Kida Y. Radiosurgery for cavernous malformations in basal ganglia, thalamus and brainstem // *Prog Neurol Surg*. 2009. Vol. 22. P. 31–37. doi: 10.1159/00016338
38. Kim B.S., Yeon J.Y., Kim J.S. et al. Gamma Knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose // *Clin Neurol Neurosurg*. 2014. Vol. 126, P. 110–114. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.08.028
39. Menzler K. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization // *Neurosurgery*. 2010. Vol. 67. P. 918–924. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181eb5032
40. Liao C., Visocchi M., Zhang W., et al. Management of cerebral radiation necrosis: a retrospective study of 12 patients // *Acta Neurochir Suppl*. 2017. Vol. 124. P. 195–201. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3_30
41. Akers A., Salman R.A., Awad I., et al. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel // *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80, N 5. P. 665–680. doi: 10.1093/neuros/nyx091
42. Garcia R.M., Ivan M.E., Lawton M.T. Brainstem cavernous malformations: surgical results in 104 patients and a proposed grading system to predict neurological outcomes // *Neurosurgery*. 2015. Vol. 76, N 3. P. 265–277. doi: 10.1227/NEU.0000000000000602
43. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шетова И.М., и др. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации // *Нейрохирургия*. 2017. № 4. С. 11–20.
44. Willie J.T., Malcolm J.G., Stern M.A., et al. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations // *Epilepsia*. 2019. Vol. 60, N 2. P. 220–232. doi: 10.1111/epi.14634
45. Amponsah K., Ellis T.L., Chan M.D., et al. Retrospective analysis of imaging techniques for treatment planning and monitoring of obliteration for gamma knife treatment of cerebral arteriovenous malformation // *Neurosurgery*. 2012. Vol. 71, N 4. P. 893–899. doi: 10.1227/neu.0b013e3182672a83
46. Chen C.C., Chapman P., Petit J., et al. Proton radiosurgery in neurosurgery // *Neurosurg Focus*. 2007. Vol. 23, N 6. E5. doi: 10.3171/FOC-07/12/E5
47. Медико-технический комплекс: Объединенный институт ядерных исследований. Кавернозные ангиомы (каверномы) [Интернет]. Режим доступа: http://mtk.jinr.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=53. Дата обращения: 14.03.2021.

REFERENCES

1. Mukha AM, Dashyan VG, Krylov VV. Cavernous malformations of the brain. *Neurological Journal*. 2013;18(5):46–51. (In Russ).
2. Popov VE, Livshits MI, Bashlachev MG, Nalivkin AE. Cavernous malformations in children: a literature review. *Alma-*

- nac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):146–159. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-146-159
3. Caton MT, Shenoy VS. Cerebral Cavernous Malformations. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. doi: 10.20959/wjpr202011-18275
 4. Flemming KD, Brown RD Jr. Epidemiology and natural history of intracranial vascular malformations. In: H.R. Winn, ed. Youmans and Winn neurological surgery, 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017.
 5. Gotko AV, Kivelev JV, Sleep AS. Cavernous malformations of the brain and spinal cord. *Ukrainian neurosurgical Journal*. 2013;(3):10–15. (In Russ).
 6. Rodich A, Smeyanovich A, Sidorovich R, et al. Modern approaches to the surgical treatment of cavernous angiomas of the brain. *Science and Innovation*. 2018;10(188):70–73. (In Russ).
 7. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J. Neurosurg*. 2013;118(2):437–443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280
 8. Kearns KN, Chen CJ, Tvrdik P, et al. Outcomes of surgery for brainstem cavernous malformations: a systematic review. *Stroke*. 2019;50(10):2964–2966. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026120
 9. Sazonov IA, Belousova OB. Cavernous malformation, which caused the development of extensive acute subdural hematoma. Case study and literature review. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2019;3(3):73–76. (In Russ). doi: 10.17116/neiro20198303173
 10. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *Scientific World Journal*. 2015;2015:808314. doi: 10.1155/2015/808314
 11. Negoto T, Terachi S, Baba Y, et al. Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: timing and strategy of surgical treatment. Two case reports and review of the literature. *World Neurosurg*. 2018;111:227–234. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.111
 12. Batra S, Lin D, Recinos PF, et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(12):659–670. doi: 10.1038/nrneurol.2009.177
 13. Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA*. 2014;311(16):1661–1669. doi: 10.1001/jama.2014.3200
 14. Hakim AA, Gralla J, Rozeik C, et al. Anomalies and normal variants of the cerebral arterial supply: A comprehensive pictorial review with a proposed workflow for classification and significance. *J Neuroimaging*. 2018;28(1):14–35. doi: 10.1111/jon.12475
 15. Polkovnikov AY. Arteriovenous malformations of the cerebral hemispheres with a small and medium-sized nucleus, features of clinical manifestations and methods of surgical treatment. *Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*. 2013;2(12):033–038. (In Russ).
 16. Chang EF, Wang DD, Barkovich A, et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2011;70(1):151–162. doi: 10.1002/ana.22399
 17. Pasqualin A, Meneghelli P, Giammarusti A, Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. *Acta Neurochir Suppl*. 2014;119:117–123. doi: 10.1007/978-3-319-02411-0_20
 18. Maryashev SA. Stereotactic irradiation of arteriovenous malformations of the brain [dissertation abstract]. Moscow; 2016. 26 p. (In Russ).
 19. Shimizu K, Kosaka N, Yamamoto T, et al. Arterial spin labeling perfusion-weighted MRI for long-term follow-up of a cerebral arteriovenous malformation after stereotactic radiosurgery. *Acta Radiol Short Rep*. 2014;3(1). doi: 10.1177/2047981613510160
 20. Seo Y, Kim DG, Dho YS, et al. A retrospective analysis of the outcomes of dural arteriovenous fistulas treated with gamma knife radiosurgery: a single-institution experience. *Stereotactic Functional Neurosurgery*. 2018;96(1):46–53. doi: 10.1159/000486685
 21. Lee CC, Wang WH, Yang HC, et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation. *Sci Rep*. 2019;9(1):19743. doi: 10.1038/s41598-019-56119-1
 22. Kefeli AU, Sengoz M, Peker S. Gamma knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas. *Turk Neurosurg*. 2018;29(1):14–19. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21690-17.1
 23. Cantu C, Murillo-Bonilla L, Arauz A, et al. Predictive factors for intracerebral hemorrhage in patients with cavernous angiomas. *Neurol Res*. 2005;27(3):314–318. doi: 10.1179/016164105X39914
 24. Wang CC, Liu A, Zhang J, et al. Surgical management of brainstem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol*. 2003;59(6):444–454. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00187-3
 25. Abila AA, Turner JD, Mitha AP, et al. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(3):E8. doi: 10.3171/2010.6.FOCUS10128
 26. Wen R, Shi Y, Gao Y, et al. The efficacy of gamma knife radiosurgery for cavernous malformations: a meta-analysis and review. *World Neurosurgery*. 2019;123:371–377. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.046
 27. Park SH, Hwang SK. Gamma knife radiosurgery for symptomatic brainstem intra-axial cavernous malformations. *World Neurosurgery*. 2013;80(6):261–266. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.013
 28. Frischer JM, Gatterbauer B, Holzer S, et al. Microsurgery and radiosurgery for brainstem cavernomas: effective and complementary treatment options. *World Neurosurgery*. 2014;81(3-4):520–528. doi: 10.1016/j.wneu.2014.01.004
 29. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg*. 1995;83(5):825–831. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0825
 30. Aboukakis R, Estrade L, Devos P, et al. Gamma knife radiosurgery of brainstem cavernous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(6):397–403. doi: 10.1159/000452844
 31. Lopez-Serrano R, Martinez NE, Kusak ME, et al. Significant hemorrhage rate reduction after gamma knife radiosurgery in symptomatic cavernous malformations: long-term outcome in 95 case series and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(6):369–378. doi: 10.1159/000480664
 32. Shin SS, Murdoch G, Hamilton RL, et al. Pathological response of cavernous malformations following radiosurgery. *J Neurosurg*. 2015;123(4):938–944. doi: 10.3171/2014.10.jns14499
 33. Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation. *Neurosurgery*. 1998;42(4):738–741. doi: 10.1097/00006123-199804000-00031
 34. Nyary I, Major O, Hanzely Z, Szeifert GT. Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-gy irradiation. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):56–58. doi: 10.3171/sup.2005.102.s_supplement.0056

35. Monaco EA, Khan AA, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(3):E11. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10151
36. Tian KB, Zheng JJ, Ma JP, et al. Clinical course of untreated thalamic cavernous malformations: hemorrhage risk and neurological outcomes. *J Neurosurg*. 2017;127(3):480–491. doi: 10.3171/2016.8.JNS16934
37. Kida Y. Radiosurgery for cavernous malformations in basal ganglia, thalamus and brainstem. *Prog Neural Surg*. 2009;22:31–37. doi: 10.1159/000163380
38. Kim BS, Yeon JY, Kim JS, et al. Gamma Knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:110–114. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.08.028
39. Menzler K. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery*. 2010;67:918–924. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181eb5032
40. Liao C, Visocchi M, Zhang W, et al. Management of cerebral radiation necrosis: a retrospective study of 12 patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2017;124:195–201. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3_30
41. Akers A, Salman RA, Awad I, et al. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel. *Neurosurgery*. 2017;80(5):665–680. doi: 10.1093/neuros/nyx091
42. Garcia RM, Ivan ME, Lawton MT. Brainstem cavernous malformations: surgical results in 104 patients and a proposed grading system to predict neurological outcomes. *Neurosurgery*. 2015;76(3):265–277. doi: 10.1227/NEU.0000000000000602
43. Krylov VV, Dashyan VG, Shetova IM, et al. Neurosurgical care for patients with cerebral vascular diseases in the Russian Federation. *Neurosurgery*. 2017;(4):11–20. (In Russ).
44. Willie JT, Malcolm JG, Stern MA, et al. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations. *Epilepsia*. 2019;60(2):220–232. doi: 10.1111/epi.14634
45. Amponsah K, Ellis TL, Chan MD, et al. Retrospective analysis of imaging techniques for treatment planning and monitoring of obliteration for gamma knife treatment of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 2012;71(4):893–899. doi: 10.1227/neu.0b013e3182672a83
46. Chen CC, Chapman P, Petit J, et al. Proton radiosurgery in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2007;23(6):E5. doi: 10.3171/FOC-07/12/E5
47. Medical and Technical Complex: Joint Institute for Nuclear Research. Cavernous angiomas (cavernomas) [Internet]. Available from: http://mtk.jinr.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=53

ОБ АВТОРАХ

* Гиря Елена Николаевна,

адрес: Россия, 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;
тел.: +7 (495) 608-34-50;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-1489>;
eLibrary SPIN: 4793-7748; e-mail: mishka_77@list.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;
eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Токарев Алексей Сергеевич, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8415-5602>;
eLibrary SPIN: 1608-0630; e-mail: alex_am_00@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Elena N. Giry, MD;

address: 3 Bol'shaya Sukharevskaya ploshcad, 129010, Moscow, Russia; tel.: +7 (495) 608-34-50;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-1489>;
eLibrary SPIN: 4793-7748; e-mail: mishka_77@list.ru

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;
eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Alexey S. Tokarev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8415-5602>;
eLibrary SPIN: 1608-0630; e-mail: alex_am_00@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70922>

Длительный анамнез бронхоцеле, вызванный типичным карциноидом

К.В. Прусакова, П.В. Гаврилов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В работе представлен клинический случай с длительным периодом наблюдения одиночного бронхоцеле (бронхогенной ретенционной кисты). При первоначальном комплексном обследовании, включающем такие исследования, как рентгенография, компьютерная томография органов грудной полости, фибробронхоскопия, иммунологические и бактериологические обследования на туберкулёз, данных за онкологическую и инфекционную природу изменений не выявлено. Изменения были расценены как последствия перенесённого неспецифического воспалительного процесса. Через 15 лет при плановом медицинском осмотре по данным рентгенографии органов грудной полости отмечено увеличение размеров бронхоцеле, а также появление округлого образования в медиальных отделах бронхоцеле. С помощью дополнительных методов исследования, таких как компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным контрастированием, фибробронхоскопия с биопсией, установлено, что выявленное образование является типичным карциноидом.

Несмотря на то что бронхоцеле в большинстве случаев является доброкачественным изменением, из разнообразия причин, вызывающих его развитие, следует выделить обструкцию бронха новообразованием. Среди новообразований лёгкого типичный карциноид составляет всего 1–2%, характеризуется крайне медленным ростом и отсутствием специфичной клинической симптоматики. Несмотря на это, типичный карциноид относится к злокачественным нейроэндокринным образованиям I типа. В 10–15% случаев выявляются метастазы, преимущественно в медиастинальные лимфатические узлы, а также в печень, кости, реже в мягкие ткани.

Данное клиническое наблюдение говорит о том, что даже при отрицательных результатах первичного обследования локально расположенного бронхоцеле такие изменения требуют онкологической настороженности и периодических обследований в динамике.

Ключевые слова: клинический случай; бронхоцеле; типичный карциноид; компьютерная томография.

Как цитировать

Прусакова К.В., Гаврилов П.В. Длительный анамнез бронхоцеле, вызванный типичным карциноидом // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 223–230.
DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70922>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70922>

Long-term bronchocele anamnesis, triggered by typical carcinoid

Kseniya V. Prusakova, Pavel V. Gavrillov

Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The paper presents a case of a single bronchocele (bronchogenic retention cyst) caused by a typical carcinoid that was observed for a long time. During the initial complex examination, including computed tomography with intravenous contrast, fibrobronchoscopy, and immunological and bacteriological examinations of tuberculosis, there were no changes for the oncological and infectious nature. The changes were interpreted as the result of a postponed nonspecific inflammatory process. Most of them were monitored using chest X-ray and the changes were stable. After 15 years, a control chest X-ray revealed an increase in the size of the compaction in the lung and the appearance of a mass with calcification in the medial sections of the compaction zone. Additional examination, including computed tomography with biopsy, determined that the obstruction of the bronchus was caused by a neoplasm [according to histological examination (typical carcinoid)].

It should be noted that the initial detection of negative study results requires oncological alertness and periodic examinations in dynamics.

Keywords: case report; bronchocele; typical carcinoid; computed tomography.

To cite this article

Prusakova KV, Gavrillov PV. Long-term bronchocele anamnesis, triggered by typical carcinoid. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):223–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70922>

Received: 23.05.2021

Accepted: 23.06.2021

Published: 01.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70922>

由典型的类癌引起的支气管囊肿的悠久历史

Kseniya V. Prusakova, Pavel V. Gavrillov

Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

简评

本文提出了一个长期观察单个支气管囊肿（支气管源性保留囊肿）的临床病例。在最初的全局检查中，包括放射照相术，胸腔计算机断层扫描，纤维支气管镜检查，结核病的免疫学和细菌学检查等研究，没有发现改变的肿瘤和感染性的数据。这些变化被视为转移非特异性炎症过程的后果。15年后，在常规体检期间，根据胸腔的射线照相，注意到支气管的大小增加，以及支气管囊肿内侧部分圆形出现。在其他研究方法的帮助下（例如胸腔静脉造影的计算机断层扫描，活检的纤维支气管镜检查），确定检测到的形成是典型的类癌。

尽管在大多数情况下，支气管囊肿是一种良性变化，但从导致其发展的各种原因来看，有必要通过肿瘤来区分支气管囊肿的阻塞。在肺部肿瘤中，典型的类癌仅为1-2%，其特征在于极其缓慢的生长和没有特定的临床症状。尽管如此，典型的类癌属于第一类型恶性神经内分泌形成。在10-15%的病例中，检测到转移，主要在纵隔淋巴结中，以及在肝脏，骨骼中，在软组织中较少。

这一临床观察表明，即使对局部定位的支支气管囊肿的初步检查结果为阴性，这种变化也需要肿瘤警觉性和动态的定期检查。

关键词：临床病例；支气管囊肿；典型类癌；计算机断层扫描。

引用本文：

Prusakova KV, Gavrillov PV. 由典型的类癌引起的支气管囊肿的悠久历史。 *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):223-230.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70922>

收到: 23.05.2021

接受: 23.06.2021

发布日期: 01.07.2021

绪论

支气管囊肿（支气管潴留囊肿，粘液囊肿）是一种相对常见的发现。支气管囊肿的形态学基质是支气管局部扩张，由于粘膜持续分泌和气道近端阻塞而使气道充满粘液内容物[1]。射线照相和计算机断层扫描中，支气管囊肿可视为与支气管树相关的管状分支 V 或 Y 形结构（“戴手套的手指”的症状）[2]。内容物的结构是均质的，但 30% 的情况下，在结构中可以看到致密的包裹体 - 钙化 [2, 3]。带有静脉对比增强的计算机断层扫描不会积累对比剂。

某些情况下支气管囊肿可以呈椭圆形或圆形，这取决于闭塞的支气管的大小、腔内内容物的数量以及周围肺实质的状态。

孤立性局部滞留囊肿无症状。引起滞留囊肿的原因非常广泛：先天性病理（支气管闭锁、肺隔离症、囊性纤维化）；感染性病理学（非特异性炎症过程、结核、分枝杆菌病、过敏性支气管肺曲霉菌病）；支气管阻塞由于教育（良性，恶性），异物或支气管的瘢痕性变形造成的支气管阻塞。由于各种原因引起的支气管膨出具有相似的放射学符号，鉴别诊断变得复杂[2]。

由于各种原因引起的支气管膨出具有相似的放射学符号，鉴别诊断变得复杂[2]。这种情况下计算机断层扫描和静脉造影是首选的诊断方法[2]。

大多数情况下，支气管囊肿是由肺部的良性变化引起的，不需要动态观察，然而，如果存在局部支气管，则应通过形成或异物排除周围发生。为此，建议使用纤维支气管镜检查 and 活检来补充放射研究方法 [4, 5]。

目前还没有一个诊断算法来确定支气管扩张的原因，正如对首次发现的无症状视网膜囊肿（支气管囊肿）患者的进一步观察没有统一的建议。

病例报告

病人为男，五十六岁，已向放射诊断科申请进行胸腔器官电脑断层扫描。

从记忆中得知，15年前，他接受了肺炎检查。尽管有积极的趋势，临床研究表明，在抗菌治疗的背景下，X射线数据与肺炎患者肺部浸润性变化的典型回归趋势不一致。根据胸腔器官X线检查，右肺中段确定了管状分枝结构的压实部位（图1, *a*）。作为补充研究，进行了静脉对照胸腔器官计算机断层扫描、纤维支气管镜检查，免疫和细菌学研究，没有结核病和肿瘤学的数据。计算机断层扫描的结果是在胶片载体上进行选择性扫描，它显示了一个具有均匀清晰轮廓的局部单位分支结构，位于右肺中叶的亚段支气管（“手套中的手指”症状），内容均匀（图2）。诊断为右肺中叶支气管原发性视网膜囊肿（支气管癌）。随后，每年对胸腔器官进行X线检查，所显示的变化是稳定的。

此时，在进行有害工作条件的工作体检时，根据胸部器官的X光片显示，先前确定的支气管囊肿的大小也有所增加（图1*b*）在支气管囊肿的中间部分形成一个新的圆形结构，沿着结构的轮廓有钙化（图 1*b*）。为了明确患者的变化性质，对胸腔器官进行了计算机断层扫描，并进行了静脉

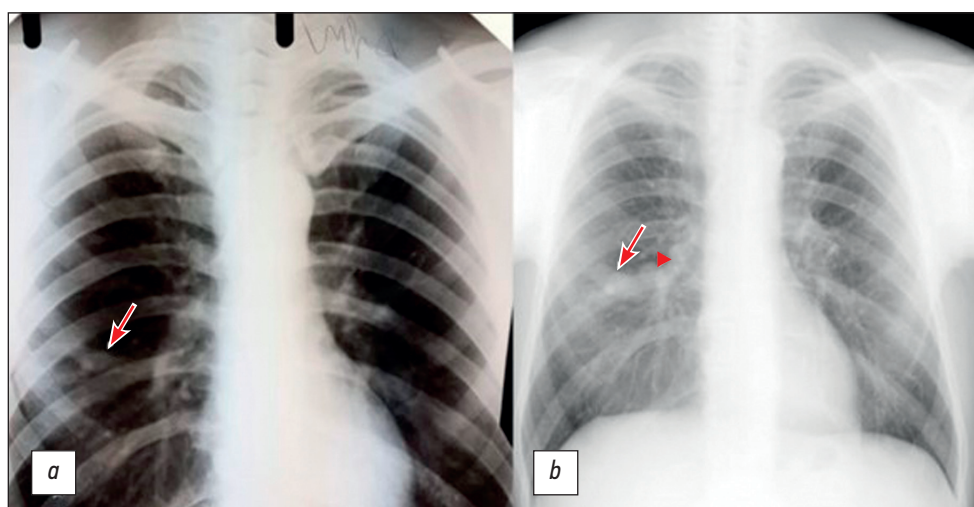


图 1患者，56 岁，胸腔器官的 X 光片：*a* - 在 41 岁时在右肺中段进行初步检查时，确定了分支管状结构的压实面积（箭）；*b* - 15 年后，支气管囊肿（箭头）的大小增加，支气管囊肿（箭头）的内侧部分出现圆形结构。

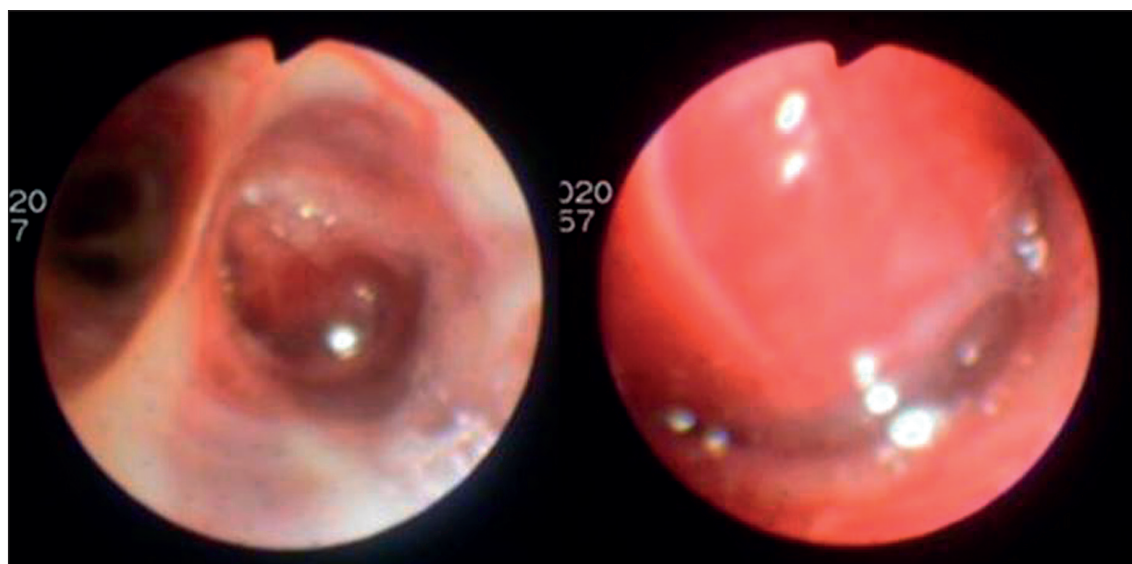


图 4同样的病人。纤维支气管镜：右侧形成B4口，完全覆盖支气管管腔。

例中，支气管类癌可以产生神经胺和肽激素（血清素、促肾上腺皮质激素、生长抑素和缓激肽）[11]。类癌综合征的临床表现包括周期性潮热或血液涌向头、颈和手臂的感觉、支气管痉挛、腹泻和精神障碍[11-13]。

X光片上可以看到典型的类癌是呈圆形或椭圆形，轮廓清晰、均匀（有时呈小叶状）。经常（高达30%的病例）存在偏心或弥漫性钙化[2, 3]。

计算机断层扫描中，典型的类癌可视为具有清晰、均匀或裂片轮廓的圆形结构。通过静脉造影可以观察到造影剂的积聚；在某些情况下，可以追踪供血动脉，这适用于支气管动脉系统的形成[6]。关于支气管类癌位于支气管内、支气管外，呈混合“冰山”状，导致支气管腔部分或完全阻塞[2, 3]。

尽管在最初的综合检查中，该临床实例中支气管膨出的原因尚未确定，但通过对胶片载体上呈现的计算机断层扫描数据的回顾性评估，可以假设在支气管囊肿的基部（图2）。由于其位于支气管外，可能无法检测到纤维支气管镜检查期间的变化。

位于视网膜囊肿底部的密度测量形成参数可能与粘液没有太大区别，而且在其体积小的情况下，可视化可能会变得困难。当检测到阻塞的迹象（肺不张、“空气陷阱”、支气管囊肿）时，可能怀疑中枢型类癌。

典型类癌的鉴别应与II型肺（非典型类癌）、支气管囊肿、支气管囊肿的神经内分泌形成有关。

典型的类癌生长极其缓慢。根据D. Raz和合著者[14]典型类癌的平均倍增时间为7年，因此很难根据每年的肺部预防性X线片来判断是否存在动态，因为肉眼很难发现地层大小略有增加。作者认为尽管根据X射线数据明显缺乏动力学，但在局部存在性质未知的支气管囊肿的情况下，应定期进行胸腔器官计算机断层扫描和静脉造影的对照研究，以可靠地评估变化的动力学，排除肿瘤引起的支气管阻塞。

计算机断层扫描是首选的诊断方法。然而，鉴于典型类癌位置的特殊性，许多作者推荐纤维支气管镜检查 and 经支气管活检作为补充研究方法[4, 5, 15]。

手术切除是治疗典型类癌的金标准，因为它对化学和放疗的敏感性较低。如果癌细胞完全位于中心部位，则可采用经支气管切除术[6、8、13]。

结论

尽管在大多数情况下，支气管炎是一种良性变化，如果发现局部支气管狭窄，应排除支气管梗阻的肿瘤学性质，为此，建议进行静脉造影的胸腔CT扫描，并进行活检的纤维支气管镜检查。

应该记住，某些类型的肿瘤，例如典型的类癌，其特征是生长极其缓慢，即使局部支气管囊肿的初步检查结果为阴性，这些变化也需要随着时间的推移保持肿瘤学警觉和定期检查。

附加信息

资金来源。作者声称，在撰写和出版这篇文章时，没有外部资金。

利益冲突。作者声明，没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

作者贡献。K.V. Prusakova – 收集材料，写一篇文章； P.V. Gavrilov – 处理获得的结果，

最终编辑出版物。 所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准（所有作者为文章的概念，研究和准备工作做出了重大贡献，并在发表前阅读并批准了最终版本）。

知情同意出版。患者签署了自愿知情同意书，以非个人形式发布医疗信息。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging // *Radiology*. 2008. Vol. 246, N 3. P. 697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712
2. Martinez S., Heyneman L.E., McAdams H.P., et al. Mucoid impactions: finger-in-glove sign and other CT and radiographic features // *Radiographics*. 2008. Vol. 28, N 5. P. 1369–1382. doi: 10.1148/rg.285075212
3. Nguyen E.T. The gloved finger sign // *Radiology*. 2003. Vol. 227, N 2. P. 453–454. doi: 10.1148/radiol.2272011548
4. Farrell C., Goggins M., Casserly M. Unexpected diagnosis resulting from presentation with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation // *International Journal of Case Reports and Images*. 2019;43–47. doi: 10.36811/jcri.2019.110007
5. Kulkarni G.S., Gawande S.C., Chaudhari D.V., Bhoyar A.P. Bronchial carcinoid: case report and review of literature // *MVP J Med Sci*. 2016. Vol. 3, N 1. P. 71–78. doi: 10.18311/mvpjms/2016/v3/i1/740
6. Yadav V., Rath V. Bronchial carcinoid with bronchocele masquerading as Scimitar syndrome on chest radiograph // *Radiol Case Rep*. 2021. Vol. 16, N 3. P. 710–713. doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.013
7. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings // *Radiographics*. 2002. Vol. 22, N 2. P. 351–365. doi: 10.1148/radiographics.22.2. g02mr01351
8. Paladugu R.R., Benfield J.R., Pak H.Y., et al. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. A new classification scheme for typical

- and atypical carcinoids // *Cancer*. 1985. Vol. 55, N 6. P. 1303–1311. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1303::aid-cnrcr2820550625>3.0.co;2-a
9. Grote T.H., Macon W.R., Davis B., et al. Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity // *Chest*. 1988. Vol. 93, N 2. P. 370–375. doi: 10.1378/chest.93.2.370
10. Harpole D.H., Feldman J.M., Buchanan S., et al. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients // *Ann Thorac Surg*. 1992. Vol. 54, N 1. P. 50–54; discussion 54–5. doi: 10.1016/0003-4975(92)91139-z
11. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ — эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение // *Эндокринная хирургия*. 2012. Т. 6, № 1. С. 24–36.
12. Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г., Волеводз Н.Н., и др. КТ-признаки нейроэндокринных опухолей легких и их взаимосвязь с АКТГ-эктопическим синдромом // *REJR*. 2018. Т. 8, № 4. С. 56–72. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-56-72
13. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Франк Г.А., и др. Особенности диагностики и лечения карциноидных опухолей легких // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009. № 1. С. 2–6.
14. Raz D.J., Nelson R.A., Grannis F.W., Kim J.Y. Natural history of typical pulmonary carcinoid tumors: a comparison of nonsurgical and surgical treatment // *Chest*. 2015. Vol. 147, N 4. P. 1111–1117. doi: 10.1378/chest.14-1960
15. Kaifi J.T., Kayser G., Ruf J., Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid // *Dtsch Arztebl Int*. 2015. Vol. 112, N 27–28. P. 479–485. doi: 10.3238/arztebl.2015.0479

REFERENCES

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712
2. Martinez S, Heyneman LE, McAdams HP, et al. Mucoid impactions: finger-in-glove sign and other CT and radiographic features. *Radiographics*. 2008;28(5):1369–1382. doi: 10.1148/rg.285075212
3. Nguyen ET. The gloved finger sign. *Radiology*. 2003;227(2):453–454. doi: 10.1148/radiol.2272011548
4. Farrell C, Goggins M, Casserly M. Unexpected diagnosis resulting from presentation with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation. *International Journal of Case Reports and Images*. 2019;43–47. doi: 10.36811/jcri.2019.110007
5. Kulkarni GS, Gawande SC, Chaudhari DV, Bhoyar AP. Bronchial carcinoid: case report and review of literature. *MVP J Med Sci*. 2016;3(1):71–78. doi: 10.18311/mvpjms/2016/v3/i1/740
6. Yadav V, Rath V. Bronchial carcinoid with bronchocele masquerading as Scimitar syndrome on chest radiograph. *Radiol Case Rep*. 2021;16(3):710–713. doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.013
7. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2002;22(2):351–365. doi: 10.1148/radiographics.22.2. g02mr01351
8. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, et al. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. A new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer*. 1985;55(6):1303–1311. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1303::aid-cnrcr2820550625>3.0.co;2-a
9. Grote TH, Macon WR, Davis B, et al. Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity. *Chest*. 1988;93(2):370–375. doi: 10.1378/chest.93.2.370. PMID: 2827965
10. Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S, et al. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients.

Ann Thorac Surg. 1992;54(1):50–54; discussion 54–5. doi: 10.1016/0003-4975(92)91139-z

11. Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobrova EA. ACTH-ectopic syndrome: clinic, diagnosis, treatment. *Endocrine surgery.* 2012;6(1):24–36. (In Russ).

12. Buryakina SA, Karmazanovsky GG, Volevodz NN, et al. CT-signs of neuroendocrine lung tumors and their relationship with ACTH-ectopic syndrome. *REJR.* 2018;8(4):56–72. (In Russ). doi: 10.21569/2222–7415-2018-8-4-56-72

13. Trachtenberg AH, Kolbanov KI, Frank GA, et al. Features of diagnosis and treatment of lung carcinoid tumors. *Atmosphere. Pulmonology and allergology.* 2009;(1):2–6. (In Russ).

14. Raz DJ, Nelson RA, Grannis FW, Kim JY. Natural history of typical pulmonary carcinoid tumors: a comparison of nonsurgical and surgical treatment. *Chest.* 2015;147(4):1111–1117. doi: 10.1378/chest.14-1960

15. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(27-28):479–485. doi: 10.3238/arztebl.2015.0479

ОБ АВТОРАХ

* **Гаврилов Павел Владимирович**, к.м.н.;

адрес: Россия, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4;

e-mail: spbniifrentgen@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0003-3251-4084>

Прусакова Ксения Владимировна;

e-mail: ksenya.rush@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-3934-6290>

AUTHORS' INFO

* **Pavel V. Gavrilov**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 2-4, Ligovskiy pr., Saint-Petersburg, 191036, Russia;

e-mail: spbniifrentgen@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0003-3251-4084>

Kseniya V. Prusakova, MD;

e-mail: ksenya.rush@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-3934-6290>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author