

РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА В ДИАГНОСТИКЕ, КЛИНИЧЕСКОМ ПРОГНОЗЕ И ОЦЕНКЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

***Я.О. Никульшина** – [ORCID: 0000-0003-1853-0643]

аспирант

А.Н. Редькин – [ORCID: 0000-0001-7901-0751]

д.м.н., профессор

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Кафедра онкологии

394036 Российская федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- радиомика
- радиогеномика
- диагностика рака
- предиктивный анализ в онкологии

АННОТАЦИЯ:

Введение: в последние годы отмечается прогресс в диагностике и лечении онкологических заболеваний, однако злокачественные новообразования продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности в мире. Совершенствование методов диагностики, а также прогнозирование ответа на лечение злокачественных новообразований является актуальной проблемой клинической медицины.

Цель: изучить роль радиомики и радиогеномики в диагностике, клиническом прогнозе и оценке ответа на лечение при онкологических заболеваниях на основе имеющихся научных информационных источников.

Материалы и методы: выполнен анализ 55 отечественных и зарубежных источников литературы. Изображения, полученные с помощью методов лучевой диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ), являются субстратом фенотипического проявления опухолевой патологии и могут быть соотнесены с профилями экспрессии определенных генов. Исследования в области радиомики и радиогеномики опухолей предполагают поиск корреляций количественных признаков визуализации с геномной сигнатурой с использованием компьютерных алгоритмов анализа данных. Конечной целью этого процесса является установление связи между особенностями визуализации, молекулярно-генетическими характеристиками опухоли и исходом заболевания (ответ на терапию, прогнозирование риска рецидива).

Выводы: многочисленные исследования, часть которых освещена в данном обзоре, иллюстрируют возможность вовлечения методов радиомики и радиогеномики во все этапы онкологической помощи, от диагностики до прогнозирования терапевтического ответа и риска рецидива у конкретного пациента, что способствует формированию персонализированного подхода в онкологии и совершенствованию системы поддержки принятия клинических решений в онкологической практике.

Для цитирования. Никульшина Я.О., Редькин А.Н. «РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА В ДИАГНОСТИКЕ, КЛИНИЧЕСКОМ ПРОГНОЗЕ И ОЦЕНКЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)». Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2022; 15(3): 70–78.

RADIOMICS AND RADIOGENOMICS IN THE DIAGNOSIS, CLINICAL PROGNOSIS AND TREATMENT RESPONSE ASSESSMENT IN ONCOLOGICAL DISEASES (LITERATURE REVIEW)

*Nikulshina Ya. O. – [ORCID: 0000-0003-1853-0643]

MD, post-graduate

Redkin A. N. – [ORCID: 0000-0001-7901-0751]

MD, PhD, professor

Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko

Chair of oncology

10, Studencheskaya str., Voronezh, Russian Federation, 394036

KEY-WORDS:

- radiomics
- radiogenomics
- cancer diagnosis
- predictive analysis in oncology

ABSTRACT:

Introduction: although great progress has been made in the diagnosis and treatment of oncological diseases, malignant tumors still remain among the leading death causes globally. Thus, improving diagnostic methods, as well as predicting response to cancer treatment is a relevant clinical medicine problem.

Aim: was to study the role of radiomics and radiogenomics in the diagnosis, clinical prognosis and treatment response assessment in oncological diseases on the basis of available scientific information sources.

Material and methods: analysis of 55 domestic and foreign literature sources. Images obtained by the methods of diagnostic radiology (CT, MRI, PET) represent the phenotypic manifestation substrate of malignant tumors and can be correlated with the expression profiles of certain genes. Malignant tumors radiomics and radiogenomics involves the search for correlations of visualization quantitative signs with a genomic signature using computer algorithms for data analysis. The ultimate goal of this process is to establish a link between imaging features, tumor molecular genetic characteristics and treatment response assessment.

Conclusion: numerous studies illustrate the possibility of involving radiomics and radiogenomics in all stages of oncological care, from diagnosis to therapeutic response evaluation and relapse risk assessment in a particular patient, which contributes to a personalized approach in oncology and clinical decision-making system implementation.

Введение

В последние годы отмечается прогресс в диагностике и лечении онкологических заболеваний, однако злокачественные новообразования продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности в мире (находясь на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний) [1]. Успех лечения во многом определяется стадией, на которой онкологическое заболевание впервые выявлено.

Таким образом, совершенствование методов диагностики злокачественных новообразований является актуальной проблемой клинической медицины.

Процесс возникновения и развития злокачественной опухоли управляется сложными биологическими механизмами, требующими глубокого анализа для осмысленной интерпретации лежащей в их основе патологии. Все без исключения опухоли содержат генетические события, приводящие к активации онкогенов и инактивации супрессорных генов. Помимо качественных изменений в наследственном аппарате клетки, геном опухолей может подвергаться значительному репрограммированию уровня экспрессии генов, т.е. количественному изменению уровня их продуктов [2].

Экспрессия генов - это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт - белок.

Таким образом, идентификация генов в опухолевой ткани, кодирующих синтез определенных молекул-метаболитов, позволяет более точно идентифицировать конкретное онкологическое заболевание с учетом молекулярно-генетических характеристик злокачественной опухоли и ее метаболизма и предположить характер ее прогрессирования.

Благодаря генетическому анализу стало возможным определение экспрессии тысяч генов, вовлеченных в различные молекулярные процессы в организме. Наиболее важные методики, используемые для генетического анализа, это микрочипирование и секвенирование нового поколения. Результат микрочипирования ДНК похож на моментальный снимок активно экспрессируемых генов и транскриптов в данный момент времени [3,4]. Секвенирование нуклеиновых кислот ДНК и РНК представляет собой определение их нуклеотидной последовательности, впоследствии регистрируемой в текстовом виде [5,6].

Для диагностики злокачественных новообразований и визуализации проявлений опухолевого процесса в динамике, на всех этапах лечения, важнейшую роль играют методы лучевой диагностики. Наиболее широко в онкологии применяются такие методы как УЗИ, РКТ, МРТ, направленные на изучение структуры опухоли и ее взаимосвязи с окружающими органами и тканями (анатомический, топографический аспект), получившие название «структурных методов визуализации». В свою очередь, для оценки метаболической активности опухоли используются «функциональные методы визуализации», такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [7,8].

Изображения, полученные с помощью данных методов лучевой диагностики, являются субстратом фенотипического проявления опухолевой патологии. Поскольку фенотип является «отражением» генотипа, данные опухолевые фенотипы, полученные с помощью методов медицинской визуализации, могут быть соотнесены с профилями экспрессии определенных генов (специфических генетических маркеров для конкретной опухолевой патологии), что в конечном итоге должно способствовать выбору оптимального метода лечения, оценке прогноза онкологического заболевания или же установлению взаимосвязи между паттернами визуализации и паттернами экспрессии генов [9].

Совершенствование методов медицинской визуализации и молекулярной биологии привели к появлению «радиогеномики» или «визуализирующей геномики». Концепция, лежащая в основе радиогеномики, заключается в возможности исследовать взаимосвязь между данными методов медицинской визуализации, генетическими и клиническими данными. Радиогеномные подходы основаны на методах интеллектуального анализа данных, позволяющих анализировать большое количество переменных для каждой выборки, поскольку исследование изображений само по себе является многомерным источником данных [10].

Основной принцип радиомики, в отличие от радиогеномики, предполагает извлечение большого числа количественных признаков из медицинских изображений с использованием компьютерных алгоритмов безотносительно к данным генетических исследований.

Радиомические объекты можно разделить на четыре группы: основанные на форме (геометрические характеристики), статистические объекты первого и второго порядка (характеристики текстуры) и объекты более высокого порядка. В результате из одного изображения «извлекается» до сотен признаков. Наконец, выделенные признаки вместе с клиническими или патологическими исходами вводятся в процедуры машинного обучения для построения классификационных или прогностических моделей [11].

Радиомика является результатом рабочего процесса, состоящего из трех основных этапов:

- получение изображений;
- сегментация областей интереса;
- оценка описательных признаков.

Первый шаг включает получение изображений, которые обычно являются частью протоколов диагностики или планирования лечения онкологических пациентов [10]. Сегментация областей интереса: процесс разделения цифрового изображения на несколько сегментов (суперпикселей), этот этап требует предварительного определения целевых областей, имеющих прогностическую ценность [12]. После сегментации радиомический анализ основывается на автоматизированном извлечении признаков, дающих информацию о фенотипе опухоли и микроокружении. Например, это признаки, которые были введены в клиническую оценку онкологических поражений различных локализаций (шкалы BI-RADS для рака молочной железы, PI-RADS для рака предстательной железы, VASARI для глиобластомы) [10].

Радиогеномный анализ обычно используется для двух основных целей: выявления признаков, которые могут быть связаны с генетическими или молекулярными характеристиками опухоли, и корреляции изображений и геномных данных для выявления подходящих маркеров или предикторов конкретного заболевания. Типично, что радиогеномный набор данных содержит генетические (например, экспрессию генов) и визуализационные данные, но без данных о результатах лечения. А хорошо известная корреляция между специфическими особенностями визуализации и исходом заболевания может позволить обнаружить связь между этими особенностями и специфическими молекулярными характеристиками опухоли [12].

Для выявления указанных корреляций в радиогеномике могут быть использованы такие методы интеллектуального анализа данных, как дисперсионный и регрессионный анализы, нейронные сети, деревья принятия решений.

Первый этап включает сбор данных (данные методов лучевой диагностики и генетических исследований, клинические данные).

Затем данные подвергаются интегративному интеллектуальному анализу для последующей интерпретации.

Схема представляет собой новый комплексный подход к диагностике и прогнозированию результатов лечения онкологических заболеваний с позиции радиогеномики (рис. 1).

Радиогеномика при мультиформной глиобластоме

Радиогеномные исследования глиобластомы первоначально использовались для прогнозирования вероятности того или иного молекулярного подтипа. Так, полученные особенности характеристик МР-сигнала [13], форма опухоли [14,15] и выраженность



Рис. 1. Общая схема радиогеномного анализа.

перитуморального цитотоксического отека на импульсной последовательности T2 FLAIR помогли определить, к какому из четырех различных молекулярных подтипов принадлежит глиобластома: классическому, нейральному, пронеуральному или мезенхимальному.

В радиогеномике глиобластомы внимание исследователей было сосредоточено также на мутациях генов, используемых в качестве биомаркеров в клинической практике. Было обнаружено, что ряд соматических мутаций (а именно генов TP53, RB1, NF1, EGFR и PDGFRA) связан с паттернами контрастного усиления на импульсных последовательностях T1 ВИ и T2-Flair [16]. Carlson M. и соавт., обнаружили, что экспрессия сосудистого фактора роста VEGF предопределяет уровень выживаемости при опухолях с небольшим или полным отсутствием отека у пациентов с глиобластомой [17]. Впоследствии Diehn M. и соавт., объединили нейровизуализацию (МРТ) и анализ микрочипов ДНК в корреляционно-прогностическом исследовании, чтобы создать многомерную карту паттернов экспрессии генов, которая обеспечила клинически значимое понимание биологии опухоли. В результате этого исследования была предложена потенциальная стратегия отбора пациентов, которые могут быть кандидатами на индивидуальную терапию [18]. Широкого клинического применения данная стратегия не получила, однако, создала предпосылки для дальнейших исследований в области радиогеномики глиобластомы.

Отдельные группы исследователей отошли от широкого генетического анализа к характеристике визуализирующих фенотипов для специфических мутаций в ГБМ. Мутация изоцитратдегидрогеназы-1 (ИДГ) широко используется в клинике для стратификации пациентов, часто в сочетании с другими ко-мутациями [19], и ей уделяется наибольшее внимание в радиогеномных исследованиях опухолей ЦНС. Чаще всего в ростраль-

ном расширении боковых желудочков лобной доли встречались ИДГ-мутированные глиомы [20] и были связаны с размером опухоли [21], локальным паттерном интенсивности [22], особенностями ПЭТ [23,24], неравномерностью границ опухоли [25], коэффициентом диффузии [26].

Радиогеномика при раке легких

Одна из первых работ по радиогеномике рака легких, датированная 2012 годом, была посвящена особенностям КТ и ПЭТ изображений у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [27]. Авторы исследовали взаимосвязь между дифференциальной геномной экспрессией с использованием микрочипов ДНК и различными уровнями поглощения ФДГ (фтордезоксиглюкозы) при НМРЛ, обнаружив сигнатуру экспрессии гена, связанную с прогностически значимыми особенностями поглощения ФДГ [27]. Впоследствии в большой когорте пациентов с диагностированной НМРЛ Nair V. и соавт., обнаружили, что экспрессия ядерного фактора κВ (NF-κB) связана с метаболизмом опухоли, измеренным с помощью ФДГ при ПЭТ [28].

Инвазия рака легких в висцеральную плевру является частым патологическим явлением [29]. Опухоли с висцеральной инвазией классифицируются как T2a и имеют неблагоприятный клинический прогноз. Lee S. и соавт., определили количественный плевральный контактный индекс, представляющий собой отношение длины контакта опухоль-плевра к максимальной длине опухоли на КТ-изображениях, и исследовали его прогностическое значение, а также молекулярный фон плевральной инвазии. Они обнаружили, что индекс плеврального контакта связан с ремоделированием внеклеточного матрикса и что родственные гены также действуют как независимые предикторы общей выживаемости у пациентов с НМРЛ [30]. Fave J. и соавт., выделили радиогеномные особенности на основе

КТ-изображений 107 пациентов с НМРЛ III стадии и обнаружили, что плотность текстуры опухоли, измеренная в конце лечения, достоверно предсказывает риск местного рецидива [31].

Молекулярно-генетические изменения, лежащие в основе развития онкологических заболеваний, в том числе, НМРЛ, формируют предпосылки для создания новых таргетных препаратов и иммунотерапевтических агентов [32]. В связи с этим гистологическая диагностика опухолей в настоящее время нуждается в дополнении молекулярным профилированием, которое направлено на выявление биомаркеров для персонализированной терапии. EGFR принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ и экспрессируется более чем в 60% НМРЛ [33]. Считается, что большинство мутаций EGFR, включающих экзоны 18, 19 и 21, предопределяют благоприятный ответ на лечение ингибиторами тирозинкиназы EGFR [33]. Gevaert O. и соавт., в своем исследовании подтвердили, что симптом «матового стекла» на КТ-изображениях и характер контуров опухоли коррелируют с наличием мутаций EGFR [34]. Aerts H. и соавт., изучили КТ-изображения высокого разрешения 47 пациентов с ранней стадией НМРЛ до и после терапии гефитинибом. В результате изучения найденных корреляций было установлено, что радиомические сигнатуры обладают предиктивным потенциалом в отношении статуса мутации EGFR и связанного с ней ответа на гефитиниб [35]. Ген ALK кодирует трансмембранный белок тирозинкиназы, входящий в суперсемейство инсулиновых рецепторов, которые отвечают за 3-7% НМРЛ [36,37]. Для лечения пациентов с НМРЛ с данным типом мутаций применяют кризотиниб и два других АТФ-конкурентоспособных ингибитора ALK: церитиниб и алектиниб. Метаанализ, обобщивший особенности КТ-визуализации из 12 исследований, включавших 2210 пациентов с НМРЛ, показал, что наличие перегруппировки ALK в первичной опухоли коррелирует с определенными рентгенологическими признаками (радиомическими сигнатурами), включающими, например, высокую плотность опухолевых очагов и наличие синдрома «воздушной бронхографии» [37]. Halpeny D. и соавт., исследовали прогностическую ценность КТ-радиомики для перестроек ALK [38]. Около четверти пациентов с аденокарциномой легких имеют мутацию KRAS [39], которая вызывает резистентность к ингибиторам тирозинкиназы (ТКИ). Мутации KRAS и EGFR являются взаимоисключающими [40], и наличие той или иной мутации сильно влияет на выбор метода лечения. В качестве прогностического маркера KRAS был связан с круглой формой опухоли [41], наличием немногочисленных мелких очагов в интактных отделах легких [42], множественными мелкими очагами по легочным полям [42], а также общими радиомическими профилями [43,44]. Таким образом, возрастает исследовательский интерес к радиогеномике как методу предиктивного анали-

за генетического статуса опухоли, особенно в плане обнаружения мутаций KRAS, EGFR и ALK.

Радиогеномика при раке предстательной железы

Одно из первых исследований в области радиогеномики рака предстательной железы было опубликовано McCann SM. и соавт., в 2016 году [45]. Ретроспективно были оценены результаты мультипараметрической МРТ 30 пациентов, которым впоследствии была проведена радикальная простатэктомия. На МР-изображениях было идентифицировано 45 типов структурных очаговых изменений ткани предстательной железы, соответствующих зонам злокачественной трансформации. В операционном материале методом иммуногистохимии была определена экспрессия гена PTEN, представляющего собой ген-супрессор опухолевого роста, расположенный на длинном плече 10-й хромосомы. В норме PTEN регулирует процессы пролиферации клеток и стимулирует их апоптоз, блокируя неконтролируемое деление. Мутации гена PTEN ассоциированы с раком эндометрия, опухолями центральной нервной системы, раком предстательной железы, меланомой кожи и трижды негативным раком молочной железы. Основным результатом исследования было установление корреляции признаков МР-визуализации рака предстательной железы с экспрессией PTEN [45]. Stoyanova R. и соавт., в своем исследовании проанализировали результаты 17 МРТ-управляемых биопсий, взятых у шести пациентов с раком предстательной железы. Из зон структурных изменений, соответствующих злокачественной трансформации, извлекли 49 количественных признаков на основе объема опухоли, интенсивности МР-сигнала, коэффициентов перфузии и диффузии. В результате было выявлено 445 значимых корреляций указанных признаков с геномными профилями, связанными с неблагоприятным клиническим исходом. Также были идентифицированы маркеры в интактных тканях, ассоциированные с профилями экспрессии генов высокого риска рецидива [46].

Радиогеномика при раке печени

Целью работы Кюо М. и соавт., было определение возможности использования контрастной КТ для идентификации визуализирующих фенотипов, ассоциированных с программой экспрессии генов лекарственного ответа на доксорубин при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [47]. Было обнаружено, что границы опухоли на изображениях артериальной фазы демонстрируют значительную корреляцию с программой экспрессии генов доксорубин-ответа, венозной инвазией ГЦК и стадией опухоли. Кроме того, опухоли с более высокими показателями инвазии опухолевого края были связаны с транскрипционной программой резистентности к доксорубину и имели большую распространенность венозной инвазии [47]. West D. и соавт., впоследствии было проведено первое количественное радиогеномное исследование при раке

печени, в котором были получены КТ-изображения от 27 пациентов с ГЦК и обнаружена корреляция паттернов визуализации со специфическими генами, определяющими резистентность к доксорубину (а именно TP53, TOP2A, CTNNB1, CDKN2A и AKT1) [48].

Радиомика и радиогеномика в прогнозировании ответа на лучевую терапию

Исследование Milgrom S. и соавт., показало, что радиомическая модель на основе ПЭТ, разработанная с использованием машинного обучения, обладает потенциалом для прогнозирования ответа первично рефрактерной лимфомы Ходжкина на лучевую терапию [49]. Abdollahi H. и соавт., разработали модель на основе МРТ, которая предсказывала ответ на лучевую терапию у пациентов с раком предстательной железы [50]. Другая радиомическая модель, основанная на особенностях КТ-визуализации лимфатических узлов, предсказывала ответ на неoadьювантную химиолучевую терапию при раке легких [51]. Chang Z. и соавт., объединили 5 рентгенологических признаков МРТ для дифференциальной диагностики лучевого некроза и прогрессирования опухоли при метастатическом поражении головного мозга после лучевой терапии на аппарате «Гамма-нож» [52]. Радиомическая сигнатура, разработанная Mattonen S. и соавт., основанная на КТ, превзошла опытных рентгенологов в выявлении ранних изменений, связанных с локальным рецидивом после стереотаксической абляционной лучевой терапии (SABR) при раке легких I-II стадии [53]. Способность прогнозировать индивидуальную радиочувствительность опухоли занимает центральное место в разработке персонализированных стратегий лечения в радиационной онкологии. Torres-Roca A. и соавт., разработали прогностическую модель радиочувствительности линий опухолевых клеток на основе профилей базальной экспрессии генов. Были выявлены три новых гена RbAp48, RGS10 и R5PIA, значения экспрессии которых коррелировали с чувствительностью опухолевых клеток к радиации [54].

Заключение

При отборе оригинальных исследований для данного обзора авторы руководствовались доступностью материалов, применимостью результатов в различных областях клинической онкологии, наличием обоснования роли радиомики и радиогеномики для объективизации диагностических и клинических данных, построения прогностических моделей, наличием статистически значимых корреляций между особенностями визуализации и клиническим исходом; воспроизводимостью данных приведенных исследований (т.е. широкой доступностью методик молекулярно-генетического анализа и методов лучевой диагностики в онкологической практике), высоким уровнем заболеваемости отдельными видами рака в популяции

(например, раком легкого), высокой смертностью при отдельных онкологических заболеваниях (например, при глиобластоме) и, таким образом, обоснованной необходимостью разработки персонализированного подхода в лечении.

Исследования в области радиомики и радиогеномики опухолей предполагают поиск корреляций количественных признаков визуализации с массивной геномной сигнатурой с использованием компьютерных алгоритмов анализа данных. Конечной целью этого процесса является установление связи между особенностями визуализации, генетическими характеристиками и исходом заболевания (ответ на терапию, прогнозирование риска рецидива). Помимо работ, рассмотренных в данном обзоре, в настоящее время проводится множество исследований с целью изучения роли радиомики и радиогеномики в принятии клинических решений при лечении гепатоцеллюлярной карциномы (NCT03917017), рака предстательной железы (NCT03979573), рака органов головы и шеи (NCT03953976, NCT02666885) [55].

Таким образом, становится очевидна возрастающая роль радиомики и радиогеномики в диагностике и оценке клинического прогноза при онкологических заболеваниях. Однако, стоит отметить, что в ходе анализа приведенных работ могут быть сформулированы только предварительные выводы, значимость которых для клинической практики в настоящее время не может быть четко определена.

Молекулярно-генетические изменения, лежащие в основе развития злокачественных опухолей, формируют предпосылки для создания новых таргетных препаратов и иммунотерапевтических агентов.

Таким образом, возрастает исследовательский интерес к радиогеномике как методу предиктивного анализа генетического статуса опухоли для последующего подбора таргетной терапии.

Многочисленные исследования, часть которых освещена в данном обзоре, иллюстрируют возможность вовлечения методов радиомики и радиогеномики во все этапы онкологической помощи, от диагностики до прогнозирования терапевтического ответа и риска рецидива у конкретного пациента, что способствует формированию персонализированного подхода в онкологии и совершенствованию системы поддержки принятия клинических решений в онкологической практике. Однако, множество генетических маркеров прогрессирования/ ответа опухоли на лекарственную и лучевую терапию остаются неассоциированными с радиомическими особенностями опухолей ввиду высокой сложности исследований, недостатка технического обеспечения для воспроизводства современных компьютерных алгоритмов и применения программ интеллектуального анализа данных для интерпретации результатов, что делает актуальным дальнейший поиск в данном направлении. ■

Список литературы/References

1. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М. и др. Эпидемиология рака в мире. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2.
Makimbetov EK, Salihar RI, Tumanbaev AM, et al. Epidemiology of cancer in the world. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 2 [In Russ].
<http://science-education.ru/ru/article/view?id=29718>
2. Имятинов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология*. 2019; 20(4): 262-268.
Imyatynov EN. The role of molecular genetic diagnostics in practical oncology. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 20(4): 262-268 [In Russ].
3. Poustka A, Pohl T, Barlow D, et al. Molecular approaches to mammalian genetics. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1986; 51: 131-139.
<https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.016>
4. Cantor CR, Mirzabekov A, Southern E. Report on the sequencing by hybridization workshop. *Genomics*. 1992; 13: 1378-1383.
[https://doi.org/10.1016/0888-7543\(92\)90079-8](https://doi.org/10.1016/0888-7543(92)90079-8)
5. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW. Next-generation sequencing for cancer diagnostics: A practical perspective. *Clin. Biochem.* 2011; 32: 177-195.
<https://doi.org/10.2217/ebo.12.46>
6. Bahassi E, Stambrook PJ. Next-generation sequencing technologies: Breaking the sound barrier of human genetics. *Mutagenesis*. 2014; 29: 303-310.
<https://doi.org/10.1093/mutage/geu031>
7. O'Connor JP, Rose CJ, Waterton JC, et al. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21(2): 249-257.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0990>
8. O'Connor JP, Aboagy EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017; 14(3): 169-186.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc>
9. Огнерубов Н.А., Шатов И.А., Шатов А.В. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы. *Вестник Тамбовского государственного университета*. 2017; 22(6): 1-6.
Ognerubov NA, Shatov IA, Shatov AV. Radiogenomics and radiomics in the diagnosis of malignant tumors: a review of the literature. *Vestnik Tambovskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2017; 22(6): 1-6 [In Russ].
10. Incoronato M, Aiello M, Infante T, et al. Radiogenomic Analysis of Oncological Data: A Technical Survey. *International journal of molecular science*. 2017; 24(3): 14-21.
<https://doi.org/10.3390/ijms18040805>
11. Monti Kirienko M, Cozzi L, Antunovic L. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 45(2): 1-11.
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3837-7>
12. Zanfardino M, Franzese M, Pane K, et al. Bringing radiomics into a multi-omics framework for a comprehensive genotype–phenotype characterization of oncological diseases. *Journal of Translational Medicine*. 2019; 34(3): 26-38.
<https://doi.org/10.1186/s12967-019-2073-2>
13. Yang D, Rao G, Martinez J, et al. Evaluation of tumor-derived MRI-texture features for discrimination of molecular subtypes and prediction of 12-month survival status in glioblastoma. *Medical physics*. 2015; 42(11): 6725-6735.
<https://doi.org/10.1118/1.4934373>
14. Czarnek NM, Clark K, Peters KB, et al. Radiogenomics of glioblastoma: A pilot multi-institutional study to investigate a relationship between tumor shape features and tumor molecular subtype. *SPIE Medical Imaging*. 2016.
<https://doi.org/10.1117/12.2217084>
15. Mazurowski MA, Clark K, Czarnek NM, et al. Radiogenomics of lower-grade glioma: algorithmically-assessed tumor shape is associated with tumor genomic subtypes and patient outcomes in a multiinstitutional study with The Cancer Genome Atlas data. *Journal of neuro-oncology*. 2017; 133(1): 27-35.
<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2420-1>
16. Gutman DA, Dunn WD, Grossmann P, et al. Somatic mutations associated with MRI-derived volumetric features in glioblastoma. *Neuroradiology*. 2015; 57(12): 1227-1237.
<https://doi.org/10.1007/s00234-015-1576-7>
17. Carlson MR, Pope WB, Horvath S, et al. Relationship between survival and edema in malignant gliomas: Role of vascular endothelial growth factor and neuronal pentraxin 2. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2592-2598.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-2772>
18. Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105: 5213-5218.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0801279105>
19. Miller JJ, Shih HA, Andronesi OC, et al. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications. *Cancer*. 2017; 123(23): 4535-4546.
<https://doi.org/10.1002/cncr.31039>
20. Wang Y, Zhang T, Li S, et al. Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas. *European journal of neurology*. 2015; 22(2): 348-354.
<https://doi.org/10.1111/ene.12578>
21. Eichinger P, Alberts E, Delbridge C, et al. Diffusion tensor image features predict IDH genotype in newly diag-

nosed WHO grade II/III gliomas. *Scientific reports*. 2018; 7(1): 13396.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13679-4>

22. Lohmann P, Lerche C, Bauer E, et al. Predicting isocitrate dehydrogenase genotype in malignant glioma using radiomics. *Neuro-oncology*. 2017; 19 (Supplement 3): 88-89.

<https://doi.org/10.1093/neuonc/nox036.335>

23. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, et al. Radiomics for prediction of the IDH genotype in gliomas. *NuklearMedizin*. 2018; 57(2): A36.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31806-7>

24. Hong EK, Choi SH, Shin DJ, et al. Radiogenomics correlation between MR imaging features and major genetic profiles in glioblastoma. *European radiology*. 2018; 28(10): 4350-4361.

<https://doi.org/10.1007/s00330-018-5400-8>

25. Shofty B, Artzi M, Ben Bashat D, et al. MRI radiomics analysis of molecular alterations in low-grade gliomas. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 2019; 13(4): 563-571.

<https://doi.org/10.1007/s11548-017-1691-5>

26. Li Y, Liu X, Xu K, et al. MRI features can predict EGFR expression in lower grade gliomas: A voxel-based radiomic analysis. *European radiology*. 2018; 28(1): 356-362.

<https://doi.org/10.1007/s00330-017-4964-z>

27. Gevaert O, Xu JJ, Hoang CD, et al. Non-small cell lung cancer: Identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data-methods and preliminary results. *Radiology*. 2012; 264: 387-396.

<https://doi.org/10.1148/radiol.12111607>

28. Nair VS, Gevaert O, Davidzon G, et al. NF- κ B protein expression associates with F-18-FDG PET tumor uptake in non-small cell lung cancer: A radiogenomics validation study to understand tumor metabolism. *Lung Cancer*. 2014; 83: 189-196.

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.001>

29. Neri S, Yoshida J, Ishii G, et al. Prognostic impact of microscopic vessel invasion and visceral pleural invasion in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 2657 patients. *Ann Surg*. 2014; 260(2): 383-8.

<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000617>

30. Lee J, Cui Y, Sun X, et al. Prognostic value and molecular correlates of a CT image-based quantitative pleural contact index in early stage NSCLC. *Eur Radiol*. 2018; 28(2): 736-46.

<https://doi.org/10.1007/s00330-017-4996-4>

31. 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.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-00665-z>

32. Remon J, Ahn M-J, Girard N, et al. Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Advances in Thoracic Oncology 2018. *J. Thorac. Oncol*. 2019; 14: 1134-1155.

<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.022>

33. Da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 49-69.

<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130206>

34. Gevaert O, Echegaray S, Khuong A, et al. Predictive radiogenomics modeling of EGFR mutation status in lung cancer. *Sci Rep*. 2017; 7: 41674.

<https://doi.org/10.1038/srep41674>

35. Aerts HJ, Grossmann P, Tan Y, et al. Defining a Radiomic Response Phenotype: A Pilot Study using targeted therapy in NSCLC. *Sci Rep*. 2017; 177: 41197.

<https://doi.org/10.1038/srep33860>

36. Du X, Shao Y, Qin HF, et al. ALK-rearrangement in non-smallcell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018; 9(4): 423-30.

<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>

37. Mendoza DP, Stowell J, Muzikansky A, et al. Computed Tomography Imaging Characteristics of Non-Small-Cell Lung Cancer With Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2019; 20(5): 339-49.

<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.05.006>

38. Halpenny DF, Riely GJ, Hayes S, et al. Are there imaging characteristics associated with lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements? *Lung cancer*. 2014; 86(2): 190-194.

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.09.007>

39. Roman M, Baraibar I, Lopez I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol. Cancer*. 2018; 17(1): 33.

<https://doi.org/10.1186/s12943-018-0789-x>

40. De Jong EE, Van Elmpt W, Hendriks LE, et al. Radiomic CT features for evaluation of EGFR and KRAS mutation status in patients with advanced NSCLC. *Radiotherapy and Oncology*. 2016; 119 (Supplement 1): 290-291.

[https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(16\)31859-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(16)31859-x)

41. Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *European radiology*. 2016; 26(1): 32-42.

<https://doi.org/10.1007/s00330-015-3814-0>

42. Lu J, Zhang H, Ma J, et al. Comparison of CT radiogenomic and clinical characteristics between EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas. *Clinical radiology*. 2018; 73(6): 590.e591-590.e598.

<https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.01.009>

43. Sorensen J, Erasmus JrJ, Shroff G, et al. Combining CT texture analysis with semantic imaging descriptions for the radiogenomic detection of EGFR and KRAS mutations in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 42(6): 3214-3214.

<https://doi.org/10.1118/1.4923886>

44. Rios Velazquez E, Parmar C, Liu Y, et al. Somatic Mutations Drive Distinct Imaging Phenotypes in Lung Cancer. *Cancer research*. 2017; 77(14): 3922-3930.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0122>

45. McCann SM, Jiang Y, Fan X, et al. Quantitative multiparametric MRI features and PTEN expression of peripheral zone prostate cancer: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(3): 559-565. <https://doi.org/10.2214/ajr.15.14967>
46. Stoyanova R, Pollack A, Takhar M, et al. Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies. *Oncotarget.* 2016; 7(33): 53362-53376. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10523>
47. Kuo MD, Gollub J, Sirlin CB, et al. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007; 18: 821-831. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.04.031>
48. West DL, Kotrotsou A, Niekamp AS, et al. CT-based radiomic analysis of hepatocellular carcinoma patients to predict key genomic information. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; Conference 35 (15 Supplement 1). https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.e15623
49. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, et al. A PET radiomics model to predict refractory mediastinal Hodgkin lymphoma. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1322. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37197-z>
50. Abdollahi H, Mofid B, Shiri I, et al. Machine learning-based radiomic models to predict intensity-modulated radiation therapy response, Gleason score and stage in prostate cancer. *Radiol Med.* 2019; 124(6): 555-567. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0966-4>
51. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, et al. Radiomic-based pathological response prediction from primary tumors and lymph nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(3): 467-476. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2226>
52. Zhang Z, Yang J, Ho A, et al. A predictive model for distinguishing radiation necrosis from tumor progression after Gamma Knife radiosurgery based on radiomic features from MR images. *Eur Radiol.* 2018; 28(6): 2255-2263. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5154-8>
53. Mattonen SA, Palma DA, Johnson C, et al. Detection of local cancer recurrence after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: physician performance versus radiomic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94(5): 1121-1128. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.369>
54. Das AK, Bell MH, Nirodi CS, et al. Radiogenomics predicting tumor responses to radiotherapy in lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010; 20(3): 149-55. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.01.002>
55. Grass GD, Mills MN, Scott JG, et al. Genomics and radiomics: Tools to see the unseen to personalize radiation

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

НИКУЛЬШИНА ЯНА ОЛЕГОВНА – [ORCID: 0000-0003-1853-0643]
аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко»
РЕДЬКИН АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ – [ORCID: 0000-0001-7901-0751]
д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Составление данного обзора не имело спонсорской поддержки.