

ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ МАММОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ГЛУБОКОГО МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НАЛИЧИЯ BRCA-АССОЦИИРОВАННЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Петрова Н.В.¹, Сулейманова М.М.¹, Усталов А.А.¹, Парте С.А.², Кузьмина Е.С.², Галкин В.Н.², Шмелева С.А.¹, Тарнопольский В.М.¹, Семенова А.Б.², Бяхова М.М.², Кондратьев Е.В.¹, *Кармазановский Г.Г.^{1,3}

3.1.6 - Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)
3.1.25 - Лучевая диагностика
(медицинские науки)

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- рак молочной железы
- маммография
- BRCA-мутации
- текстурный анализ
- глубокое машинное обучение

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

АННОТАЦИЯ:

Цель: провести текстурный анализ маммографических изображений для создания прогностических моделей в отношении BRCA статуса пациенток и оценки их эффективности, определение возможностей и целесообразности применения методов глубокого машинного обучения в радиомике для прогнозирования мутаций BRCA.

Материал и методы: анализ проводился на базе данных, полученных при обследовании 147 пациентов с верифицированным РМЖ, которым были проведены маммографическое исследование с последующим генетическим исследованием (ПЦР, NGS). Из 147 пациентов с раком молочной железы, 38 были классифицированы как носители мутаций BRCA1/2, 109 пациентов вошли в группу контроля. Клинические данные пациентов включали информацию о наличии у пациентов билатерального рака молочной железы, рака яичников, степень злокачественности по результатам гистологического исследования и суррогатный подтип рака молочной железы по данным иммуногистохимии (ИГХ). Все маммографические изображения были независимо оценены по системе BI-RADS (5 пересмотр) и размечены двумя врачами-рентгенологами со стажем 1 и 3 года в маммологической рентгенологии с совместным просмотром сложных случаев с выделением области опухоли (tumorROI); для этих изображений был выполнен текстурный анализ с использованием программного обеспечения для анализа изображений, который включал вычисление различных текстурных параметров (3D Slicer 5.7.0, модуль Radiomics).

Полученные текстурные показатели были обработаны классическими статистическими методами с последующим составлением номограммы, а также была создана прогностическая модель, использующая метод опорных векторов, для прогнозирования наличия BRCA-мутации по текстурным показателям.

Также для извлечения текстурных показателей из зон интереса на маммографических исследованиях были использованы предобученные на большом массиве немедицинских изображений из базы данных ImageNet сверточные нейронные сети: ResNet, VGG19, Xception. Таким образом, было получено более 4060 показателей, на основании которых было произведено машинное обучение по методу опорных векторов с предварительным отбором 20% показателей, показавших наибольшую значимость для предикции при унивариантном анализе. Для тестовой выборки было выделено 17% пациентов, которые не присутствовали в обучающем наборе данных.

Результаты: текстурный анализ: в результате проведенного анализа было выявлено 59 статистически значимых предикторов наличия мутации, включая 32 параметра, полученных при анализе изображений wavelet-LHH (19 glcm, 5 glrlm, 3 glldm, 2 glszm, 2 ngtdm и 1 firstorder), 14 параметров, полученных при анализе изображений wavelet-HHH (10 glcm, 2 glszm и 2 ngtdm), 5 параметров, полученных при анализе изображений wavelet-LHL (3 glcm, 1 firstorder и 1 glszm), 4 параметра, полученных при анализе изображений wavelet-LHL (2 firstorder, 1 glldm и 1 glszm), 3 параметра, относящихся к типу изображения wavelet-LLH и относящихся к классу glcm и 1 параметр изображений wavelet-HHL класса glcm.

Диагностическая точность модели, включающей эти параметры, продемонстрировала AUC = 0,73 для предсказания статуса мутаций BRCA 1/2 у пациентов с раком молочной железы.

Диагностическая точность: сравнение диагностической точности номограммы с использованием текстурных показателей, полученных на основании маммографических изображений, с моделью на основе только клинико-патологических данных показало, что добавление текстурного анализа к оценке клинико-патологических данных улучшило способность предсказания наличия мутаций генов BRCA1/BRCA2, обладая более высокими дискриминативными характеристиками (AUC = 0,82; AUC = 0,74), более высокой чувствительностью (94,7%; 76,3%), но более низкой специфичностью - (59,6%; 67,9%).

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Кармазановский Григорий Григорьевич (Karmazanovsky Grigoriy G.), e-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Диагностическая точность модели, обученной по методу опорных векторов, включающая лишь параметры, извлеченные с помощью нейросети ResNet, продемонстрировала AUC = 0,85, точность - 0,67, чувствительность - 0,86, специфичность - 0,57 для предсказания статуса мутаций BRCA1/2 у пациентов с раком молочной железы. Показатели, извлеченные с помощью VGG19 и Xception, были менее информативны для прогностической модели, а добавление этих показателей к данным, полученным с помощью ResNet не только не улучшило, но и ухудшило результаты предикции (AUC = 0,81). Таким образом, результаты текстурного анализа с применением глубокого машинного обучения могут показывать более высокие/сопоставимые результаты в сравнении с классической радиомикой. Однако для более однозначных выводов необходимо проведение дополнительных исследований. В первую очередь, внимание должно быть сосредоточено на воспроизводимости данных, извлеченных с помощью нейросетей, необходимого объема выборки пациентов, подбора прогностической модели и ее параметров для задачи предикции.

При этом стоит отметить, что прогностическая мощность методики опорных векторов, основанной лишь на данных обычного текстурного анализа без учета клинично-лабораторных данных и показателей, извлеченных с помощью нейросетей, была значительно меньше, что требует дальнейшего изучения, настройки параметров модели, а также тестирования прогностических моделей на основе других моделей машинного обучения.

В дальнейших работах планируется дополнение показателей текстурного анализа клинично-лабораторными данными, показателями глубокой радиомики, а также сравнение различных прогностических моделей глубокого машинного обучения.

Заключение: Применение номограммы с использованием текстурных показателей, полученных на основании маммографических изображений, позволяет повысить прогностическую ценность стандартной клинической модели расчета вероятности наличия у пациентов мутаций BRCA1/2, предлагая предварительный метод оценки, который может помочь в принятии решения о необходимости проведения генетического тестирования в конкретном клиническом случае.

Методы глубокого машинного обучения могут стать эффективным инструментом для создания прогностических моделей выявления мутаций BRCA1/2 по данным текстурного анализа маммограмм. Использование transfer-learning поможет извлечь дополнительную диагностическую информацию из исследований, что позволит расширить возможности текстурного анализа.

Для цитирования. Петрова Н.В., Сулейманова М.М., Усталов А.А., Парто С.А., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н., Шмелева С.А., Тарнопольский В.М., Семенова А.Б., Бяхова М.М., Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г. «ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ МАММОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ГЛУБОКОГО МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НАЛИЧИЯ BRCA-АССОЦИИРОВАННЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ». Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2024; 18(2.1): 110–121.

TEXTURE ANALYSIS OF MAMMOGRAPHIC IMAGES USING DEEP LEARNING METHODS FOR PREDICTING THE PRESENCE OF BRCA MUTATIONS IN BREAST CANCER PATIENTS

Petrova N.V.¹, Suleymanova M.M.¹, Ustalov A.A.¹, Parts S.A.², Kuzmina E.S.², Galkin V.N.², Shmeleva S.A.¹, Tarnopolsky V.M.¹, Semenova A.B.², Byakhova M.M.², Kondratiev E.V.¹, *Karmazanovsky G.G.^{1,3}

¹FSBI «National Medical Research Center for Surgery named after. A.V. Vishnevsky» Ministry of Health of the Russian Federation

²S.S. Yudin City Clinical Hospital

³FSAEI of HE «Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation

KEY-WORDS:

- breast cancer
- mammography
- BRCA mutations
- texture analysis
- deep machine learning

ABSTRACT:

Aim: was to conduct texture analysis of mammographic images to create prognostic models regarding the BRCA status of patients, evaluate their effectiveness, and determine the potential and feasibility of using deep learning methods in radiomics for predicting BRCA mutations.

Material and methods: the analysis was based on data obtained during the examination of 147 patients with verified breast cancer, who underwent mammographic examination followed by genetic testing (PCR, NGS). Out of 147 breast cancer patients, 38 were classified as carriers of BRCA1/2 mutations, and 109 patients were included in the control group. Clinical data of patients included information on the presence of bilateral breast cancer, ovarian cancer, malignancy grade according to histological examination results, and the molecular-genetic subtype of breast cancer based on immunohistochemistry data (IHC). All mammographic images were independently evaluated

according to the BI-RADS system (5 reviews) and annotated by two radiologists with 1 and 3 years of experience in mammographic radiology, with a joint review of complex cases with tumor regions of interest (tumorROI); for these images, texture analysis was performed using image analysis software, which included the calculation of various texture parameters (3D Slicer 5.7.0, Radiomics module). The obtained texture indicators were processed using classical statistical methods, followed by the development of a nomogram, and a prognostic model was created using support vector machines to predict the presence of BRCA mutations based on texture indicators.

Also, pretrained convolutional neural networks trained on a large set of non-medical images from the ImageNet database were used to extract texture indicators from regions of interest in mammographic studies: ResNet, VGG19, and Xception. Thus, more than 4060 indicators were obtained, based on which machine learning using support vector machines with a pre-selection of 20% of the most significant indicators for prediction in univariate analysis was performed. A test sample of 17% of patients who were not present in the training dataset was allocated.

Results: texture analysis: as a result of the analysis, 59 statistically significant predictors of mutation presence were identified, including 32 parameters obtained from wavelet-LHH image analysis (19 glcm, 5 glrlm, 3 gldm, 2 glszm, 2 ngtdm and 1 firstorder), 14 parameters obtained from wavelet-HHH image analysis (10 glcm, 2 glszm, and 2 ngtdm), 5 parameters obtained from wavelet-LHL image analysis (3 glcm, 1 firstorder, and 1 glszm), 4 parameters obtained from wavelet-LLL image analysis (2 firstorder, 1 gldm, and 1 glszm), 3 parameters related to wavelet-LLH image type and belonging to the glcm class, and 1 parameter of wavelet-HHL image of the glcm class.

The diagnostic accuracy of the model including these parameters demonstrated an AUC = 0,73 for predicting the BRCA1/2 mutation status in breast cancer patients.

Diagnostic Accuracy: Comparison of the diagnostic accuracy of the nomogram using texture indicators obtained from mammographic images with a model based solely on clinical-pathological data showed that adding texture analysis to the assessment of clinical-pathological data improved the ability to predict the presence of BRCA1/2 gene mutations, with higher discriminatory characteristics (AUC = 0,82; AUC = 0,74), higher sensitivity (94,7%; 76,3%), but lower specificity (59,6%; 67,9%).

The diagnostic accuracy of the model trained using support vector machines, including only parameters extracted using the ResNet neural network, demonstrated an AUC 0.85, accuracy - 0,67, sensitivity - 0,86, specificity - 0,57 for predicting the BRCA1/2 mutation status in breast cancer patients. Indicators extracted using VGG19 and Xception were less informative for the prognostic model, and adding these indicators to the ResNet data not only did not improve but also worsened the prediction results (AUC = 0,81). Thus, the results of texture analysis using deep learning may show higher/comparable results compared to classical radiomics. However, for more definitive conclusions, further research is required. Primarily, attention should be focused on the reproducibility of data extracted using neural networks, the necessary sample size of patients, the selection of a prognostic model, and its parameters for the prediction task.

It is worth noting that the prognostic power of the support vector method, based solely on data from regular texture analysis without considering clinical-laboratory data and indicators extracted using neural networks, was significantly lower, requiring further study, model parameter tuning, and testing of prognostic models based on other machine learning methods.

In future studies, it is planned to complement the texture analysis indicators with clinical-laboratory data and deep radiomics indicators, as well as compare different deep learning prognostic models.

Conclusion: the use of a nomogram with texture indicators obtained from mammographic images can increase the prognostic value of the standard clinical model for calculating the probability of BRCA1/2 mutations in patients, offering a preliminary assessment method that can help make decisions about the need for genetic testing in a specific clinical case. Deep learning methods can be an effective tool for creating prognostic models for detecting BRCA1/2 mutations based on the texture analysis of mammograms. The use of transfer-learning can extract additional diagnostic information from studies, expanding the possibilities of texture analysis.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) - один из наиболее распространенных видов рака и один из лидеров по показателю смертности среди злокачественных новообразований у женщин [1]. Наиболее распространенный и значимый ген предрасположенности возникновения рака молочной железы - BRCA-ассоциированный ген (BRCA), включающий BRCA1/2. Результаты тестирования на наличие мутаций в генах BRCA оказывают влияние не только на выбор объема хирургического лечения и на прогнозирование риска развития рака в будущем, но также на выбор системной терапии у пациентов [2,3]. В настоящее время критерии направления на генетическое тестирование остаются противоречивыми: согласно клиническим рекоменда-

циям [4,5], генетическое тестирование рекомендуется только для пациентов высокого риска, что может исключать до половины случаев, не соответствующих данным критериям. К тому же, генетическое тестирование является затратным по времени и дорогим исследованием, рутинные генетические тестирования для большинства либо всех пациентов с PMЖ может привести к большим финансовым нагрузкам [6]. В настоящий момент к основным методам определения мутаций в генах BRCA относят метод ПЦР и NGS, причем метод NGS позволяет выявлять не только частые, но и редкие мутации в генах BRCA. Предварительная оценка риска наличия мутаций в генах BRCA у пациентов с PMЖ имеет исключитель-

ное значение, поскольку позволит стратифицировать пациентов на группы и отправить пациентов высокого риска на исследование NGS, минуя метод ПЦР, учитывая его большую чувствительность и специфичность.

Необходимо развитие дополнительных методов выявления рисков наличия мутаций в генах предрасположенности возникновения рака молочной железы, в том числе у пациентов без достоверно известного отягощенного семейного анамнеза. Последние исследования продемонстрировали целесообразность и потенциальную полезность радиомики как инструмента прогнозирования BRCA статуса для онкологических пациентов с использованием демографических, клинико-патологических и визуализационных данных. В настоящий момент существуют модели на основе текстурных показателей, извлеченных из МРТ- и УЗ-изображений [7,8], однако широкое использование данных моделей связано с ограничениями ввиду стоимости, доступности и воспроизводимости методов.

Целью нашего исследования было проведение текстурного анализа маммографических изображений для создания прогностических моделей в отношении BRCA- статуса пациенток и оценки их эффективности, определение возможностей и целесообразности применения методов глубокого машинного обучения в радиомике для прогнозирования мутаций BRCA.

Материал и методы

Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, необходимости в получении информированного согласия пациента не требовалось.

Участниками исследования стали пациенты с диагностированным раком молочной железы, проходившие лечение с 2018-2023гг.

Критериями включения являлись: (I) точные данные генетического тестирования на наличие BRCA-мутаций, (II) пациентки, которые прошли маммографическое исследование и (III) имели морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы.

Критериями исключения являлись: (I) неполные клинико-патологические данные, (II) предоперационное лечение (химиотерапия, радиотерапия или секторальная резекция), и (III) низкое качество предоставленных изображений.

В соответствии с данными критериями в исследование вошли 147 пациенток.

Выполнение маммографических исследований

Перед проведением вмешательств всем пациентам была выполнена цифровая маммография. Исследование было выполнено в 2 стандартных проекциях (краниокаудальная; медиолатеральная) с захватом опухоли в зоне сканирования. Исследования были выполнены на цифровом маммографе Fujifilm AMULET Innovality.

Определение BRCA-статуса

Определение мутантного статуса осуществлялось на основе таких методов, как ПЦР и NGS (при условии неопределенности статуса ПЦР). Поиск мутаций был ограничен числом известных патогенных мутаций. Для предотвращения искажения базы данных мутации с неопределенной значимостью (VUS) были исключены из анализа [9]. Таким образом, результаты генетического тестирования BRCA-статуса были использованы в качестве золотого стандарта.

Анализ проводился на базе данных из 147 пациенток с верифицированным РМЖ, которым были проведены маммографическое исследование с последующим генетическим исследованием (ПЦР, NGS). Все маммографические изображения были размечены двумя врачами-рентгенологами со стажем 1 и 3 года в маммологической рентгенологии с совместным

просмотром сложных случаев с выделением области опухоли (tumorROI); для этих изображений был выполнен текстурный анализ с использованием программного обеспечения для анализа изображений, который включал вычисление различных текстурных параметров (3D Slicer 5.7.0 www.slicer.org, модуль Radiomics [10]).

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для категориальных показателей представлены в виде абсолютной и относительной частот. Для оценки границ 95% доверительных интервалов (95% ДИ) для биномиальных пропорций использовался модифицированный метод Уилсона. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса на непрерывность при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности 5-9) и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). В качестве меры силы ассоциации между бинарными переменными использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ.

При оценке ассоциации количественных показателей с бинарной зависимой переменной использовались однофакторные бинарные логистические модели, независимые переменные включались в модели после проведения стандартизации с целью оценки стандартизованных ОШ и соответствующих 95% ДИ, кроме того, проводилась оценка AUC с соответствующими 95% ДИ.

Для отбора предикторов в многофакторные бинарные логистические регрессионные модели использовалась L1-регуляризация (LASSO-регрессия), для оценки оптимального значения гиперпараметра λ использовалась 10-блочная кросс-валидация. Отобранные предикторы включались в логистические регрессионные модели без штрафов. В качестве характеристик качества модели использовались псевдо-RI Найджелкерке и C-индекс (AUC), для оценки скорректированных характеристик модели использовался непараметрический бутстреп (B = 1000). Для определения оптимального порогового значения при оценке диагностической точности, чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного предиктивных значений использовалась J-статистика Юдена.

Для определения возможности применения методов глубокого машинного обучения для задачи прогнозирования BRCA-статуса были использованы данные, полученные на предыдущем этапе маски сегментаций образований молочной железы. Первым этапом было проведено извлечение текстурных показателей из зон интереса, размеченных на предыдущем этапе и заключенных в bounding box. Для этого были использованы методы transfer-learning для предобученных на большом массиве немедицинских изображений из базы данных ImageNet [11] сверточных нейронных сетей: ResNet [12], VGG19 [13], Xception [14].

Алгоритм преобразования карт признаков в сырые значения был произведен на основании открытого кода, представленного в рамках публикации «Computed tomography-based deep-learning prediction of neoadjuvant chemotherapy treatment response in esophageal squamous cell carcinoma» [15].

Таким образом, было получено более 4060 показателей, на основании которых было произведено машинное обучение по методу опорных векторов с предварительным отбором 20% показателей, показавших наибольшую значимость для предикции при унвариантном анализе. Для тестовой выборки было выделено 17% пациенток, которые не присутствовали в обучающем наборе данных.

Результаты

Клинические данные

Распространенность мутаций BRCA в исследуемой когорте составила 25,9% [95% ДИ: 18,4%; 33,3%]. В **таблице 1** представлена сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия мутаций генов BRCA. Среди пациентов с мутациями генов BRCA отмечалась более высокая частота билатерального рака (ОШ = 2,51 [95% ДИ: 0,86; 7,29]) и несколько более высокая частота рака яичников (ОШ = 6 [95% ДИ: 0,53; 68]), однако, ассоциация с указанными характеристиками не была статистически значимой ($p = 0,106$ и $0,18$, соответственно) (**рис. 1**). Пациенты с мутациями BRCA характеризовались статистически значимо более высокой степенью злокачественности ($p = 0,003$, **рис. 2**). Тройной негативный рак был статистически значимо ассоциирован с наличием мутации генов BRCA (ОШ = 4,26 [95% ДИ: 1,9; 9,6], $p < 0,001$), статистически значимой связи мутаций генов BRCA с наличием других суррогатных подтипов рака молочной железы установлено не было (**рис. 3**). Также были установлены статистически значимые отличия между группами пациен-

ток в зависимости от наличия мутаций генов BRCA в отношении структуры суррогатных подтипов рака с максимальной пролиферативной активностью ($p = 0,006$, **рис. 4**).

В **таблице 2** представлены регрессионные коэффициенты в многофакторной бинарной логистической регрессионной модели для предсказания наличия мутации генов BRCA с использованием в качестве предикторов клинических характеристик пациенток. Полученная модель характеризовалась значением псевдо-RI Найджелкерке равным 0,2 (скорректированный псевдо-RI Найджелкерке - 0,13) и AUC = 0,74 [95% ДИ: 0,66; 0,83] (скорректированный AUC = 0,72). На основе коэффициентов полученной модели была разработана номограмма для предсказания наличия мутации генов BRCA (**рис. 5-6**).

При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности события 21% (оценка на основании J-статистики Юдена) полученная модель характеризовалась 70,1% [95% ДИ: 62; 77,3] диагностической точностью, 76,3% [95% ДИ: 59,8; 88,6] чувствительностью и 67,9% [95% ДИ: 58,3; 76,5] специфичностью, предиктивное значение положительного результата (PPV) составило 45,3% [95% ДИ: 32,8;

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия мутаций генов BRCA

Характеристика	Все пациенты (n = 147)	Контроль (n = 109)	Мутация BRCA (n = 38)	P
Билатеральный рак	16 (10,9%)	9 (8,3%)	7 (18,4%)	0,106
Рак яичников	3 (2%)	1 (0,9%)	2 (5,3%)	0,18
Степень злокачественности				
G1	18 (12,2%)	17 (15,6%)	1 (2,6%)	
G2	91 (61,9%)	71 (65,1%)	20 (52,6%)	
G3	38 (25,9%)	21 (19,3%)	17 (44,7%)	
Суррогатный подтип				
Тройной негативный	37 (25,2%)	19 (17,4%)	18 (47,4%)	<0,001
Люминальный тип В HER2+	22 (15%)	19 (17,4%)	3 (7,9%)	0,16
Люминальный тип В HER2-	56 (38,1%)	43 (39,4%)	13 (34,2%)	0,567
Люминальный тип А	33 (22,4%)	28 (25,7%)	5 (13,2%)	0,171
Суррогатный подтип с максимальной пролиферативной активностью				
Тройной негативный	37 (25,2%)	19 (17,4%)	18 (47,4%)	
Люминальный тип В HER2+	22 (15%)	19 (17,4%)	3 (7,9%)	
Люминальный тип В HER2-	55 (37,4%)	42 (38,5%)	13 (34,2%)	
Люминальный тип А	29 (19,7%)	25 (22,9%)	4 (10,5%)	
Другое/не установлен	4 (2,7%)	4 (3,7%)	0 (0%)	

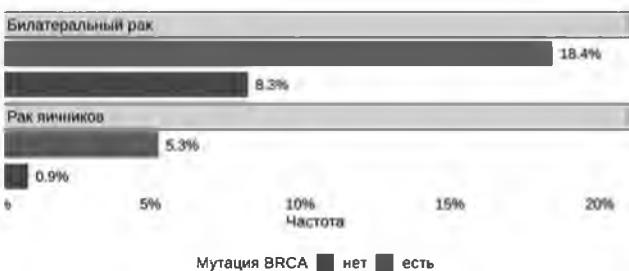


Рис. 1. Частота выявления билатерального рака и рака яичников в зависимости от наличия мутаций генов BRCA.

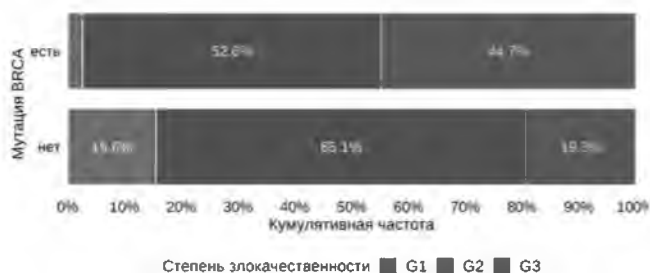


Рис. 2. Максимальная степень злокачественности в зависимости от наличия мутаций генов BRCA.

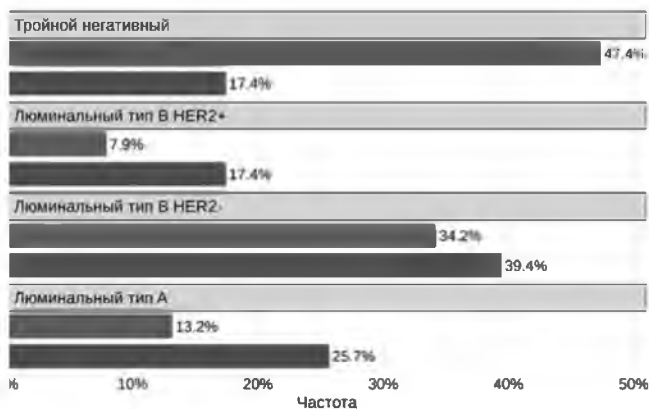


Рис. 3. Частота выявления суррогатных подтипов РМЖ в зависимости от наличия мутаций генов BRCA.

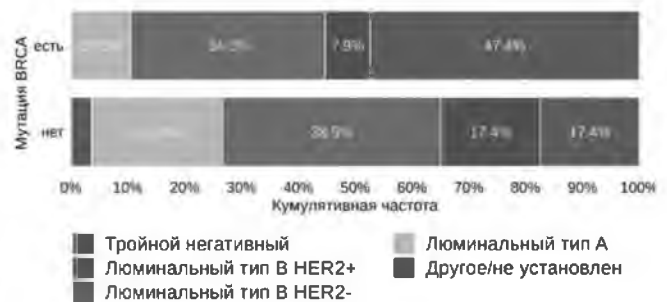


Рис. 4. Структура суррогатных подтипов РМЖ с максимальной пролиферативной активностью в зависимости от наличия мутаций генов BRCA.

Таблица 2.

Коэффициенты в многофакторной модели для предсказания наличия мутации генов BRCA

Предиктор	β (SE)	ОШ	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	-3,14 (1,08)	—	—	—	—
Билатеральный рак	1,05 (0,58)	2,85	0,88; 8,96	0,073	1,04
Степень злокачественности					
G2	1,48 (1,1)	4,40	0,76; 85	0,177	6,9
G3	2,09 (1,13)	8,10	1,25; 162	0,064	7
Тройной негативный рак	1,24 (0,45)	3,45	1,42; 8,46	0,006	1,15

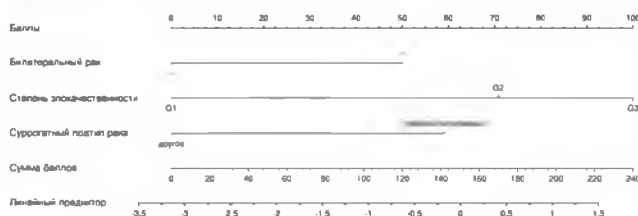


Рис. 5. Номограмма для предсказания вероятности наличия мутации генов BRCA с использованием клинических характеристик в качестве предикторов. Для оценки вероятности события необходимо определить балл, соответствующий значению предиктора, опустив нормаль на соответствующую шкалу, затем необходимо найти сумму баллов и, опустив нормаль на соответствующую шкалу найти оценку значения линейного предиктора (логарифма шансов события).

58,3], предиктивное значение отрицательного результата (NPV) - 89,2% [95% ДИ: 80,4; 94,9].

Текстурные показатели

В таблице 3 и на рисунке 7 представлены результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с шансом наличия мутации генов BRCA. В результате анализа нами было выявлено 59 статистически значимых предикторов наличия мутации, включая 32 параметра, полученных при анализе изображений wavelet-LHN (19 glcm, 5 glrlm, 3 glldm, 2 glszm, 2 ngtdm и 1 firstorder), 14 параметров, полученных при анализе изображений wavelet-HNN (10 glcm, 2 glszm и 2

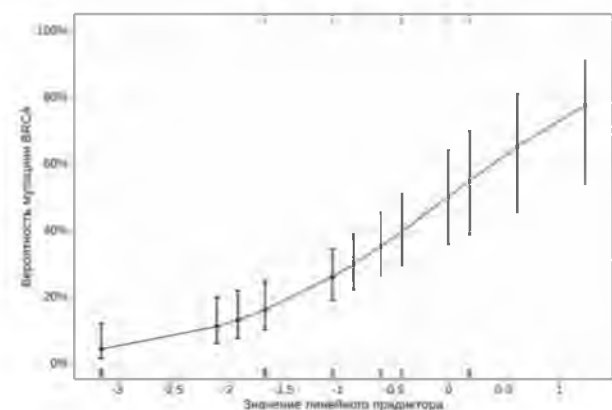


Рис. 6. Вероятность наличия мутации генов BRCA в зависимости от значений линейного предиктора.

ngtdm), 5 параметров, полученных при анализе изображений wavelet-LHL (3 glcm, 1 firstorder и 1 glszm), 4 параметра, полученных при анализе изображений wavelet-LHL (2 firstorder, 1 glldm и 1 glszm), 3 параметра, относящихся к типу изображения wavelet-LLH и относящихся к классу glcm и 1 параметр изображений wavelet-HHL класса glcm.

В таблице 4 представлены регрессионные коэффициенты в многофакторной бинарной логистической регрессионной модели для предсказания наличия мутации генов BRCA с использованием в качестве предикторов текстурных показателей. Полученная модель характеризовалась значением псевдо-RI Найджелкерке

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с шансом наличия мутации генов BRCA

Image type	Feature Class	Feature Name	Стандартизованное ОШ				AUC	95% ДИ
			ОШ	95% ДИ	p	$R_{\text{вн}}$		
wavelet-LLH	glcm	lmc1	1,65	1,02; 3,07	0,039	0,587	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LLH	glcm	lmc2	0,66	0,43; 0,99	0,044	0,626	0,61	0,51; 0,71
wavelet-LLH	glcm	MCC	0,64	0,4; 0,97	0,034	0,534	0,62	0,52; 0,72
wavelet-LHL	firstorder	Kurtosis	0,01	0; 0,56	0,005	0,377	0,57	0,47; 0,68
wavelet-LHL	glcm	Correlation	0,55	0,33; 0,85	0,007	0,402	0,64	0,55; 0,74
wavelet-LHL	glcm	ldmn	0,58	0,36; 0,88	0,009	0,460	0,64	0,54; 0,74
wavelet-LHL	glcm	ldn	0,52	0,28; 0,84	0,006	0,377	0,64	0,54; 0,74
wavelet-LHL	glszm	LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	0,0009	0; 0,88	0,029	0,511	0,65	0,55; 0,74
wavelet-LHH	firstorder	Kurtosis	0,0081	0; 0,52	0,005	0,377	0,57	0,47; 0,68
wavelet-LHH	glcm	ClusterProminence	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,52; 0,73
wavelet-LHH	glcm	ClusterTendency	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,52; 0,73
wavelet-LHH	glcm	Contrast	1,63	1,1; 2,51	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	Correlation	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	DifferenceAverage	1,63	1,1; 2,51	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	DifferenceEntropy	0,58	0,4; 0,84	0,004	0,363	0,63	0,52; 0,74
wavelet-LHH	glcm	DifferenceVariance	0,58	0,4; 0,84	0,004	0,363	0,63	0,52; 0,74
wavelet-LHH	glcm	ld	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	ldm	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	ldmn	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	ldn	0,61	0,4; 0,91	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	lmc1	0,58	0,4; 0,84	0,004	0,363	0,63	0,52; 0,74
wavelet-LHH	glcm	lmc2	1,78	1,22; 2,64	0,003	0,363	0,64	0,53; 0,74
wavelet-LHH	glcm	InverseVariance	1,63	1,1; 2,51	0,015	0,460	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	glcm	JointEnergy	1,71	1,19; 2,49	0,004	0,363	0,62	0,51; 0,74
wavelet-LHH	glcm	JointEntropy	0,58	0,4; 0,84	0,004	0,363	0,62	0,51; 0,74
wavelet-LHH	glcm	MCC	1,78	1,22; 2,64	0,003	0,363	0,64	0,53; 0,74
wavelet-LHH	glcm	MaximumProbability	1,75	1,2; 2,59	0,003	0,363	0,63	0,53; 0,74
wavelet-LHH	glcm	SumEntropy	0,59	0,4; 0,86	0,006	0,377	0,63	0,53; 0,74
wavelet-LHH	gldm	LargeDependenceEmphasis	0,63	0,4; 0,95	0,025	0,511	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	gldm	LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	0,64	0,41; 0,95	0,027	0,511	0,62	0,52; 0,72
wavelet-LHH	gldm	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	0,62	0,39; 0,95	0,029	0,511	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	gldm	RunLengthNonUniformityNormalized	1,49	1,01; 2,27	0,044	0,626	0,63	0,53; 0,73
wavelet-LHH	gldm	RunPercentage	1,56	1,06; 2,36	0,025	0,511	0,62	0,52; 0,72
wavelet-LHH	gldm	ShortRunEmphasis	1,52	1,05; 2,23	0,028	0,511	0,61	0,51; 0,71
wavelet-LHH	gldm	ShortRunHighGrayLevelEmphasis	1,49	1,03; 2,18	0,033	0,534	0,60	0,5; 0,71
wavelet-LHH	gldm	ShortRunLowGrayLevelEmphasis	1,54	1,06; 2,28	0,024	0,507	0,62	0,52; 0,72
wavelet-LHH	glszm	GrayLevelNonUniformityNormalized	0,47	0,15; 0,99	0,046	0,627	0,58	0,48; 0,68
wavelet-LHH	glszm	GrayLevelVariance	2,11	1,01; 6,86	0,046	0,627	0,58	0,48; 0,68
wavelet-LHH	ngtdm	Complexity	1,63	1,1; 2,51	0,015	0,460	0,62	0,52; 0,73
wavelet-LHH	ngtdm	Contrast	1,64	1,1; 2,51	0,015	0,460	0,62	0,52; 0,73
wavelet-HLH	firstorder	Entropy	9,94	1,06; 1098	0,05	0,634	0,58	0,48; 0,68
wavelet-HLH	firstorder	Uniformity	0,10	0; 0,94	0,05	0,634	0,58	0,48; 0,68

wavelet-HLH	gldm	GrayLevelVariance	9,92	1,06; 1093	0,05	0,634	0,58	0,48; 0,68
wavelet-HLH	glszm	ZoneEntropy	0,68	0,47; 0,98	0,038	0,584	0,58	0,47; 0,68
wavelet-HHL	glcm	Correlation	0,47	0,29; 0,73	<0,001	0,363	0,68	0,59; 0,78
wavelet-HHH	glcm	ClusterProminence	0,65	0,45; 0,94	0,024	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	ClusterTendency	0,65	0,45; 0,94	0,024	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	Contrast	1,53	1,06; 2,24	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	Correlation	0,65	0,45; 0,94	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	DifferenceAverage	1,53	1,06; 2,24	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	Id	0,65	0,45; 0,94	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	Idm	0,65	0,45; 0,94	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	Idmn	0,65	0,45; 0,94	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	Idn	0,65	0,45; 0,94	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glcm	InverseVariance	1,53	1,06; 2,24	0,023	0,507	0,64	0,54; 0,74
wavelet-HHH	glszm	SizeZoneNonUniformityNormalized	1,51	1,03; 2,26	0,033	0,534	0,61	0,51; 0,72
wavelet-HHH	glszm	SmallAreaEmphasis	1,53	1,01; 2,46	0,044	0,626	0,61	0,51; 0,72
wavelet-HHH	ngtdm	Complexity	1,51	1,05; 2,21	0,028	0,511	0,64	0,54; 0,73
wavelet-HHH	ngtdm	Contrast	1,51	1,05; 2,21	0,027	0,51	0,64	0,54; 0,73

равным 0,18 (скорректированный псевдо-RI Найджелкерке - 0,12) и AUC = 0,73 [95% ДИ: 0,64; 0,82] (скорректированный AUC = 0,69). На основе коэффициентов полученной модели была разработана номограмма для предсказания наличия мутации генов BRCA (рис. 8-9).

При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности события 19,4% (оценка на основании J-статистики Юдена) полученная модель характеризовалась 60,5% [95% ДИ: 52,2; 68,5] диагностической точностью, 92,1% [95% ДИ: 78,6; 98,3] чувствительностью и 49,5% [95% ДИ: 39,8; 59,3] специфичностью, предиктивное значение положительного результата (PPV) составило 38,9% [95% ДИ:

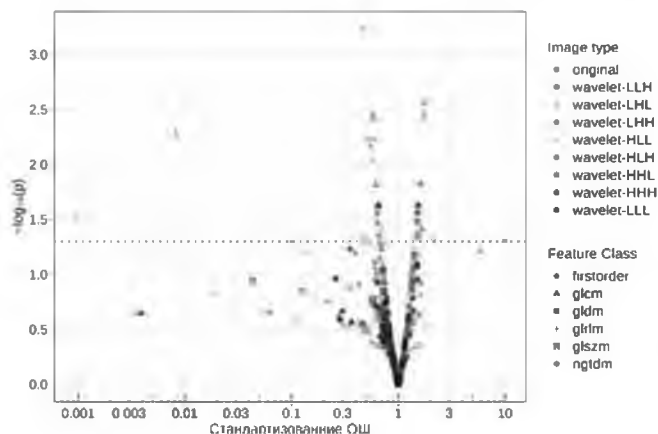


Рис. 7. Результаты однофакторного анализа ассоциации текстурных показателей с шансом наличия мутации генов BRCA.

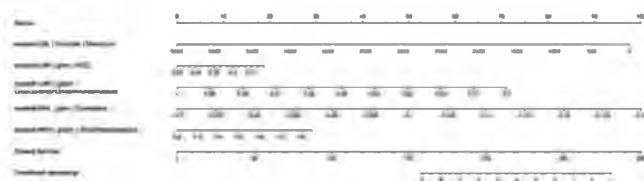


Рис. 8. Номограмма для предсказания вероятности наличия мутации генов BRCA с использованием значений текстурных показателей в качестве предикторов.

28,8; 49,7], предиктивное значение отрицательного результата (NPV) - 94,7% [95% ДИ: 85,4; 98,9].

Клинические данные + текстурные показатели

В таблице 5 представлены регрессионные коэффициенты в многофакторной бинарной логистической регрессионной модели для предсказания наличия мутации генов BRCA с использованием в качестве предикторов клинических характеристик пациенток и текстурных параметров. Полученная модель характеризовалась значением псевдо-RI Найджелкерке равным 0,35 (скорректированный псевдо-RI Найджелкерке - 0,26) и AUC = 0,82 [95% ДИ: 0,75; 0,89] (скорректированный AUC = 0,79). На основе коэффициентов полученной модели была разработана номограмма для предсказания наличия мутации генов BRCA (рис. 10-11).

При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности события 14,8% (оценка на основании J-статистики Юдена) полученная модель характеризовалась 68,7% [95% ДИ: 60,5; 76,1] диагностической точностью, 94,7% [95% ДИ: 82,3; 99,4] чувствительностью и 59,6% [95% ДИ: 49,8; 68,9] специфичностью, предиктивное значение положительного результата (PPV) составило 45% [95% ДИ:

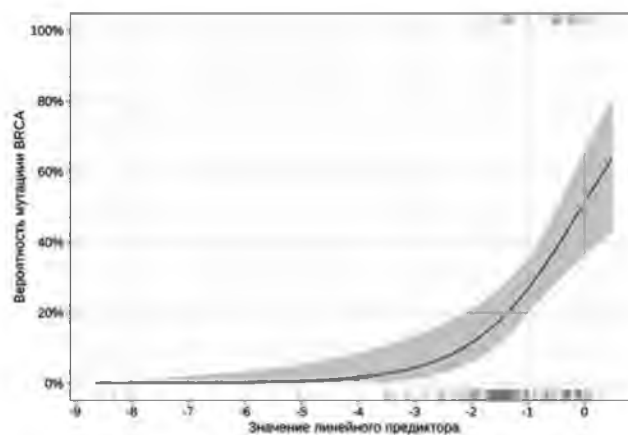


Рис. 9. Вероятность наличия мутации генов BRCA в зависимости от значений линейного предиктора.

Таблица 4. Коэффициенты в многофакторной модели для предсказания наличия мутации генов BRCA с использованием значений текстурных показателей

Предиктор	β (SE)	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	14,4 (23,5)	–	–	–
wavelet-LHL firstorder Maximum	-0,0016 (0,001)	-0,0038; 0	0,115	1,67
wavelet-LHN glcm MCC	-15,7 (16,3)	-49,3; 14,2	0,335	6,88
wavelet-LHN glszm GrayLevelNonUniformityNormalized	-62,4 (46,2)	-175; 9,16	0,177	1,01
wavelet-HHL glcm Correlation	-160 (83)	-334; -14,1	0,054	5,91
wavelet-HHN glszm SmallAreaEmphasis	3,78 (2,53)	-0,97; 9,13	0,135	1,05

Таблица 5. Коэффициенты в многофакторной модели для предсказания наличия мутации генов BRCA с использованием в качестве предикторов клинических характеристик пациенток и текстурных параметров

Предиктор	β (SE)	ОШ	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	-1,94 (1,11)	–	–	–	–
Билатеральный рак	1,16 (0,63)	3,2	0,91; 11,25	0,065	1,05
Степень злокачественности					
G2	1,35 (1,1)	3,87	0,65; 75,04	0,219	5,80
G3	2,12 (1,14)	8,35	1,23; 168,98	0,064	5,89
Тройной негативный рак	1,18 (0,49)	3,26	1,26; 8,57	0,015	1,11
Модель с текстурными показателями (значения ЛП)	1,07 (0,3)	2,91	1,7; 5,47	<0,001	1,02

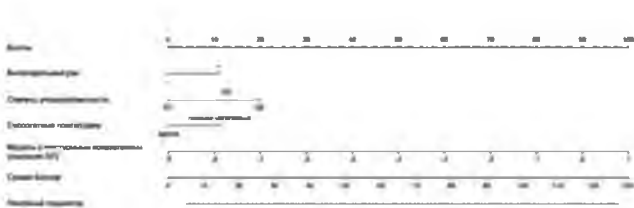


Рис. 10 Номограмма для предсказания вероятности наличия мутации генов BRCA с использованием в качестве предикторов клинических характеристик пациенток и текстурных параметров.

33,8; 56,5], предиктивное значение отрицательного результата (NPV) - 97% [95% ДИ: 89,6; 99,6].

Диагностическая точность модели, обученной по методу опорных векторов, включающая лишь параметры, извлеченные с помощью нейросети ResNet, продемонстрировала (AUC = 0,85, точность - 0,67, чувствительность - 0,86, специфичность - 0,57) для предсказания статуса мутаций BRCA1/2 у пациенток с раком молочной железы. Показатели, извлеченные с помощью VGG19 и Xception, были менее информативны для прогностической модели, а добавление этих показателей к данным, полученным с помощью ResNet не только не улучшила, но и ухудшила результаты предикции (AUC = 0,81).

При этом стоит отметить, что прогностическая мощность методики опорных векторов, основанной лишь на данных текстурного анализа без применения фильтров, учета клинко-лабораторных данных и показателей, извлеченных с помощью нейросетей, была значительно меньше, что требует дальнейшего изучения, настройки параметров модели, а также тестирования прогностических моделей на основе других моделей машинного обучения.

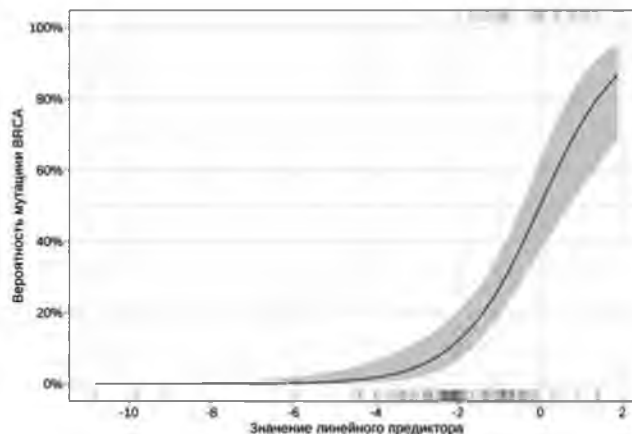


Рис. 11 Вероятность наличия мутации генов BRCA в зависимости от значений линейного предиктора.

Обсуждение

Несмотря на то, что методология определения генетических вариаций существенно улучшилась, генетическое тестирование остается затратным по времени исследованием с высокой стоимостью и ограничено доступностью подходящих образцов.

У маммографических исследований есть преимущество в виде низкой стоимости, широкой доступности и высокой воспроизводимости. Таким образом, метод, позволяющий быстро и с низкими экономическими затратами прогнозировать BRCA-статус на основе маммографических изображений, может внести положительный вклад в лечение пациентов с раком молочной железы, учитывая влияние наличия мутаций в генах BRCA на выбор схемы лечения.

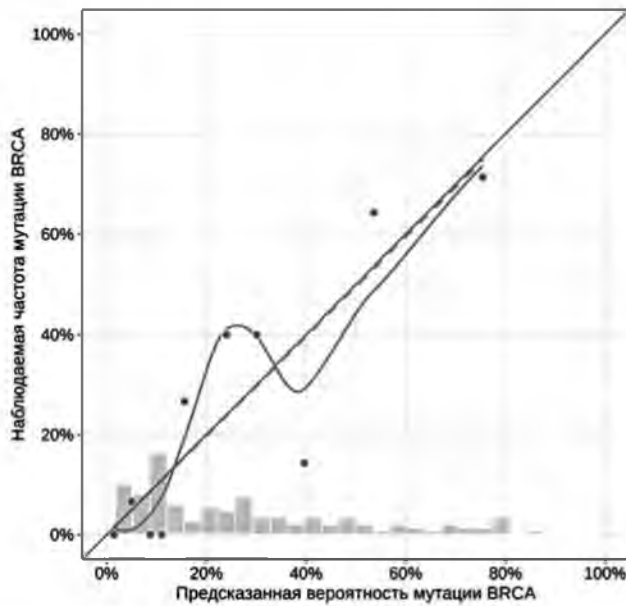


Рис. 12 Калибровочная кривая для предсказаний модели с клиническими и текстурными показателями в качестве предикторов.

В данном ретроспективном исследовании мы создали и подвергли кросс-валидации номограмму на основе текстурного анализа маммографических изображений, включающую клинико-патологические данные. Номограмма показала $AUC = 0,82$ при прогнозировании BRCA-статуса у пациентов с раком молочной железы. Данная прогностическая модель может быть использована в качестве прескрининга и таргетного направления пациентов высокого риска на исследование NGS для повышения экономической эффективности генетического тестирования, что отвечает критериям персонализированной медицины.

При проведении многофакторного регрессионного анализа было определено, что статистически значимыми факторами риска, ассоциированными с наличием BRCA-мутаций, являлись более высокая степень злокачественности (G2/G3), ER/PR-негативный статус, HER-2-негативный статус.

Сравнение диагностической точности номограммы с использованием текстурных показателей, полученных на основании маммографических изображений, с моделью на основе только клинико-патологических данных показало, что добавление текстурного анализа к оценке клинико-патологических данных улучшило способность предсказания наличия мутаций в генах BRCA, обладая более высокими дискриминативными характеристиками ($AUC = 0,82$; $AUC = 0,74$), более высокой чувствительностью (94,7%; 76,3%), но более низкой специфичностью - (59,6%; 67,9%).

При этом наиболее значимыми для модели стали Wavelet-показатели радиомики, что, предположительно, может быть связано с высокой неоднородностью получаемых при маммографии данных за счет вариабельности плотности молочных желез и скиалогической гетерогенностью патологий. Таким образом, можно сделать вывод, что при текстурном анализе подобных изображений предварительная фильтрация Лапласа-Гаусса, применение вейвлет обработки может расширить возможности радиомики. Однако данные выводы являются предварительными и требуют дальнейшего исследования.

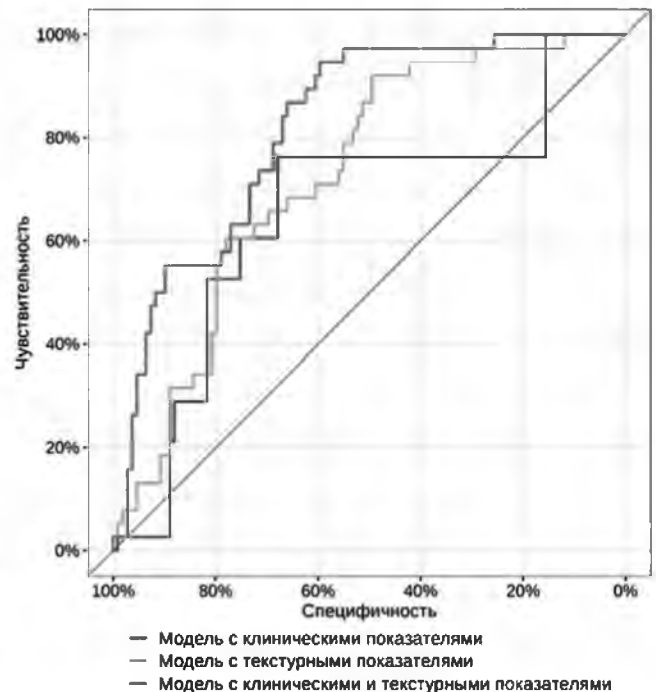


Рис. 13 ROC-кривые для предсказаний моделей с клиническими показателями, с текстурными параметрами и с клиническими и текстурными показателями.

Учитывая вышеупомянутые особенности текстурного анализа маммограм, использование методов глубокого машинного обучения выглядят привлекательной технологией с большим потенциалом. Результаты текстурного анализа с применением глубокого машинного обучения могут показывать более высокие/сопоставимые результаты в сравнении с классической радиомикой [15]. Однако для более однозначных выводов необходимо проведение дополнительных исследований. В первую очередь внимание исследователей этой области должно быть сосредоточено на воспроизводимости данных, извлеченных с помощью нейросетей, необходимого объема выборки пациентов, подбора прогностической модели и ее параметров для задачи предикции.

В дальнейших работах планируется дополнение показателей текстурного анализа клинико-лабораторными данными, показателями глубокой радиомики, а также сравнение различных прогностических моделей глубокого машинного обучения. Создание подобных «мета-моделей» при правильном подборе метода предикции позволит значительно повысить их точность.

Использование методов глубокого машинного обучения в задаче извлечения дополнительных показателей является одним из вариантов преодоления проблемы недостаточности качественных, размеченных данных в медицине [16-18]. В то время как обучение отдельных нейросетей на маленьких когортах пациентов для решения конкретных задач страдает от переобучения, использование transfer-learning позволяет решить данную проблему. Безусловно, одним из ограничений использованного подхода является использование нейросетей, обученных на немедицинских данных. Для преодоления данной проблемы требуется создание больших аннотированных медицинских датасетов, либо ряд исследований для подтверждения эффективности применяемого подхода на немедицинских данных для решения широкого спектра задач.

У данного исследования есть ряд ограничений. В первую очередь, исследование является одноцентровым ретроспектив-

ным с ограниченной выборкой пациентов. Также прогностическая модель зависит от сегментации опухоли, которая должна быть точно и быстро выполнена. Мануальная сегментация, примененная в исследовании, зависит от опыта разметчика и затратна по времени. К тому же, для предотвращения искажения базы данных мутации с неопределенной значимостью (VUS) были исключены из анализа при построении нашей модели, что может повлиять на применимость модели в реальной клинической практике. Нашей целью является работа с данной группой пациентов для оптимизации работы модели в будущем.

Заключение

Мы разработали и сравнили эффективность моделей на основе клиничко-патологических данных, текстурных данных и номограммы в прогнозировании BRCA-статуса у пациентов с раком молочной железы. Сравнение диагностической точности номограммы с использованием текстурных показателей,

полученных на основании маммографических изображений, с моделью на основе только клиничко-патологических данных показало, что добавление текстурного анализа к оценке клиничко-патологических данных улучшило способность предсказания наличия мутаций генов BRCA1/2, обладая более высокими дискриминативными характеристиками (AUC = 0,82; AUC = 0,74), более высокой чувствительностью (94,7%; 76,3%), но более низкой специфичностью - (59,6%; 67,9%); предоставляя ценную информацию о BRCA-статусе пациентов с раком молочной железы для принятия клинических решений о назначении таргетного генетического тестирования (NGS) пациентам высокого риска наличия мутаций. Методы глубокого машинного обучения могут стать эффективным инструментом для создания прогностических моделей для определения мутаций BRCA1/2 по данным текстурного анализа маммограмм. Использование transfer-learning может позволить извлечь дополнительную диагностическую информацию из исследований, что позволит расширить возможности текстурного анализа.

Список литературы/References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Kemp Z, Turnbull A, Yost S, et al. Evaluation of cancer-based criteria for use in mainstream BRCA1 and BRCA2 genetic testing in patients with breast cancer. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e194428.
3. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010; 304: 967-975.
4. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19: 77-102.
5. Pujol P, Barberis M, Beer P, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *Eur J Cancer.* 2021; 146: 30-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.023>
6. Milliron KJ, Griggs JJ. Advances in genetic testing in patients with breast cancer, high-quality decision making, and responsible resource allocation. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 445-447.
7. Vasileiou G, Costa MJ, Long C, et al. Breast MRI texture analysis for prediction of BRCA-associated genetic risk. *BMC Med Imaging.* 2020; 20(1): 86. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00483-2>
8. Deng T, Liang J, Yan C, et al. Development and validation of ultrasound-based radiomics model to predict germline BRCA mutations in patients with breast cancer. *Cancer Imaging.* 2024; 24(31). <https://doi.org/10.1186/s40644-024-00676-w>
9. Cheon JY, Mozersky J, Cook-Deegan R. Variants of uncertain significance in BRCA: a harbinger of ethical and policy issues to come? *Genome Med.* 2014; 6(12): 121. <https://doi.org/10.1186/s13073-014-0121-3>
10. Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research.* 2017; 77(21): e104-e107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>
11. Deng J, Dong W, Socher R, et al. Imagenet: A large-scale hierarchical image database. In 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2009; 248-255.
12. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016; 77-778.
13. Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv.* 2014; 1409.1556.
14. Chollet F. Xception: Deep Learning with Depthwise Separable Convolutions. 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016; 1800-1807.
15. Hu Y, Xie C, Yang H, et al. Computed tomography-based deep-learning prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment response in esophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2021; 154: 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.014>
16. Lopes UK, Valiati JF. Pre-trained convolutional neural networks as feature extractors for tuberculosis detection. *Comput Biol Med.* 2017; 89: 135-143.
17. Yun J, Park JE, Lee H, et al. Radiomic features and multilayer perceptron network classifier: a robust MRI classification strategy for distinguishing glioblastoma from primary central nervous system lymphoma. *Sci Rep.* 2019; 9: 5746.
18. Zhu Y, Man C, Gong L, et al. A deep learning radiomics model for preoperative grading in meningioma. *Eur J Radiol.* 2019; 116: 128-134.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ПЕТРОВА НАТАЛЬЯ ВИТАЛЬЕВНА - [ORCID: 0009-0004-7809-4366]
 врач-рентгенолог,
 аспирант отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований,
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

- СУЛЕЙМАНОВА МАРИЯ МИРОСЛАВОВНА** - [ORCID: 0000-0002-5776-2693]
 врач-рентгенолог,
 аспирант отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований,
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
- УСТАЛОВ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ** - [ORCID: 0009-0005-9267-8584]
 врач-ординатор отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований, ФГБУ «Националь-
 ный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
- ПАРТС СЕРГЕЙ АДОЛЬФОВИЧ** - [ORCID: 0009-0003-9954-4584]
 к.м.н., заместитель главного врача по онкологии,
 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»,
 115446 Российская Федерация, г. Москва, Коломенский проезд, 4;
- КУЗЬМИНА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА** - [ORCID: 0009-0007-2856-5176]
 заведующая отделением химиотерапии,
 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»,
 115446 Российская Федерация, г. Москва, Коломенский проезд, 4;
- ГАЛКИН ВСЕВОЛОД НИКОЛАЕВИЧ** - [ORCID: 0000-0002-6619-6179]
 д.м.н., профессор, главный врач,
 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»,
 115446 Российская Федерация, г. Москва, Коломенский проезд, 4;
- ШМЕЛЕВА СОФИЯ АНТОНОВНА** - [ORCID: 0009-0007-5724-2763]
 врач-ординатор отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований,
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
- ТАРНОПОЛЬСКИЙ ВИТАЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ** - [ORCID: 0009-0003-9361-8538]
 врач-ординатор отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований,
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
- СЕМЕНОВА АННА БОРИСОВНА** - [ORCID: 0000-0002-8433-0837]
 д.м.н., заведующая Центром патологоанатомической диагностики
 и молекулярной генетики,
 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»,
 115446 Российская Федерация, г. Москва, Коломенский проезд, 4;
- БАХОВА МАРИЯ МИХАЙЛОВНА** - [ORCID: 0000-0002-6619-6179]
 д.м.н., заведующая лабораторией генетики Центра патологоанатомической
 диагностики и молекулярной генетики,
 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»,
 115446 Российская Федерация, г. Москва, Коломенский проезд, 4;
- КОНДРАТЬЕВ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ** - [ORCID: 0000-0001-7070-3391]
 к.м.н., старший научный сотрудник
 отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований,
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
- КАРМАЗАНОВСКИЙ ГРИГОРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ** - [ORCID: 0000-0002-9357-0998]
 д.м.н., профессор, академик РАН,
 заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения,
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии
 им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
 профессор кафедры лучевой диагностики и
 терапии медико-биологического факультета,
 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
 медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,
 117513 Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании

Все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
 Финансирование данной работы не проводилось. Отбор пациентов в исследование произведен на базе филиала «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».
