

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.27

УДК 616-006.66

М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова

РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В обзоре литературы на примере рака предстательной железы рассматриваются новые развивающиеся области - радиомика, связанная с извлечением высокопроизводительных данных из количественных характеристик изображений и последующим объединением этой информации с клиническими данными, дающая прогностическую информацию только по характеристикам изображений, и радиогеномика, сопоставляющая полученные особенности изображений с геномными данными. Цель этого обзора - представление последних данных о применении подходов, основанных на радиомике, и обсуждение потенциальной роли радиогеномики при раке предстательной железы, что позволит в дальнейшем разработать новые биомаркеры для диагностики, прогноза и оценки реакции на лечение и получать положительные результаты лечения у пациентов с раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радиомика, радиогеномика.

This literature review looks at a new emerging field of radiomics, using prostate cancer as an example, to extract high-throughput data from quantitative image characteristics and then combine this information with clinical data, providing prognostic information only on the characteristics of images, and radiogenomics, which compares the obtained features of images with genomic data. The purpose of this review is to provide an update on the application of radiomics-based approaches and to discuss the potential role of radiogenomics in prostate cancer, which will further work out new biomarkers for diagnosis, prognosis and assessment of treatment response and to obtain positive treatment outcomes in patients with prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, radiomics, radiogenomics.

Эпидемиология рака предстательной железы. Смерть от онкологических заболеваний является второй из основных причин смерти в мире. В 2018 г. по этой причине в мире умерло 9,6 млн чел. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно регистрируют около 1,6 млн случаев РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии. В связи с этими данными диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания, как в Российской Федерации, так и за рубежом. Высокие показатели заболеваемости раком предстательной железы отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. По данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ сре-

ди белого населения вырос на 108 % и на 102 % среди афроамериканцев [1]. Глобальная заболеваемость РПЖ возросла в большинстве стран, такой рост был наиболее заметным в Азии, Северной и Западной Европе [13]. В Российской Федерации заболеваемость РПЖ постоянно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5% всех диагностированных новообразований у мужчин [1].

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается рост продолжительности жизни [3]. С 2000 по 2015 г. ожидаемая продолжительность жизни мужского населения во всем мире увеличилась с 64,1 года до 69,1 года [37]. Это создает серьезные проблемы для глобального здравоохранения, поскольку некоторые заболевания, такие как рак, имеют тенденцию развиваться с возрастом [36]. Было обнаружено, что 5% мужчин в возрасте до 30 лет и 59% мужчин старше 79 лет имели РПЖ при аутопсии [21]. Это распространенное и серьезное заболевание, которое несет серьезные трудности для системы здравоохранения.

Генетическая предрасположенность, геномика и эпигеномы при раке предстательной железы. Многочисленные исследования, особенно эпидемиологические, исследования близнецов и крупномасштабный полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWA study, GWAS) продемонстрировали генетический компонент этиологии

рака предстательной железы [34]. В частности, эпидемиологические исследования установили, что семейный анамнез рака простаты значительно увеличивает риск развития РПЖ [33]; исследования близнецов показали, что рак простаты является одним из наиболее наследуемых видов рака [8]; GWAS идентифицировали локусы предрасположенности к раку простаты [11], такие как однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs339331, который увеличивает экспрессию гена *RFXB6*, способствующего развитию рака, посредством функционального взаимодействия с геном *HOXB13*, роль которого заключается в нормальном развитии ткани предстательной железы, а изменения в его структуре указывают на наличие предрасположенности к злокачественным изменениям клеток в простате [4]; геномные исследования выявили семейные мутации в *HOXB13* [5] и генах репарации ДНК, таких как *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1*, *RAD51D* и *PALB2* [14]. Более того, различия в заболеваемости и исходах рака простаты наблюдались у мужчин из разных расовых/этнических групп. У мужчин африканского происхождения наблюдались самые высокие показатели заболеваемости и смертности [6], что частично может быть связано с генетическими факторами [9].

Каталогизация генетических факторов РПЖ лежит в основе определения подтипов заболеваний и связанных терапевтических стратегий. Несколько крупномасштабных геномных исследований первичной опухоли простаты, а также метастатического кастрацион-

ЛОГИНОВА Мария Владиславовна – врач онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан, аспирант ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ, ORCID iD: 0000-0002-1550-6069, SPIN-код: 4118-7770, AuthorID: 1016837, mariialoginova25@gmail.com; **ПАВЛОВ Валентин Николаевич** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ, зав. кафедрой ИДПО; **ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна** – к.б.н., доцент, с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН.

но-резистентного рака предстательной железы, выявили повторяющиеся изменения числа копий ДНК, мутации, перестройки и слияния генов [10, 35]. Первичные опухоли предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы отличаются увеличением измененного числа копий в масштабе всего генома, но показывают лишь небольшое увеличение числа мутаций [15]. Генетические изменения нацелены на пути AR, PI3K – PTEN, WNT, а также репарацию ДНК и компонентов клеточного цикла почти во всех метастатических опухолях простаты и в высокой доле первичного рака простаты [16].

Применение «искусственного интеллекта» визуализации при раке предстательной железы. Визуализация играет важную роль в диагностике и определении стадии рака, а также в планировании лечения пациента и оценке терапевтического ответа. В последнее время проявился значительный интерес к извлечению количественной информации из изображений, соответствующих стандарту клинической помощи, то есть *радиомики*, чтобы обеспечить более полную характеристику фенотипов изображения опухоли. Ряд исследований продемонстрировали, что более глубокий радиомный анализ может выявить новые функции изображения, которые могут предоставить полезную диагностическую и прогностическую информацию помимо стандартных данных о размере и объеме опухоли. Кроме того, фенотипы, полученные с помощью изображений, могут быть связаны с геномными данными, то есть с *радио-геномикой*, чтобы понять их биологическую основу или еще больше повысить точность прогноза клинических результатов.

Перемещение интереса от качественной интерпретации медицинской визуализации с уклоном на получение количественной информации к медицинской визуализации (радиомике) обусловлено гипотезой о том, что макроскопическая гетерогенность на изображении отражает биологическое разнообразие основного заболевания [25, 29]. Применение радиомики при локализованном раке предстательной железы особенно интересно, учитывая широко распространенное, но малоиспользуемое применение изображений. В настоящее время основным методом стратификации риска у мужчин является диагноз локализованного рака предстательной железы. Диагноз «рак

предстательной железы» выставляется после оценки биопсийного материала, уровня ПСА в сыворотке крови и клинического стадирования [12]. Однако сложное анатомическое строение и неполный забор тканей приводит к пространственному смещению выборки при использовании стандартных методов биопсии. Предполагается, что этот высокий уровень ошибочной классификации вызван пространственной неоднородностью.

Помимо морфологической изменчивости растет число доказательств существования генетической неоднородности РПЖ у одного и того же пациента [32]. Недостаточная оценка биологической гетерогенности может привести к недооценке риска при локализованном РПЖ.

Таким образом, необходимы прогностические тесты, которые могут дать полную модель или быть дополнением к современным методам лечения РПЖ.

Многопараметрическая магнитно-резонансная томография является стандартным методом визуализации для обнаружения локализованного заболевания, демонстрирует высокую чувствительность при выявлении и локализации поражения в предстательной железе [20]. Но несмотря на высокую чувствительность, многопараметрическая МРТ (mpMRI) ограничена ложноположительными результатами.

Радиомика относится к способу извлечения объектов более высокого порядка из изображений. Существует несколько функций радиомики - это извлечение из медицинских изображений на основе задачи исследования или цели исследования (рис. 1). Отбор и анализ количественной характеристики остаются весьма спорной темой в последние годы из-за большого количества доступных функций для использования и изменения методов реализации. Техническое описание и реализация радиомического анализа выходят за рамки данного обзора, однако краткие описания особенностей радиомики, касающиеся оценки исследования, перечислены ниже. С методологической точки зрения, большая часть может быть классифицирована как описание интенсивности, текстуры или формы области интереса.

Схема работы процесса радиомики складывается из четырех основных этапов [2]:

- получение и сбор изображений;
- сегментация изображений (процесс разделения цифрового изображения на несколько сегментов (су-

перпикселей); точная сегментация простаты важна для многих областей применения, включая планирование лучевой терапии, подготовку к биопсии, оценку ПСА, а также локализации опухоли. УЗИ наиболее часто используют для визуализации предстательной железы из-за его реализации в реальном времени и низкой стоимости [30]. Из-за этого многие исследователи предприняли попытку создать полуавтоматические и автоматические алгоритмы сегментации для снижения рабочей нагрузки и стандартизации результатов [19]. В последнее время в ряде исследований была проведена сегментация зональных структур предстательной железы [38];

- извлечение признаков, их статистическая обработка (собственно радиомика);

- 3D-визуализация и создание модели [24] (рис.1)

На рис. 2 представлена схема радиомического процесса при раке предстательной железы с использованием данных мультипараметрической МРТ (mpMRI).

1. Стандартный mpMRI-анализ предстательной железы включает в себя T2- взвешенные изображения (визуализация) (T2W), диффузионно-взвешенные изображения (b2000) и расчетные карты коэффициента диффузии (ADC), МРТ с динамической контраст-усиленной последовательностью изображений (DCE).

2. Выполняется определение областей интереса и сегментация предстательной железы. В предстательной железе областями интереса являются ее периферическая зона, затем переходная зона, уретра, ткани с нормальной структурой, очаг или очаги опухоли. Извлекаются количественные характеристики изображения, связанные с объемом/формой (показано синим) или объемом поражения (показано розовым), гистограммой объема интенсивности (функции первого порядка), функциями текстур (функции второго порядка) и функциями анализа преобразования. Извлечение радиомических признаков может быть выполнено на воксельной (воксел – элемент объемного изображения, содержащий значение элемента раstra в трехмерном пространстве) или объемной основе в зависимости от метода.

3. Данные, полученные с помощью радиомического анализа, соединяются с клиническими, геномными, протеомными и метаболомическими данными.

4. Карта сканирующего коэффициента диффузии (ADC) рассчиты-

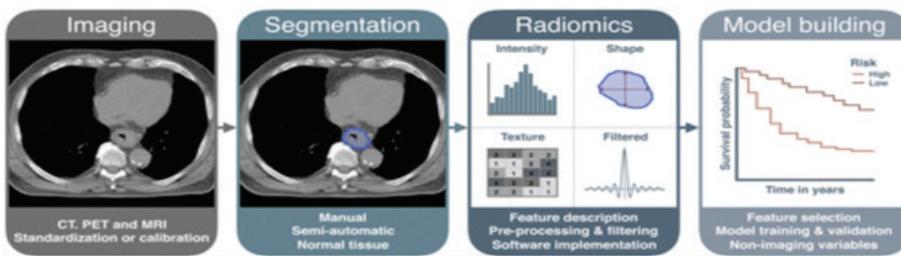


Рис.1. Этапы радиомического процесса с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

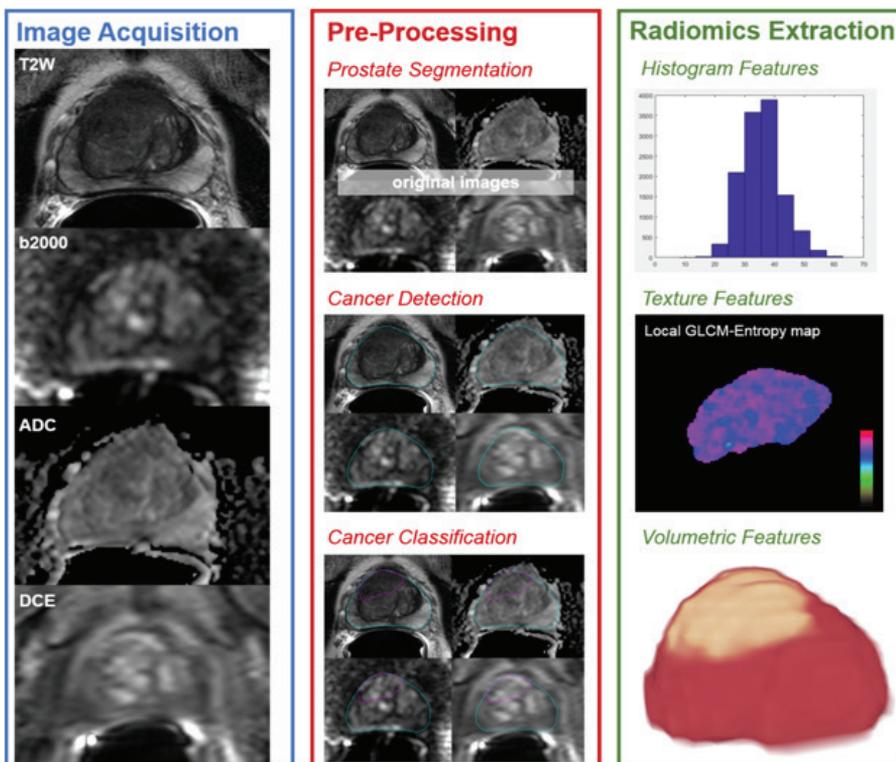


Рис.2. Радиомический процесс при раке поджелудочной железы

вается на консоли аппарата МРТ.

Полученные изображения передаются на станцию обработки изображений. Существует множество платформ для обработки медицинских изображений. Выбор объемов для анализа влияет на весь дальнейший процесс анализа.

Таким образом, радиомический анализ может стать «виртуальной биопсией», предоставляющей дополнительную информацию о заболевании, но не заменяющей стандартную биопсию, которая на данный момент остается необходимой для более детального анализа патологического процесса.

Радиогеномика в диагностике рака предстательной железы. В последние годы публикуется все больше статей о радиомике при раке предстательной железы. Термины радиомика и радиогеномика легко спутать, и они часто используются как синонимы. Но

оба термина описывают различные области визуальной диагностики. Радиогеномика изначально была описана как метод связывания диагностической визуализации до лечения с геномными профилями, которые связаны с различными токсическими реакциями на радиационную терапию. Изменение понятия о радиогеномике произошло совсем недавно [31, 27]. Термин «радиогеномика» представляет собой комбинацию морфем «радиомика» и «геномика». Радиомика - это метод извлечения визуальных признаков из диагностических изображений [28]. Полученные данные могут использоваться в качестве неинвазивных биомаркеров для выявления [17], а также оценки агрессивности рака предстательной железы [22]. Геномика дает другой подход к персонализированной медицине и коррелирует геномные профили, полученные из образцов биопсии,

с клиническими результатами [26]. Появляются новые технологии, следующего поколения (NGS) [7], такие как микроматрицы [23] и секвенирование, геномный анализ становится широко доступным. Радиогеномные методы основываются на информации, полученной с помощью радиомического анализа, для определения биомаркеров визуализации с целью прогнозирования геномных профилей [18].

Радиогеномика - это новый интересный подход, который может вывести онкологию на новый уровень, от выявления онкологического заболевания до прогнозирования геномных систем, которые связаны с различными клиническими исходами. Существующие на сегодняшний день данные по диагностике рака предстательной железы многообещающие, но необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение. Быстро развивающиеся области радиомика и радиогеномика являются большим достижением и многообещающим будущим в персонализированной онкологической помощи. Благодаря корреляции количественных и качественных характеристик изображений с генетическими данными и экстраполяции прогностической информации из клинических изображений, онкологи смогут диагностировать и стратифицировать пациентов для лечения, основываясь только на характеристиках изображений. Более того, серийный мониторинг радиомных и радиогеномных биомаркеров позволит клиницистам быстрее отслеживать рецидивы заболевания и реакцию на лечение, помогая при этом адаптировать таргетную терапию к постоянно меняющемуся геному опухоли. Необходимо дальнейшее изучение применения радиомики и радиогеномики не только при РПЖ, но и при множестве других видов рака

Литература

1. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы: стандарты ведения больных для врачей / ред.совет: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" и др. - М., 2020. - Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf.

Clinical guidelines. Prostate cancer: standards of patient management for doctors / ed. Council: All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia" and others - Moscow, 2020. - Access mode: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.).

2. Огнерубов Н.А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухо-

- лей: обзор литературы/ Огнерубов Н.А., Шатов И.А., Шатов А.В. // Вестник Тамбовского ун-та. Серия Естествен. и технич. науки. - 2017; 22(6):1453-1460.
- Ognerubov N.A. Radiogenomics and radiomics in the diagnosis of malignant tumors: a literature review/ Ognerubov N.A., Shatov I.A., Shatov A.V. // Bulletin of the Tambov University. Series Natural and technical sciences. 2017; 22(6):1453-1460. (In Russ.). Doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460.
3. Ageing populations: the challenges ahead / K Christensen, G Doblhammer, R Rau, et al. // *Lancet*. - 2009. - Vol.374(9696). - P.1196-208. Doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
4. A prostate cancer susceptibility allele at 6q22 increases RFX6 expression by modulating HOXB13 chromatin binding / Q Huang, T Whittington, P Gao, et al. // *Nat Genet*. - 2014. - Vol.46. - P. 126-135. Doi: 10.1038/ng.2862.
5. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer / JP Breyer, TG Avritt, KM McReynolds, et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. - 2012. - Vol. 21. - P. 1348-1353. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0495.
6. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? / D Shenoy, S Packianathan, AM Chen, et al. // *BMC Urol*. - 2016. - Vol. 16. P. 19-27. Doi: 10.1186/s12894-016-0137-7.
7. El Bahassi, M. Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics / M. el Bahassi, P.J. Stambrook // *Mutagenesis*. - 2014. - Vol.29(5). - P.303-310. Doi: 10.1093/mutage/geu031.
8. Environmental and heritable factors in the causation of cancer— analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland / P Lichtenstein, NV Holm, PK Verkasalo, et al // *N Engl J Med*. - 2000. - Vol.343. - P. 78-85. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207921.
9. Exome sequencing of African-American prostate cancer reveals loss-of-function ERF mutations / FW Huang, JM Mosquera, A Garofalo, et al. // *Cancer Discov*. - 2017. - Vol. 7. - P. 973-983. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0960.
10. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer / M Fraser, VY Sabelnykova, TN Yamaguchi, et al. // *Nature*. - 2017. - Vol. 541. - P. 359-364. Doi: 10.1038/nature20788.
11. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24 / M Yeager, N Orr, RB Hayes, et al // *Nat Genet*. - 2007. - Vol. 39. - P. 645-649. Doi: 10.1038/ng2022.
12. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update / I Thompson, JB Theraser, G Aus, et al. - *J Urol*. - 2007. - Vol. 177(6). - P.2106-2131. Doi: 10.1016/j.juro.2007.03.003.
13. Health care costs for state transition models in prostate cancer / MD Krahn, KE Bremner, B Zagorski, et al. // *Med Decis Making*. - 2014. - Vol.34(3). - P.366-78. Doi:10.1177/0272989X13493970.
14. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer / CC Pritchard, J Mateo, MF Walsh, et al. // *N Engl J Med*. - 2016. - Vol.375. - P. 443-453. Doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
15. Integrative genomic profiling of human prostate cancer / BS Taylor, N Schultz, H Hieronymus, et al. // *Cancer Cell*. - 2010. - Vol. 18. P. 11-22. Doi: 10.1016/j.ccr.2010.05.026.
16. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer / D Robinson, EM Van Allen, YM Wu, et al. // *Cell*. - 2015. - Vol. 162. - P. 454 - 462. Doi: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
17. MAPS: a quantitative radiomics approach for prostate cancer detection / A Cameron, F Khalvati, MA Haider, et al. // *IEEE Trans Biomed Eng*. - 2016. - Vol. 63(6). - P.1145-1156. Doi: 10.1109/TBME.2015.2485779.
18. Mazurowski, M.A. Radiogenomics: what it is and why it is important / M.A. Mazurowski // *J Am Coll Radiol*. - 2015. - Vol. 12(8). -P.862-866. Doi: 10.1016/j.jacr.2015.04.019.
19. Parametric shape modeling using deformable superellipses for prostate segmentation / L Gong, SD Pathak, DR Haynor, et al. // *IEEE Trans Med Imaging*. - 2004. - Vol. 23(3). - P.340-349. Doi: 10.1109/TMI.2004.824237.
20. PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version 2 / JC Weinreb, JO Barentsz, PL Choyke, et al. // *Eur Urol*. - 2016. - Vol. 69(1). - P.16-40. Doi: 10.1016/j.euro.2015.08.052.
21. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies / KJ Bell, C Del Mar, G Wright, et al // *Int J Cancer*. - 2015. - Vol.137(7). - P.1749-57. Doi: 10.1002/ijc.29538.
22. Prostate cancer characterization on MR images using fractal features / R Lopes, A Ayache, N Makni, et al. // *Med Phys*. - 2011. - Vol. 38(1). -P.83-95. Doi: 10.1118/1.3521470.
23. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray / M Schena, D Shalon, RW Davis, et al. - *Science*. - 1995. - Vol.270(5235). -P.467-470. Doi: 10.1126/science.270.5235.467.
24. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures / R.T.H.M. Larue, G Defraene, D De Ruysscher, et al. // *Br. J. Radiol*. - 2017. - Vol. 90. - P. 125-138. Doi: 10.1259/bjr.20160665.
25. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis / P Lambin, E Rios-Velazquez, R Leijenaar, et al. // *Eur J Cancer*. - 2012. - Vol.48(4). - P.441-446. Doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
26. Radiomics and radiogenomics of prostate cancer / C Smith, P., M Czarniecki, S Mehralivand, et al // *Abdominal Radiology*. - 2019. - Vol. 44(6). - P.2021-2029. Doi:10.1007/s00261-018-1660-7.
27. Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy / J Wu, KK Tha, L Xing, et al. // *J Radiat Res*. - 2018. - Vol.59(1). - P.25-31. Doi: 10.1093/jrr/rrx102.
28. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician / R Thawani, M McLane, N Beig, et al. // *Lung Cancer*. - 2018. - Vol.115. - P.34-41. Doi: 10.1016/j.lungcan.2017.10.015.
29. Radiomics: the process and the challenges / V Kumar, Y Gu, S Basu, et al. // *Magn Reson Imaging*. - 2012. - Vol. 30(9). - P.1234-1248. Doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010.
30. Robust prostate segmentation using intrinsic properties of TRUS images / P Wu, Y Liu, Y Li, et al. // *IEEE Trans Med Imaging*. - 2015. - Vol. 34(6). - P.1321-1335. Doi: 10.1109/TMI.2015.2388699.
31. Rutman, A.M. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging / A.M Rutman, M.D Kuo // *Eur J Radiol*. - 2009. - Vol.70(2). -P.232-241. Doi: 10.1016/j.ejrad.2009.01.050.
32. Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer / PC Boutros, M Fraser, NJ Harding, et al. // *Nat Genet*. - 2015. - Vol. 47(7). - P.736-745. Doi: 10.1038/ng.3315.
33. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands / DE Goldgar, DF Easton, LA Cannon-Albright, et al // *J Natl Cancer Inst*. - 1994. - Vol.86. - P: 1600-1608. Doi: 10.1093/jnci/86.21.1600.
34. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications / R Eeles, C Goh, E Castro, et al // *Nat Rev Urol*. - 2014. - Vol. 11. - P. 18-31. Doi: 10.1038/nrurol.2013.266.
35. The Cancer Genome Atlas Research Network, 2015, <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Cancer-Genome-Atlas>.
36. U.S. Cancer Statistics Working Group. US cancer statistics: 1999-2009 incidence and mortality webbased report. Atlanta GA: USDHHS, CDC; 2013. <http://www.cdc.gov/uscs>.
37. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. <http://apps.who.int/gho/data/> view.main.SDG2016LEX-REGv?lang=en, accessed [1st July 2017].
38. Zonal segmentation of prostate using multispectral magnetic resonance images / N Makni, A Iancu, O Colot, et al. // *Med Phys*. - 2011. - Vol. 38(11). - P.6093-6105. Doi: 10.1118/1.3651610.