

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Krūties vėžio magnetinio rezonanso vaizdo tekstūros analizė  
Radiomics in Breast Cancer Magnetic Resonance Imaging**

**Tomas Kaniauskas** VI kursas, 5 gr.

**Biomedicinos mokslų instituto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos  
katedra**

Darbo vadovas

Asist. Dr. Jurgita Ušinskienė

Konsultantas

Gyd. rez. Indrė Lekienė

Katedros vadovas

Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: [tomas.kaniauskas@mf.stud.vu.lt](mailto:tomas.kaniauskas@mf.stud.vu.lt)

## TURINYS

SANTRAUKA.....	3
1. ĮVADAS .....	4
2. METODAI IR TIRIAMIEJI .....	6
2.1. Tiriamųjų atranka .....	6
2.2. Vaizdų segmentavimas .....	8
2.3. Radiominių požymių išskyrimas .....	8
2.4. Duomenų paruošimas .....	8
2.5. Radiominių požymių atranka .....	9
2.6. Atrinktų radiominių požymių statistinė analizė .....	10
3. REZULTATAI.....	10
4. APTARIMAS .....	12
5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI .....	18
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	19

## SANTRAUKA

**Tikslas:** ištirti magnetinio rezonanso tomografijos tekstūros analizės efektyvumą nustatant krūties vėžį, susijusį su *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijomis ir nustatyti radiominius požymius, kurie galėtų papildyti krūties vėžio diagnostiką neinvaziniais metodais, orientuotais į genetiką.

**Metodai:** atlikta prospektyvinė 42 pacienčių, kurioms diagnozuota invazinė duktalinė krūties karcinoma, magnetinio rezonanso tomografijos radiominių požymių ir genetinių duomenų analizė. Kohorta buvo tolygiai pasiskirsčiusi tarp pacienčių, kurioms buvo nustatytos *BRCA* geno mutacijos, ir tų, kurioms jos nebuvo rastos. Pasitelkus „Olea medical“ programinę įrangą, magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose buvo atliekama krūties vėžių (vieno židinio) segmentacija ir išskirti jų radiominiai požymiai. Naudojant „Python“ programavimo įrankius, buvo analizuota šių radiominių požymių koreliacija su *BRCA1/2* statusu pasitelkiant tarpusavio informacijos (angl. *Mutual information*) metodą. Radiominių požymių atrankoje tarpusavio informacijos vertės didesnės už 0 buvo laikomos reikšmingomis tolesnei analizei. Buvo nustatyti keli radiominiai požymiai, turintys potencialią diagnostinę vertę, atlikta jų statistinė analizė pasitelkiant smuiko tipo diagramas.

**Rezultatai:** nustatyta, kad „*First-order 10th Percentile*“, „*Gray-level Run Length Matrix*“, ir „*Gray-level Co-occurrence Matrix*“ buvo labiausiai išsiskyrę požymiai, turintys didžiausias tarpusavio informacijos vertes iš 111 kitų radiominių požymių. Tai požymiai, susiję su pilkumo skale ir vaizdo tekstūra. Šie požymiai reikšmingai koreliavo su *BRCA* statusu.

**Išvados:** Tam tikri radiominiai požymiai turi diagnostinę reikšmę diagnozuojant *BRCA* mutacijos statusą krūties vėžiu sergančiųjų pacienčių tarpe ir diferencijuojant paveldimą bei nepaveldimą krūties vėžį. Buvo nustatyta, jog tokie požymiai kaip „*First-order 10th Percentile*“, „*Gray-level Run Length Matrix*“, ir „*Gray-level Co-occurrence Matrix*“ reikšmingai koreliuoja su *BRCA* mutacijos statusu, todėl ateityje jie galėtų būti naudojami kaip krūties vėžio diagnostikos biožymenys. Ateities tyrimuose reikėtų išplėsti tiriamųjų grupes, siekiant padidinti šių išvadų patikimumą, ir apsvarstyti galimybę integruoti automatizuotus segmentavimo metodus, kad būtų padidintas radiominės analizės tikslumas ir atkuriamumas.

**Raktažodžiai:** Krūties vėžys, MRT, radiomika, *BRCA1*, *BRCA2*, magnetinio rezonanso tomografija, tekstūros analizė, radiominiai požymiai.

## SUMMARY

**Objectives:** To investigate the efficacy of magnetic resonance imaging radiomics in the detection of breast cancer linked to *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations and to identify precise radiomic features that could develop new non-invasive breast cancer diagnostic approaches, oriented at genetics.

**Methods:** A prospective analysis of MRI radiomic features and genetic data from 42 patients diagnosed with invasive ductal carcinoma was performed. The cohort was evenly split between

patients with *BRCA* gene mutations and those without. The process involved the segmentation of tumors on magnetic resonance images and the extraction of radiomic features using “Olea medical” software. This was followed by a statistical analysis – Mutual information analysis – using Python programming tools. Mutual information values greater than 0 were considered significant for further analysis. Several radiomic features were identified as having potential diagnostic value and further analysed using violet plots.

**Results:** The analysis identified “First-order 10th Percentile”, “Gray-level Run Length Matrix”, and “Gray-level Co-occurrence Matrix” as important radiomic features having the highest Mutual information score out of 111 other radiomic features. All these features were associated with the grey scale and image texture.

**Conclusions:** This study validated the hypothesis that particular radiomic features hold diagnostic value in breast cancer *BRCA1/2* diagnostics. Notably, features such as “First-Order 10th Percentile”, “Gray-level Run Length Matrix”, and “Gray-level Co-occurrence Matrix” were identified as having significant correlations with the *BRCA* mutation status, they could potentially serve as future diagnostic biomarkers for breast cancer. Future studies should aim to expand the patient cohort to enhance the reliability of these findings and consider integrating automated segmentation techniques to increase the precision and reproducibility of radiomic analyses.

**Keywords:** Breast Cancer, MRI, Radiomics, *BRCA1*, *BRCA2*, Magnetic Resonance Imaging, Texture Analysis, radiomic features

## 1. ĮVADAS

Krūties vėžys – tai dažniausiai diagnozuojamas piktybinis navikas moterims, taip pat viena pagrindinių mirties nuo piktybinių navikų priežasčių (1). Sergamumas krūties vėžiu nuolat auga visame pasaulyje. Kiekvienais metais yra nustatoma daugiau nei 1,6 milijono naujų krūties vėžio atvejų, taip pat virš 500 000 su šia liga susijusių mirčių (2). 5-10% krūties vėžio atvejų vakarų šalyse yra sukelti genetinių priežasčių. *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijos yra pagrindiniai paveldimi krūties vėžio rizikos veiksniai, atsakingi už 90% visų paveldėto krūties vėžio atvejų (3). Šių genų mutacijos pasižymi dideliu penetrantiškumu – 55-72 proc. moterų, paveldėjusių *BRCA1* geno mutaciją, ir 45-69 proc. moterų, paveldėjusių *BRCA2* mutaciją krūties vėžys išsivystys iki 70-80 gyvenimo metų (4).

Identifikuoti asmenis, nešiojančius *BRCA* genų mutacijas, yra labai svarbu dėl didesnės krūties vėžio rizikos, susijusios su šiomis mutacijomis. Siekiant šio tikslo, Europoje ir Lietuvoje yra įgyvendinamos krūties vėžio ankstyvosios diagnostikos prevencinės programos, kurios apima mamografiją kas dvejus metus (5, 6).

Paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio atvejais, profilaktiškai atliekami krūtų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai kas metus. Pirmenybė teikiama asmenims, turintiems padidintą krūties vėžio riziką dėl *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijų, nustatytų tiek šeimoje, tiek pačiam asmeniui (7). *BRCA* genų mutacijos tyrimo indikacijos yra ankstyvame amžiuje nustatyta krūties karcinoma, trigubai neigiamas krūties karcinomos fenotipas, pirminė abipusė krūtų karcinoma, krūties ir kiaušidžių karcinoma, nustatyta tai pačiai pacientei, taip pat tais atvejais, kai ne mažiau kaip dviems pirmos eilės giminaičiams yra nustatytas krūtų vėžys ir kt. (8)

Vis dėlto, tam tikrais atvejais šeiminės anamnezės ir šeimos genetinės istorijos surinkimo galimybės yra apribotos. Yra svarbu ieškoti papildomų diagnostinių galimybių, predikcinių ir prognostinių žymenų pacientėms, esančioms padidintos genetinės rizikos grupėje, tačiau dėl trūkstamos šeimos ligų istorijos nenukreipiamoms tolesniems genetiniams tyrimams.

Radiomika – tai sparčiai besivystanti radiologinių tyrimų sritis, kurios metu, atliekant diagnostinių vaizdų struktūrinę analizę, išskiriami tam tikri kiekybiniai (radiominiai) požymiai – specialūs algoritmai generuoja skaitinius duomenis, kurie kiekybiškai apibūdina konkrečias analizuojamos vaizdo dalies geometrines ar fizines savybes.

Onkologijos srityje tokie požymiai kaip naviko dydis, forma, intensyvumas ir tekstūra naudojami išsamiam naviko aprašymui, vadinamam naviko radiologiniu parašu (9). Epistemologiniu požiūriu radiomika remiasi prielaida, kad iš vaizdinių duomenų išskirtos savybės atspindi pagrindinius genetinius ir molekulinis procesus (10). Išskirti požymiai yra analizuojami pasitelkiant dirbtinį intelektą. Tokiu būdu siekiama išskirti prognostinius ir predikcinius žymenis, tinkamus įvairių būklių, įskaitant ir krūties vėžį, diagnostikoje. Šio metodo privalumas – gali būti tyrinėjama ir vertinama ne tik makroskopiškai matoma audinių ar darinių charakteristika, bet ir žmogaus akiai sunkiai pastebimi struktūriniai pokyčiai radiologiniuose vaizduose. Vaizdinė informacija taip pat gali būti apjungama su demografiniais, histologiniais, genomiais ar proteominiais duomenimis, taip siekiant patikslinti diagnozę (11).

Krūties vėžio tekstūros – radiominių požymių analizė gali būti panaudojama kaip kiekybinė priemonė audinių savybėms apibūdinti ir yra svarbi tais atvejais, kai audinių pokyčių negalima nustatyti tiesiogiai apžiūrint vaizdą. Pasitelkiant radiomiką, šiuos pokyčius galima įrodyti analizuojant iš pikselių ir vokselių išvestą skaitmeninę informaciją. Audinio tekstūros požymiai gali suteikti vertingos informacijos diagnozei, nes audinių savybės paprastai kinta priklausomai nuo ligos ypatybių, skatinančių atitinkamus audinio tekstūros pokyčius (12).

Jau yra nustatyti vaizdų fenotipiniai biožymenys, susiję su genetinėmis mutacijomis, ypač tokiais kaip *BRCA1* arba *BRCA2* (13). Krūtų MRT tyrimo metu stebimi piktybiniai navikiniai dariniai moterims, turinčioms *BRCA1* arba *BRCA2* genų mutacijas, turi tam tikrus specifinius fenotipinius kriterijus – dažniausiai su *BRCA1* arba *BRCA2* genų mutacijomis susiję navikai būna nedideli, gerai riboti,

dažniausiai lokalizuojasi periferinėje krūties dalyje, tačiau kontrastinės medžiagos kaupimo kreivė ar aplinkinė audinių edema gali ženkliau nesiskirti, nepriklausomai nuo to ar pacientė turi *BRCA1* ar *BRCA2* geno mutaciją, ar ne (14).

Krūčių MRT moterims, turinčioms *BRCA1/2* genų mutacijas, padeda aptikti ankstyvesnes vėžio stadijas, o tai ypač didina išgyvenamumą, žinant, kad net iki 80 % krūčių vėžio atvejų, asociuotų su *BRCA1/2* genų mutacijomis yra histologiškai trigubai neigiami (15) – jeigu šie histologiniai variantai aptinkami kai solidinis darinys yra virš 2 cm dydžio, tai ženkliai didina naviko metastazavimo sritiniuose limfmazgiuose ar tolimųjų metastazių tikimybę, dėl to mažėja išgyvenamumo tikimybė (16). Dėl šių priežasčių labai svarbu su *BRCA1/2* genų mutacijomis susijusį krūties vėžį aptikti kuo ankstesnėse stadijose. Šiuo tikslu aktyviai plėtojami dirbtinio intelekto įrankiai, kuriami algoritmai, vaizdų kiekybinių savybių nustatymui ir krūties vėžio atpažinimui (13).

Jei krūties vėžio magnetinio rezonanso tomografijos vaizdų tekstinės analizės metu būtų nustatyti reikšmingai koreliuojantys parametrai su genetinėmis mutacijomis, remiantis gautais rezultatais būtų galima identifikuoti potencialius genų mutacijų nešiotojus iš vaizdinių tyrimų bei paruošti krūčių vėžio prevencijos ir gydymo rekomendacijas ir tikslingai skirti išplėstinius genetinius tyrimus pirmos eilės giminaičiams.

Šio mokslo tiriamojo darbo **hipotezė** – su *BRCA1* ir/ar *BRCA2* genų mutacijomis susijęs krūties vėžys pasižymi specifiniais radiominiais požymiais, kurie gali būti naudojami diagnostikoje diferencijuojant paveldimą ir nepaveldimą krūties vėžį.

Mokslo tiriamojo darbo **tikslas** – nustatyti MRT radiominių požymių kaip galimo *BRCA* mutacijos diagnostinio metodo reikšmę pacientėms, sergančioms krūties vėžiu.

Šiam tikslui pasitelkiami **uždaviniai**:

1. Atlikti pacienčių krūties vėžių segmentavimą MRT difuzijos ir kontrastiniuose vaizduose.
2. Išanalizuoti radiominius-tekstūrinius požymius MRT difuzijos (tariamasis difuzijos koeficiento – *angl. Apparent diffusion coefficient*) ir kontrastiniuose (dinaminėje su kontrastu) sekose.
3. Nustatyti reikšmingus MRT radiominių požymių skirtumus tarp *BRCA1* ir/ar *BRCA2* genų mutacijas turinčių bei *BRCA* genų mutacijų neturinčių pacienčių.

## 2. METODAI IR TIRIAMIEJI

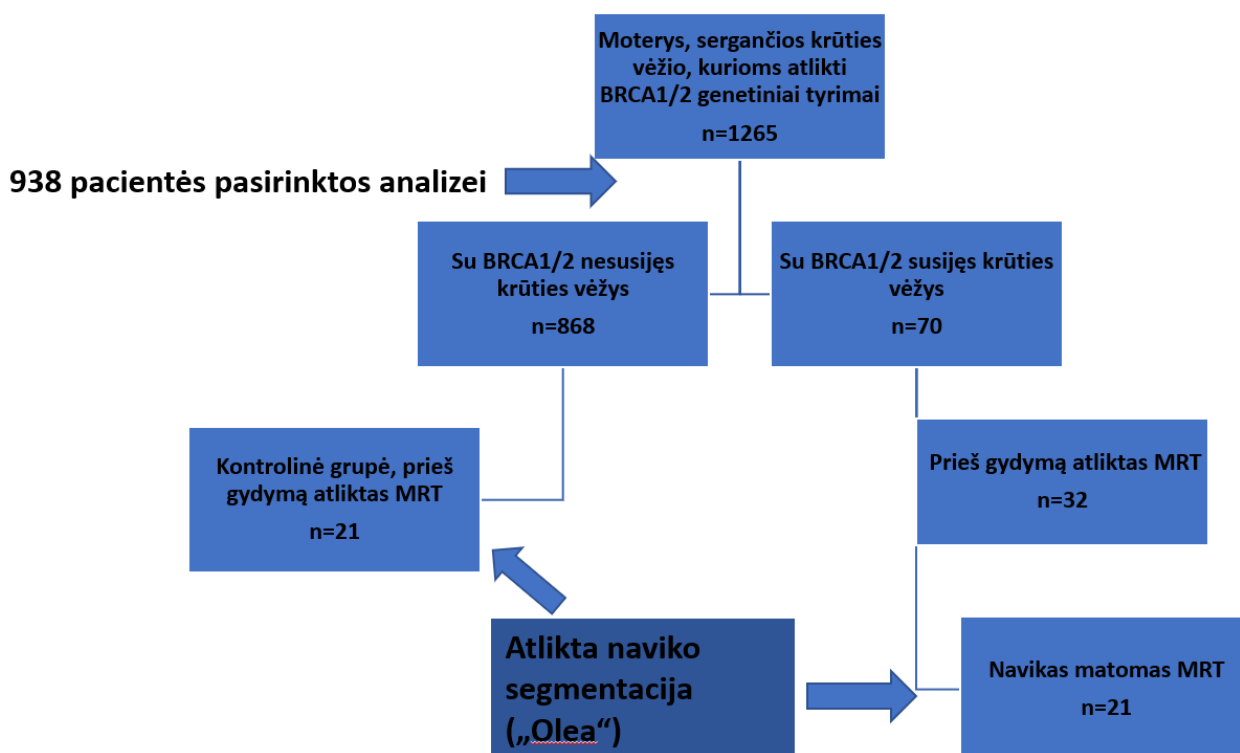
### 2.1. Tiriamųjų atranka

Biomedicininiam tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninės bioetikos komiteto leidimas Nr. 2022/6-1452-920 ir Nacionalinio vėžio instituto (NVI) patarėjo valdymo ir mokymo klausimais leidimas moksliniam tyrimui atlikti Nr. A8-51.

Iš viso į šį prospektyvinį, vienos įstaigos (NVI) pilotinį tyrimą, buvo įtrauktos 42 pacientės, atitinkančios šiuos kriterijus:

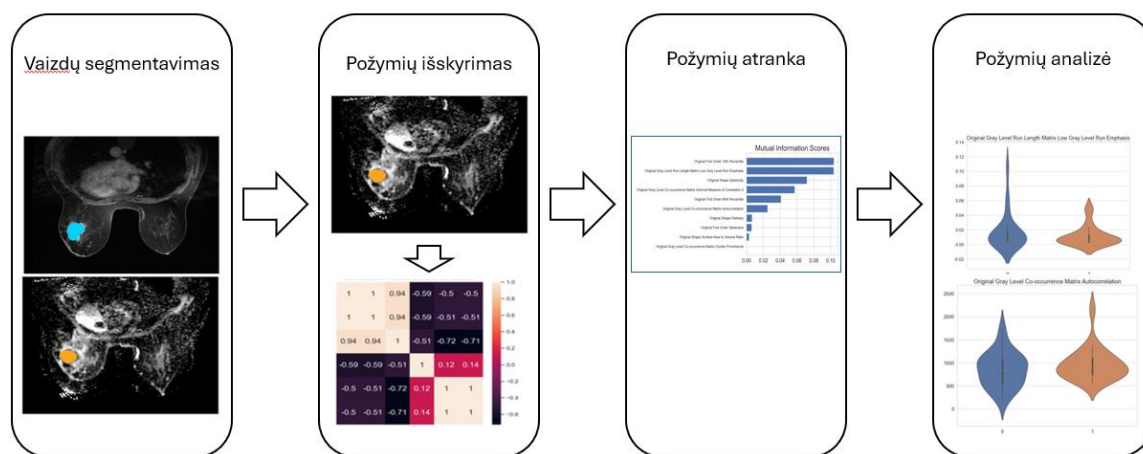
1. Pacientėms histologiškai diagnozuota invazyvi duktalinė krūties karcinoma.
2. Pacientėms buvo atlikti *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijų tyrimai.
3. Pacientėms prieš gydymą atliktas krūtų *MRT* tyrimas, difuzijos ir perfuzijos sekos.
4. *MRT* sekose matomas vienas židinytis - solidinis navikas.

Šių kriterijų neatitinkančios pacientės į tyrimą nebuvo įtrauktos. Iš 42 pacienčių, 21 pacientei buvo nustatyta *BRCA 1* arba *BRCA 2* genų mutacija, o kontrolinę grupę sudarė 21 pacientė be *BRCA* geno mutacijų. (1 pav.). Į duomenų rinkinį buvo įtraukti duomenys nuo 2017 m.



*1 paveikslas. Tiriamųjų atrankos kriterijai*

Toliau tyrimas buvo vykdomas 5 etapais – vaizdų segmentavimo, požymių išskyrimo, duomenų paruošimo, požymių atrankos ir statistinės analizės (2 pav.)



2 paveikslas. Radiominės tekstūros analizės etapai

## 2.2. Vaizdų segmentavimas

Pirmasis žingsnis po pacienčių ir jų radiologinių vaizdų atrankos – apibrėžti vaizde dominantį regioną – solidinį naviką, kad būtų galima gauti tik su naviku susijusią informaciją. Dominantį regioną galima segmentuoti rankiniu būdu, pusiau automatiškai arba automatiškai naudojant tam skirtą programinę įrangą (17). Šiame tyrime pacienčių, sergančių su *BRCA1/2* genų mutacijomis asocijuotais ir su *BRCA* mutacijomis neasocijuotais krūties vėžiais, MRT vaizdų segmentacija buvo vykdoma pusiau automatišku būdu, tariamojo difuzijos koeficiento (*angl. apparent diffusion coefficient* – ADC) ir antros fazės dinaminėje su kontrastu (DYN+C) sekose (3 pav.). Buvo segmentuojami tik vieno židinio navikai.

## 2.3. Radiominių požymių išskyrimas

Kitas žingsnis – kiekybinių radiominių požymių išgavimas iš dominančios srities. Baigus segmentavimą, atrinktos sritys paverčiamos trimatėmis, t. y. joms suteikiama tūrinė išraiška. Tuomet programine įranga iš gautų tūrių išrenkami kiekybiniai požymiai ir parengiama šių požymių ataskaita (10). Dažniausiai išgaunami radiominiai požymiai būna susiję su morfologija, vaizdo intensyvumu, tekstūra, gradientu ir kt. (17). Tekstūra pagrįstos ypatybės plačiai naudojamos pažeidimo vidiniam nevienalytiškumui įvertinti (18, 19).

Tyrimo metu radiominei susegmentuotų MRT vaizdų analizei buvo naudojama „*Olea Medical software*“ kompiuterinė programa. Požymiai buvo išskirti remiantis „Vaizdų biožymenų standartizavimo iniciatyvos“ (*angl. The Image Biomarker Standardization Initiative*) nurodymais (20).

## 2.4. Duomenų paruošimas

Gautos 111 radiominių požymių iš MRT vaizdų (DYN+C ir ADC sekų) skaitinės reikšmės buvo sudėtos į dvi duomenų rinkinių formas („*Microsoft Excel*“ lentelės) – *BRCA1/2* mutacijų turinčių

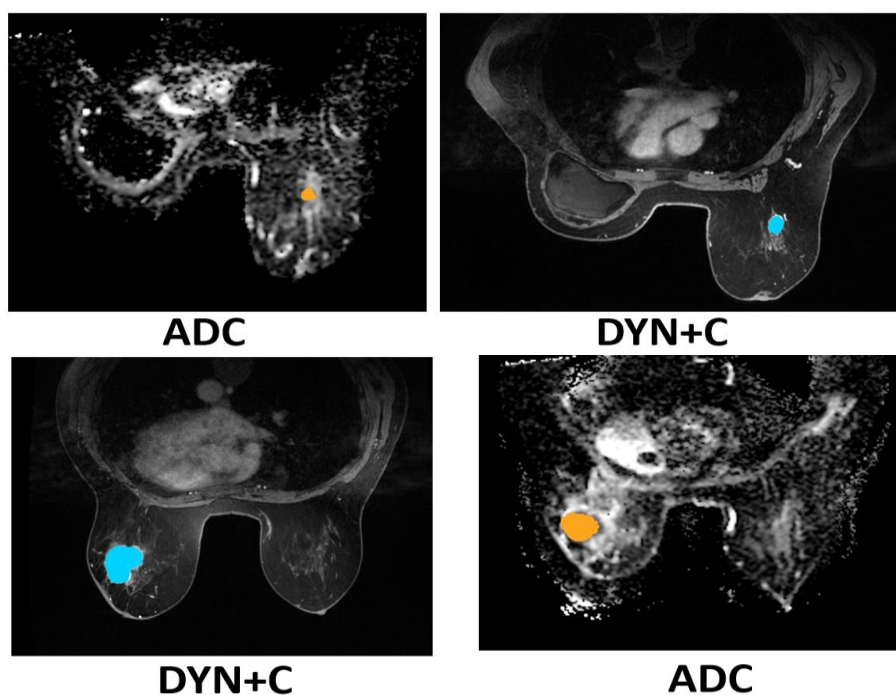


pacienčių ir *BRCA1/2* mutacijų neturinčių pacienčių. Duomenys šiose formose buvo nuasmeninti ir paruošti tolesnei atrankai bei statistinei analizei.

## 2.5. Radiominių požymių atranka

Gauta skaitmeninė informacija buvo renkama ir gretinama su genetinių tyrimų duomenimis. Susiejus radiologinius ir genetinius duomenis, buvo vertinami su genų mutacijomis susiję navikų radiominiai požymiai.

Radiominiai duomenų buvo atlikta pasiteliant kompiuterinę programavimo kalbą „Python“ (versija 3.8). Duomenims valyti, analizuoti ir vaizduoti pasinaudota šiomis bibliotekomis: „Matplotlib“, „SciPy 1.0“, „Pandas“, „NumPy“, „Seaborn“, „Statsmodels“, „Scikit-learn“ ir „PyLab“. Radiominiai duomenys iš duomenų rinkinio formų („Microsoft Excel“ lentelės) pirmiausiai buvo išvalyti ir standartizuoti. Vietoj trūkstančių duomenų rinkinio reikšmių buvo pasitelkta vidutinė kiekvieno požymio reikšmė.



**3 paveikslas.** MRT vaizdų segmentacija. Viršuje – su *BRCA1/2* genų mutacijomis asocijuotų navikų segmentacija ADC ir DYN+C sekose. Apačioje – su *BRCA* genų mutacijomis neasocijuotų navikų segmentacija ADC ir DYN+C sekose

Toliau duomenys buvo standartizuojami naudojant „StandardScaler“ funkciją iš *sklearn.preprocessing* modulio, siekiant užtikrinti, kad visi požymiai turėtų panašią dispersiją ir algoritmas tiksliau palygintų tiesinio modelio koeficientus. Identifikuoti 111 radiominių požymių buvo susieti su *BRCA1/2* genetiniu profiliu. Šių radiominių požymių atranka ir analizė buvo atliekama pasitelkiant tarpusavio informacijos (angl. *Mutual information* – *MI*) metodą. *MI* apskaičiuotas naudojant funkciją „mutual\_info\_classif“ iš „sklearn.feature\_selection“ modulio, pasitelkiant jo

vertės buvo įvertinti ryšiai tarp radiominių požymių bei pacienčių *BRCA1/2* statuso. MI metode pasiskirstymo tarp dviejų grupių (*BRCA* neigiamų ir *BRCA1/2* teigiamų pacienčių) apskaičiavimui pasitelkta entropija. Radiominių požymių atrankoje MI vertės didesnės už 0 buvo laikomos reikšmingomis tolesnei analizei. Be MI, radiominių požymių svarbos įvertinimui taip pat buvo pasitelkta logistinė regresija, panaudojant „*LogisticRegression*“ modelį iš „*sklearn.linear\_model*“ modulio „*Scikit-learn*“ bibliotekoje.

Informatyviausi (pagal MI reikšmes ir logistinės regresijos koeficientus) radiominiai požymiai buvo vizualizuoti horizontaliose stulpelinėse diagramose, pasitelkiant „*Matplotlib*“, „*PyPlot*“ ir „*Seaborn*“ bibliotekas. Šios duomenų vizualizacijos padėjo atvaizduoti, kurie radiominiai požymiai buvo informatyviausi atskiriant *BRCA1/2* ir *BRCA* neigiamas pacientes.

## 2.6. Atrinktų radiominių požymių statistinė analizė

Informatyviausi radiominiai požymiai buvo išskirti, jų duomenų pasiskirstymas pavaizduotas smuiko tipo histogramomis, pasitelkiant „*Matplotlib*“, „*PyPlot*“ ir „*Seaborn*“ bibliotekas, pasiskirstymo rezultatai išanalizuoti.

## 3. REZULTATAI

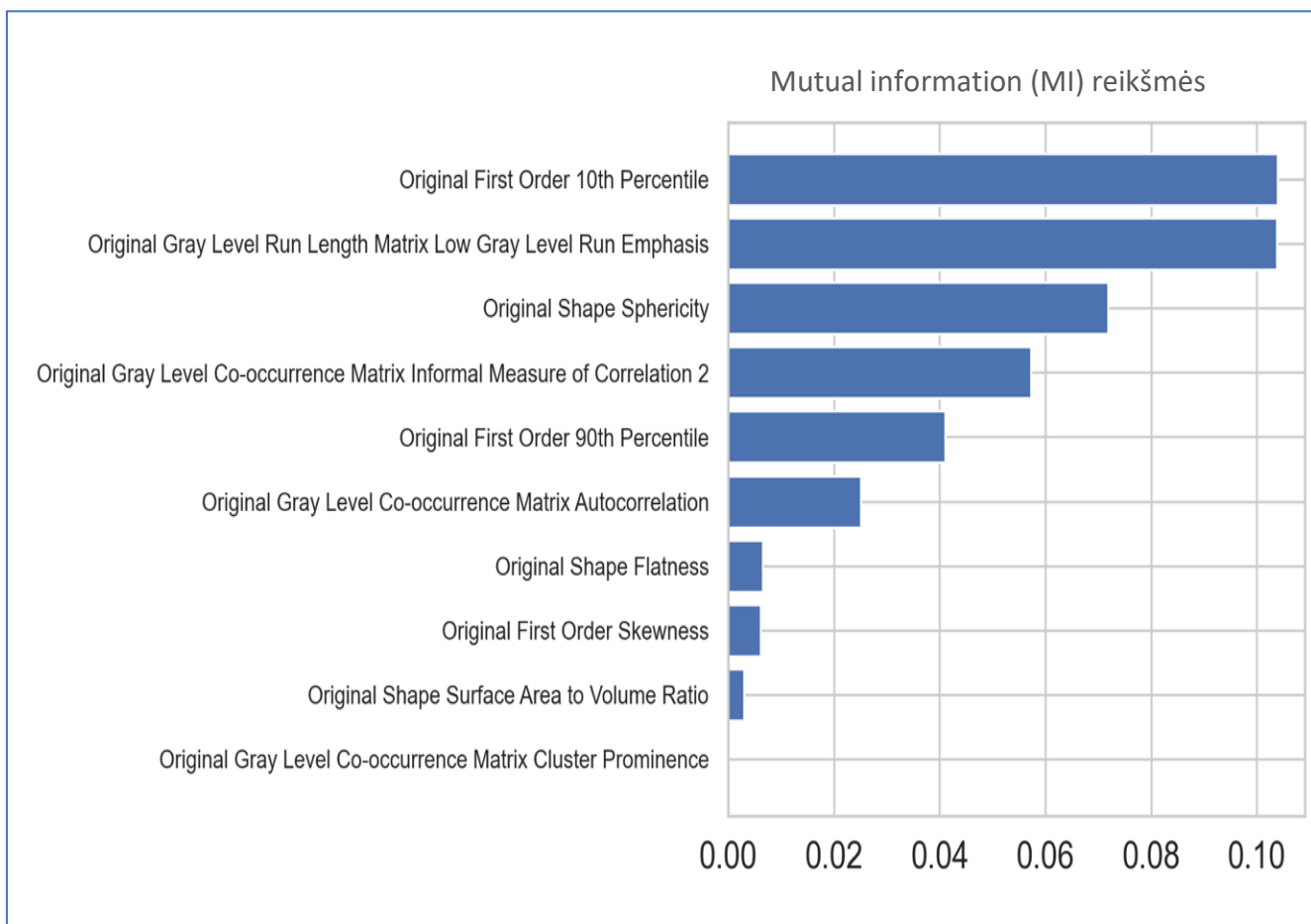
Apskaičiavus MI reikšmes iš 111 radiominių požymių išskirta 10 svarbiausių požymių (4 pav.). Iš jų, labiausiai išsiskyrę buvo šie 4 požymiai:

1. „*First Order 10th percentile*“ – požymis, apibūdinantis vokselių intensyvumo pasiskirstymą apibrėžtoje segmentuojamo vaizdinio srityje, pasitelkiant įprastus skaičiavimo metodus.
2. „*Gray Level Run Length Matrix (GLRLM) Low Gray Level Run Emphasis*“ – požymis, nurodantis mažų pilkumo lygių reikšmių pasiskirstymą. Didesnė vertė rodo, kad vaizde yra didesnė mažų pilkumo lygių koncentracija.
3. „*Shape Sphericity*“ – požymis, nurodantis naviko formos apvalumą, nepriklausantį nuo pilkumo lygio intensyvumo pasiskirstymo. Kadangi tai labiau su forma, nei su tekstūra susijęs požymis, iš tyrimo jis buvo pašalintas.
4. „*Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) Informal Measure of Correlation*“ – požymis, apibūdinantis vaizdo srities intensyvumo reikšmių atsitiktinumo ar kintamumo antrosios eilės funkciją (21).

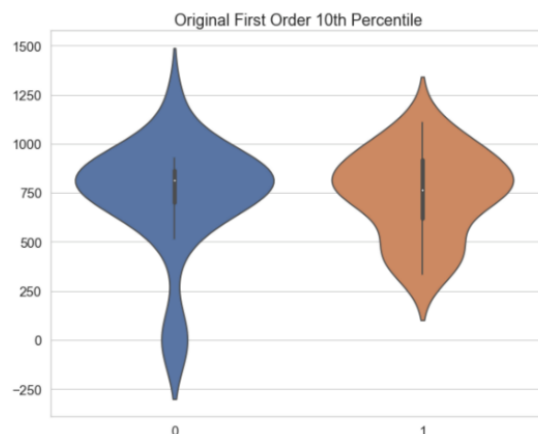
Atlikus pilną statistinę analizę pastebėta, jog labiausiai išsiskyrusi radiominių požymių grupė buvo susijusi su pilkumo skale, todėl naviko segmentavimas DYN+C sekoje nesuteikė reikšmingos informacijos.

Remiantis tyrimo rezultatais, nuspręsta pasilikti prie naviko segmentavimo ADC sekoje, kadangi šios sekos radiominių požymių MI rezultatai nurodo reikšmingų skirtumų tarp su *BRCA1/2* susijusių pacienčių, sergančių krūties vėžiu ir su *BRCA1/2* nesusijusių krūties vėžio pacienčių.

Atvaizduojant gautas „*First Order 10th percentile*“ radiominio požymio skaitines reikšmes smuiko tipo diagramose pastebėta, jog šių skaitinių reikšmių mediana su *BRCA* geno mutacija nesusijusių pacienčių ir su *BRCA1/2* geno mutacija susijusių pacienčių tarpe yra panaši, tačiau skirstiniai išsidėstę plačiau tarp *BRCA* neigiamų pacienčių. (5 pav.)

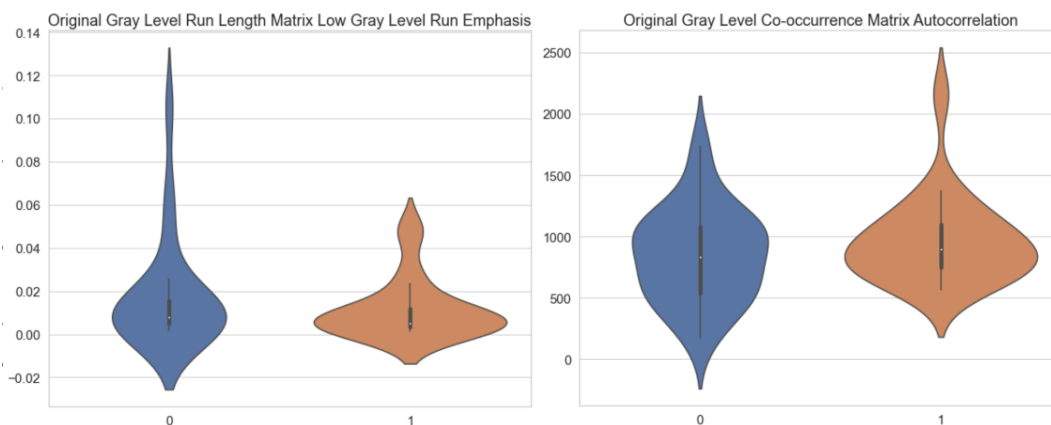


**4 paveikslas.** Tarpusavio informacijos („*Mutual information*“ – *MI*) reikšmės tarp radiominių požymių *ADC* sekoje ir *BRCA* statuso (teigiamas ar neigiamas). Reikšmės, didesnės už 0, laikomos reikšmingomis tolesnei analizei.



**5 paveikslas.** „Original First Order 10th percentile“ radiominio požymio skaitinės reikšmės smuikinėje diagramoje. **0** - BRCA1 arba BRCA 2 genų mutacijų neturinčios pacientės ; **1** - BRCA1 arba BRCA2 genų mutacijas turinčios pacientės

Kitas svarbus radiominis bruožas – „GLRLM Low Gray Level Run Emphasis“. Atvaizdavirus radiominio požymio skaitines reikšmes smuiko tipo diagramoje stebima panaši mediana tiek BRCA teigiamų, tiek BRCA neigiamų pacienčių tarpe, tačiau BRCA neigiamoje grupėje skirstinys pasiskirsto iki teigiamų reikšmių, o BRCA teigiamoje grupėje išlieka daug kompaktiškesnis. (6 pav.)



**6 paveikslas.** Svarbiausi pilkumo skalės radiominių požymių skaitinės reikšmės smuikinėje diagramoje. **0** - BRCA1 arba BRCA 2 genų mutacijų neturinčios pacientės ; **1** - BRCA1 arba BRCA2 genų mutacijas turinčios pacientės

Kito radiominio požymio – „GLCM Matrix Autocorrelation“ – skaitinių reikšmių išsibarstymas BRCA neigiamų pacienčių tarpe stebimas ties aukštesnėmis reikšmėmis, o BRCA teigiamų pacienčių tarpe jis žymiai kompaktiškesnis. (6 pav.)

#### 4. APTARIMAS

Magnetinio rezonanso tomografijos technologinė evoliucija yra kertinis akmuo siekiant tikslesnės ir prognozuojamos krūties vėžio diagnostikos. MRT technologijų, vaizdų apdorojimo ir analizės programinės įrangos pažanga buvo labai svarbi siekiant išnaudoti visą radiomikos savybių potencialą.

Didelės skiriamosios gebos magnetinio rezonanso tomografai su stipresniais magnetiniais laukais (3 T ir daugiau) pagerino krūties vaizdų kokybę ir detalumą, todėl galima tiksliau išgauti radiologinius ir radiominius požymius (22). Šie požymiai apima krūties audinio formą, dydį, tekstūrą ir signalo intensyvumo modelius, kurie yra labai svarbūs norint tiksliau atskirti gerybinius ir piktybinius pakitimus.

Vaizdo apdorojimo algoritmai taip pat patobulėjo. Vis dažniau taikomi mašininio mokymosi ir gilaus mokymosi algoritmai, skirti automatiškai analizuoti vaizdus ir nustatyti svarbius požymius, taip sumažinant laiką ir žmogiškųjų klaidų tikimybę, būdingą rankiniam segmentavimui. Šie algoritmai gali mokytis iš didžiulių duomenų rinkinių, kad atpažintų sudėtingus modelius, susijusius su skirtingais krūties vėžio potipiais, ir labai patikimai prognozuoti rezultatus (23).

Be to, specialiai radiomikai skirta analizės programinė įranga tapo vis sudėtingesnė, joje integruotos įvairios statistinės priemonės išskirtiems požymiams analizuoti. Ši programinė įranga gali apdoroti didelės dimensijos duomenis, gaunamus atliekant MRT radiomiką, palengvindama patikimų modelių, galinčių prognozuoti naviko elgseną, atsaką į gydymą ir paciento prognozę, kūrimą. Pavyzdžiui, programinės įrangos platformos, kuriose įdiegtas dirbtinis intelektas, gali supaprastinti darbo eigą nuo vaizdų gavimo iki požymių analizės, siūlydamos gydytojams išsamią ir patogią vartotojo sąsają sprendimams priimti (11).

Šie technologiniai pasiekimai padeda didinti radiominių požymių diagnostinį tikslumą ir prognozavimo galią. Kadangi MRT technologijos toliau tobulėja, o vaizdų analizės programinė įranga tampa vis pažangesnė, tikėtina, kad dirbtinio intelekto ir mašininio mokymosi integracija dar labiau pagerins krūties vėžio aptikimą, apibūdinimą ir gydymo planavimą.

Radiogenomika – tai kitas, šio tyrimo kontekste svarbus terminas. Tai tarpdisciplininė koncepcija, kai kiekybiniai vaizdavimo duomenys (radiomika) integruojami su genominiiais duomenimis, siekiant atrasti naujas diagnostines galimybes. *Pinker ir kt.* savo apžvalgoje (2018) tyrinėjo radiominių savybių ir genominių žymenų sinergiją, siekiant pagilinti mūsų supratimą apie vėžio molekulinį pagrindą. Manoma, jog kokybinius ir kiekybinius vaizdų požymius būtų galima priskirti konkreitiems genetiniams ir molekuliniais pokyčiams navikuose, taip sukuriant galimybę neinvazyviais metodais įvertinti naviko molekulinės ir genetinės savybes. Ši integracija žadėtų didelę pažangą individualizuotos medicinos srityje, ypač dėl galimybės pritaikyti gydymo strategijas prie individualių genetinių profilių. Pavyzdžiui, krūties vėžio atveju radiogenomika galėtų padėti nustatyti konkrečius radiominius požymius, kurie koreliuoja su genetinėmis mutacijomis, pavyzdžiui, susijusiomis su *BRCA1* ir *BRCA2* genais. Nustačius šias sąsajas, radiogenomika ne tik padeda tiksliai klasifikuoti naviko potipius, bet ir padeda numatyti ligos progresavimą ir atsaką į gydymą (24).

Šiame tyrime nagrinėtas MRT radiominės tekstūros analizės, kaip diagnostinės priemonės, pritaikomumas nustatant *BRCA* mutacijas krūties vėžiu sergančioms pacientėms.

Siekta išskirti specifinius radiominius požymius, pagal kuriuos būtų galima atskirti krūties vėžį, susijusį su *BRCA1/2*, nuo krūties vėžio, nesusijusio su *BRCA1/2*. Atlikus tyrimą nustatyti keletas svarbių radiominių požymių. Šios charakteristikos gali pagerinti krūties vėžio diagnostikos tikslumą ir padėti kurti veiksmingesnes pacientų gydymo strategijas. Šio aptarimo tikslas - įprasminti tyrimo metu pasirinktus metodus bei gautus rezultatus egzistuojančios mokslinės literatūros kontekste, įvertinti jų reikšmę klinicinei praktikai ir apsvaistyti galimas ateities tyrimų kryptis siekiant tikslaus bei mažiau invazyvaus į pacientą orientuoto onkologinių susirgimų ištyrimo.

Trys iš 4 labiausiai išsiskyrusių pagal MI vertę radiominių požymių – „*First Order 10th percentile*“, „*GLRLM Gray Level Run Emphasis*“ ir „*GLCM Informal Measure of Correlation*“ – buvo susiję su pilkumo skale.

„*First-Order 10th percentile*“ – tai radiominis požymis, priskiriamas pirmos eilės statistikos kategorijai. Ši statistika tiesiogiai analizuoja dominančio regiono (šiuo atveju – naviko) vokselių ar pikselių pilkumo skalės histogramą, išsamiai įvertindama vaizdo duomenų pilkumo skalės pasiskirstymą, neatsižvelgiant į vokselių erdvinius ryšius. Ši pilkumo skalės histograma gali būti gaunama suskaičiavus vaizde kiekvieno vokselio ar pikselio pilkumo lygio skaitinę reikšmę. Iš šios histogramos gali būti išgaunami „*First-Order statistics*“ parametrai. 10-oji procentilė nurodo ribą, žemiau kurios yra 10 % pikselių ar vokselių intensyvumo verčių. Šis požymis apibūdinina naviko tekstūrą, nurodydamas apatinę intensyvumo spektro ribą (25, 26). Analizuojant egzistuojančią mokslinę literatūrą daugiau mokslinių publikacijų, nustačiusių ryšį tarp „*First-Order 10th percentile*“ radiominio požymio bei krūties vėžio *BRCA* mutacijos statuso nebuvo rasta. Vis dėlto, *Tagliafico ir kt.* (2019) tyrime buvo nustatytas ryšys tarp kito krūties vėžio

ostinio žymens Ki-67 ekspresijos ir „*First-Order 10th percentile*“ radiominio požymio. Šio tyrimo tikslas buvo ištirti ryšį tarp skaitmeninės mamografijos radiologinių požymių ir Ki-67 ekspresijos krūties vėžio atveju, įtraukiant 70 moterų, sergančių invazyviu krūties vėžiu. 34 požymiai buvo reikšmingai susiję su Ki-67 ekspresija, o penkių iš jų, tame tarpe ir „*First-Order 10th percentile*“ koreliacijos koeficientas buvo didesnis nei 0,5 (27).

Visa „*First-Order*“ požymių grupė egzistuojančioje mokslinėje literatūroje aprašoma žymiai dažniau. *Gullo ir kt.* (2020). atliktame tyrime taikant mašininio mokymosi modelį buvo derinami penki parametrai, siekiant atskirti piktybinius ir gerybinius *BRCA* mutacijų nešiotojų krūties pakitimus MRT. Šiuos parametrus sudarė amžius, pažeidimo vieta, „*GLCM*“ pagrįsta koreliacija iš prieškontrastinės fazės, „*First-Order Coefficient of Variation*“ požymis iš 1-osios pokontrastinės fazės ir „*Size One Matrix*“ požymių grupė pagrįsta pilkumo variacija iš 1-osios pokontrastinės fazės. Į mašininio mokymosi modelį įtraukus šiuos parametrus, diagnostinis tikslumas, jautrumas, specifiškumas, teigiama prognostinė vertė ir neigiama prognostinė vertė buvo didesni, palyginti vien su BI-RADS klasifikacija pagrįstu krūties vėžio vertinimu (28). Tuo tarpu *Liu ir kt.* (2019) sukūrė

diagnostinį modelį metastazavimo į sarginius limfmazgius tikimybei apskaičiuoti, paremtą šešias radiominiais požymiais, iš kurių vienas priklausė „*First-order*“ požymių grupei (29).

Kiti du šio tyrimo rezultatuose išskirti požymiai, susiję su pilkumo skale, priklauso „*GLRLM*“ bei „*GLCM*“ grupėms.

„*GLCM*“ – tai tekstūros tyrimo metodas, kuriame atsižvelgiama į pikselių erdvinį ryšį. Jis veikia nagrinėjant pikselių poras ir analizuojant, kaip dažnai paveikslėlyje pasitaiko skirtingų pikselių šviesumo verčių (pilkumo lygių) derinių. Šie požymiai gali būti susiję su vaizdo tekstūra, pavyzdžiui, kontrastu, koreliacija, energija ir homogeniškumu (30). „*GLCM Informal Measure of Correlation*“ funkcija parodo, kiek pikselių porų pilkumo lygiai priklauso vienas nuo kito, kitaip tariant, ji rodo tiesinį ryšį tarp vaizdo pikselių. Didelė koreliacija reiškia, kad pikselių pilkumo lygiai yra panašūs, o maža koreliacija rodo priešingai. Taip gaunama vertė, kuri parodo, kaip stipriai tam tikro pilkos spalvos lygio buvimas prognozuoja kito pilkos spalvos lygio buvimą tam tikrame erdviniame santykiyje. Koreliacijos požymis ypač naudingas tekstūros analizėje, skirtoje modelių kūrimui bei vaizdų klasifikavimui. Didelė koreliacija vaizde gali reikšti lygią, vienodą tekstūrą, o maža koreliacija – šiurkščią ar labiau detalizuotą tekstūrą (31, 32).

„*GLRLM*“ yra radiominis požymis, naudojamas vaizdų analizėje ir tekstūros klasifikavime. Juo kiekybiškai įvertinami vaizdo modeliai, tiriant pikselių, kurių pilkumo intensyvumas yra vienodas, pasiskirstymą ir charakteristikas. Šio metodo pagrindinis objektas – eiga (angl. *Run*) – apibrėžiamas kaip iš eilės einančių pikselių, turinčių tą pačią pilkumo reikšmę ir išsidėsčiusių tam tikra kryptimi, seka. „*GLRLM*“ – tai skaitinė matrica, kuri nurodo, kiek yra eigų su tam tikru kiekiu pikselių, kurie yra tam tikro, vienodo pilkumo lygio. Vienas iš pagrindinių požymių, gautų taikant „*GLRLM*“, yra „*GLRLM Low Gray Level Run Emphasis*“. Ši savybė pabrėžia žemesnio pilkumo lygio reikšmes, todėl galima spręsti apie tekstūros smulkmeniškumą arba šiurkštumą. Ji apskaičiuojama suteikiant didesnę svorį eigoms su mažesnėmis pilkumo lygio vertėmis, taip išryškinant vaizdo sritis, kuriose stebimos mažesnės intensyvumo variacijos (33, 34).

Šiuo metu literatūros apie konkretų „*GLCM*“ ir „*GLRLM*“ taikymą prognozuojant *BRCA1* ir *BRCA2* mutacijas krūties vėžio atveju, naudojant radiomiką, yra nedaug. Nepaisant to, inovatyvus šių radiomikos požymių naudojimas buvo plačiai dokumentuotas atsižvelgiant į įvairius kitus krūties vėžio aspektus, parodant jų potencialą didinant diagnostikos tikslumą, gydymo stratifikaciją ir prognozavimą skirtingų histologinių tipų atveju.

Pavyzdžiui, *Hilal ir kt.* (2021) sukūrė algoritmą, skirtą krūties MRT vaizdus klasifikuoti į normalių ir pakitusių vaizdų kategorijas pagal tekstūros požymius, priklausančius „*GLCM*“ ir „*GLRLM*“ požymių grupėms. Šie požymiai buvo išgauti iš T2 ir STIR MRT vaizdų, iš anksto apdorotų ir paruoštų segmentacijai. Po to tekstūros požymiai buvo klasifikuojami naudojant specialų neuroninio-mašininio mokymosi modelį. Tyrimo metu algoritmas buvo patikrintas naudojant 326 skenavimų iš

Vėžio vaizdų archyvo (*angl. The Cancer Imaging Archive*) duomenų rinkinį ir pasiektas 98,80 % klasifikavimo tikslumas (35).

*Xu ir kt. (2022)* tyrė dinaminio kontrastu sustiprinto MRT vaizdų radiominių požymių, įskaitant „GLCM“ ir „GLRLM“, naudojimą krūties invazinės duktalinės karcinomos molekuliniam potipiui prognozuoti. Jie įtraukė 303 atvejus ir taikė pusiau automatinį segmentavimą radiominiams požymiams išgauti. Tyrime optimalių požymių nustatymui naudota LASSO išplėstinė logistinė regresija, sudarant prognozavimo modelius. Šie modeliai pademonstravo gerus rezultatus diferencijuojant krūties vėžio molekulinis potipius, o tai rodo, kad DCE-MRT pagrįsti radiominiai požymiai potencialiai gali būti naudojami kaip neinvaziniai biomarkeriai (36).

*Huang ir kt. (2018)* siekė išsiaiškinti, kaip PET ir MRT radiominės savybės gali padėti iššifruoti krūties vėžio fenotipus ir prognozę. Iš 113 pacientų vaizdų buvo išskirti 84 požymiai ir nustatytos sąsajos tarp šių požymių ir klinikinių rezultatų. Logistinė regresija parodė, kad iš PET išskirti „GLCM“ požymiai ir MRT nustatytos atvirkštinio skirtumo normalizuotos savybės buvo reikšmingos prognozuojant naviko laipsnį ir išgyvenamumą be recidyvo. Šiame tyrime išryškėja PET ir MRT radiominių požymių potencialas individualizuojant krūties vėžio gydymą (37).

Egzistuoja mokslinės literatūros ir tyrimų, kurių metodika ir pasirinkti vaizdo tekstūros požymiai skiriasi nuo šiame tyrime pasirinktų, tačiau sutampa tikslas – atrasti tekstūros požymius-biožymenis, susijusius su *BRCA* mutacijos statusu tarp moterų, sergančių krūties vėžiu.

Vienas tokių tyrimų, atliktas *Vasileiou ir kt. (2020)*, tyrė MRT tekstūros savybių kaip *BRCA* mutacijos statuso prognostinių rodiklių veiksmingumą krūties vėžiu sergančioms moterims, turinčioms didelę genetinę riziką. Tyrime dalyvavo 41 moteris (16 su *BRCA1/2* patogeniniu variantu ir 25 kontrolinėje grupėje) ir buvo analizuojami 4225 kompiuteriu išgauti vokseliai iš kiekvieno MRT vaizdo. Prognostiniam efektyvumui palyginti pasitelkta LASSO ir pagrindinių komponentų regresijos analizė, o kaip rodiklis naudotas plotas po kreive (AUC). Rezultatai atskleidė, kad pagal LASSO atrinktos vaizdinimo pagrindinės komponentės pasižymėjo didžiausia prognostine verte (AUC 0,86), pranokstančia šeimyninę vėžio anamnezę, o tekstūros požymių ir nevaizdinių kintamųjų derinys pagerino prognozavimo veiksmingumą – trigubai neigiamas krūties vėžio fenotipas kartu su vaizdinimo komponentėmis davė didžiausią AUC (0,94). Be to, nustatyta, kad vaizdinimo komponentai kompensuoja prognozavimo informaciją, atsirandančią dėl šeimos vėžio struktūros, todėl apskritai pagerėjo prognozavimo modeliai ir įtraukimo kriterijai. Tyrimas išryškino potencialią MRT tekstūros požymių vertę atskiriant *BRCA1/2* teigiamus ir neigiamus didelės rizikos krūties vėžio asmenis, o tai rodo, kad jie gali būti naudingi įprastinėje diagnostikoje ir sumažinti klaidingai teigiamų ar praleistų atvejų skaičių, kai trūksta nustatytų rizikos kintamųjų, pavyzdžiui, šeimos anamnezės (38).



Išplėtus paiešką ir į ją įtraukus kitus vaizdinimo metodus (pvz. krūčių ultragarsinį tyrimą), rasta ir daugiau tyrimų, nagrinėjančių *BRCA* mutacijų ir radiominių požymių sąsajas. Pavyzdžiui, *Deng ir kt.* (2024) sukūrė ultragarsiniu tyrimu pagrįstą radiomikos modelį, skirtą krūties vėžiu sergančių pacienčių giminingoms *BRCA* mutacijoms prognozuoti. Tyrime dalyvavo 497 moterys, kurioms buvo atlikti *BRCA* genetiniai tyrimai. Jos buvo suskirstytos į mokomąją duomenų aibę (348 moterys) ir patvirtinamąją duomenų aibę (149 moterys). Tyrimo metu nustatyti veiksniai, susiję su *BRCA* mutacijomis, ir iš intratumoralinių ir peritumoralinių sričių išgauti radiominiai požymiai. Naudojant logistinę regresinę analizę buvo sudaryti trys vaizdų modeliai. Tyrimo metu nustatyta, kad amžius diagnozės nustatymo metu, šeiminė krūties vėžio anamnezė, asmeninė anamnezė dėl kitų su *BRCA* susijusių vėžio atvejų ir *HER2* statusas buvo nepriklausomi prognozuojantys veiksniai klinikiniame modelyje. Jungtinis vaizdų radiominis modelis, ypač apimantis intratumoralines ir peritumoralines 3 mm sritis, parodė geriausius rezultatus, o jo AUC patikrinimo rinkinyje buvo 0,783. Buvo sukurta nomograma, derinanti klinikinius ir radiominius požymius, kuri parodė geresnius rezultatus nei vien tik klinikinis modelis, kurio AUC patvirtinimo rinkinyje buvo 0,824. Tyrime daroma išvada, kad ultragarso vaizdais ir klinikiniais veiksniais pagrįsta nomograma gerai prognozuoja krūties vėžiu sergančių pacienčių *BRCA* mutacijas ir gali padėti priimti klinikinius sprendimus dėl genetinių tyrimų (39).

Šiame pilotiniame tyrime pasitelkta magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizdų radiominė analizė. Skirtingai nuo kelių esamų tyrimų, kuriuose duomenų interpretavimui naudojami išsamūs mašininio mokymosi ar gilaus mokymosi modeliai, šiame tyrime daugiausia dėmesio skiriama preliminariam radiominių požymių, ypač tų, kurie susiję su pilkosios skalės pokyčiais, išskyrimui ir statistinei analizei naudojant „Olea Medical“ programinę įrangą. Tyrime radiominių duomenų analizei buvo pasirinkta kompiuterinė programavimo kalba „Python“, kurios pagalba gauti radiominių požymių skaitiniai duomenys buvo analizuojami pasitelkiant MI metodą. Šis metodas pasirinktas dėl jo tikslumo kiekybiškai vertinant kintamųjų tarpusavio priklausomybę – netiesinius radiominių savybių ir genetinių profilių ryšius. Be to, MI neparаметrinis pobūdis leidžia atlikti lanksčią analizę be prielaidų apie duomenų pasiskirstymą, todėl jis ypač tinka heterogeniškam krūties vėžio MRT duomenų pobūdžiui. Vis dėlto naudojant MI taip pat kyla specifinių iššūkių. Dėl jo jautrumo imties dydžiui ir duomenų triukšmui kartais gali būti pervertinama požymio svarba (40). Tyrimo metu šioms su MI metodu susijusiomis kliūtims sumažinti buvo pasitelktos įvairios priemonės – duomenų standartizavimas bei strateginė radiominių požymių atranka ir papildoma logistinės regresijos analizė. Šis metodologinis požiūris, nors ir skiriasi nuo sudėtingų kompiuterinių modelių, aptinkamų platesnėje literatūroje, pabrėžia pirminio požymių nustatymo svarbą ir radiomikos potencialą onkologinėje diagnostikoje. Bandomasis tyrimo pobūdis pabrėžia jo kaip būsimų tyrimų pirmtako vaidmenį, siekiant nutiesti kelią pažangių analitinių modelių, įskaitant

mašininio mokymosi algoritmus, kūrimui, kurie galėtų dar labiau patobulinti ir panaudoti šiuos pradinius rezultatus. Panašiai kaip ir daugelyje esamos literatūros šaltinių, šiame tyrime pilkosios skalės požymių akcentavimas atitinka jų svarbos krūties vėžio vaizdų tekstūrinei analizei pripažinimą, pabrėžiant nuolatinį šių požymių aktualumą besivystančioje radiomikos tyrimų srityje. Šis tyrimas prisideda prie besivystančios radiomikos srities, tačiau turi ir šios srities tyrimams būdingų apribojimų. Rankinis segmentavimo metodas, nepaisant pastangų užtikrinti tikslumą, neišvengiamai įtraukia subjektyvų elementą, kuris gali turėti įtakos požymių išskyrimui (23). Be to, mūsų priklausomybė nuo konkrečių magnetinio rezonanso sekų ir parametrų, kurie gali skirtis įvairiose vaizdavimo įstaigose, gali turėti įtakos išvadų atkuriamumui (41). Taip pat nebuvo išsamiai ištirtas *BRCA* mutacijų raiškos ir jų pasireiškimo krūties vėžio fenotipuose kintamumas, kuris gali turėti įtakos tyrimo tikslumui (42).

Radiomikos kelias krūties vėžio tyrimuose pasižymi galimybėmis tobulinti ir plėsti supratimą apie jos diagnostinį ir prognostinį potencialą. Perspektyvūs tyrimai, apimantys didesnes ir įvairesnes pacientų populiacijas, yra būtini platesniam rezultatų patvirtinimui ir taikymui (43). Segmentavimo procesų automatizavimo pažanga ir mašininio mokymosi integravimas galėtų padėti išspręsti dabartinius iššūkius, susijusius su subjektyvumu ir kintamumu (21). Radiominės analizės išplėtimas, įtraukiant platesnį vaizdavimo būdų ir genetinių mutacijų spektrą, ne tik *BRCA*, galėtų atskleisti papildomus krūties vėžiui svarbius biožymenis (44).

Radiomikos gebėjimas daryti įtaką krūties vėžio diagnostikai ir gydymui labai priklauso nuo to, ar bus išspręstos pagrindinės šios srities problemos. Svarbus iššūkis yra požymių išskyrimo ir analizės standartizavimo nebuvimas, o tai apsunkina tyrimų rezultatų palyginimą (45). Taikant visuotinai pripažintą radiomikos kokybės skalę (*angl. radiomics quality score*), būtų lengviau užtikrinti tyrimų nuoseklumą (46). Be to, radiomikos įžvalgų integravimas į klinikinius gydymo būdus galėtų atverti kelią personalizuotai medicinai, pritaikant atrankos ir gydymo strategijas pagal individualius pacientų profilius. Įgyvendinant šią integraciją dėmėms bendradarbiavimo pastangos tarp įvairių disciplinų, užtikrinant, kad radiominiai duomenys būtų interpretuojami ir pritaikomi klinikinėje praktikoje (47).

## 5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Analizė pradėta nuo pacienčių, kurioms diagnozuota invazinė duktalinė karcinoma, magnetinio rezonanso tomografijos difuzijos ir perfuzijos vaizdų segmentavimo, po to išskirti vaizduose susegmentuotų navikų radiominiai požymiai ir atlikta jų statistinė analizė. Įvykdžius šiuos uždavinius prieita šių išvadų:

1. Segmentuojant krūties vėžio kontūrus magnetinio rezonanso tomografijos difuzijos ir perfuzijos vaizduose, pasitelkus „Olea medical“ programinę įrangą, sėkmingai išskirti specifiniai radiominiai požymiai.

2. Atlikus išsamią analizę, pasitelkus programavimo įrankį „Python“ nustatyta, kad tam tikri radiominiai požymiai, pavyzdžiui, „*First-order 10th Percentile*“, „*Gray-level Run Length Matrix*“ ir „*Gray-level Co-occurrence Matrix*“ reikšmingai koreliuoja su *BRCA* mutacijos būkle. Šie požymiai, susiję su pilkosios skalės ir vaizdo tekstūra, pabrėžia radiomikos potencialą didinant krūties vėžio diagnostikos tikslumą.
3. Nustatyta, kad pagal radiominius požymius galima atskirti pacientės, turinčias ir neturinčias *BRCA* mutacijų.

Taigi, gauti rezultatai pagrindė hipotezę, kad tam tikri magnetinio rezonanso tomografijos tekstūriniai-radiominiai požymiai, susiję su pilkumo skale, gali turėti diagnostinę reikšmę diferencijuojant paveldimą ir nepaveldimą krūties vėžį bei pasiektas tyrimo tikslas – išsiaiškinti genetiniam *BRCA* statusui įtakos turintys radiominiai požymiai, kurie pagrinde buvo susiję su pilkumo skale ir ateityje galėtų būti pritaikomi kaip krūties vėžio diagnostiniai biožymenys.

Ateities tyrimuose reikėtų siekti įtraukti didesnę pacienčių grupę, siekiant rezultatų užtikrintumo. Išplėtus tyrimą ir įtraukus automatinio segmentavimo metodus būtų galima potencialiai padidinti radiominės analizės tikslumą ir atkuriamumą.

Magnetinio rezonanso tomografijos radiomikos integravimo į klinikinę praktiką potencialas siekiant individualizuoto krūties vėžio gydymo yra didelis. Galima tikėtis, kad toliau tobulinant šias diagnostikos priemones, atliekant tolesnius tyrimus, magnetinio rezonanso tomografijos radiomika atliks pagrindinį vaidmenį plėtojant personalizuotą mediciną ir galiausiai gerinant pacientų gydymo rezultatus onkologijoje.

## 6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*. 2022 m. gegužės 23 d.;14(10):2569.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016 m. birželio 1 d.;17(sup3):43–6.
3. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of *BRCA1* and *BRCA2* genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 m. gegužės 15 d. Vol.30:369.
4. *BRCA* Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - NCI [Prieiga per internetą]. 2020 [žiūrėta 2023 m. gruodžio 20 d.]. Adresas: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/BRCA-fact-sheet>
5. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis | European Commission Initiative on Breast and Colorectal cancer [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gruodžio 20 d.]. Adresas: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>

6. Krūties vėžio prevencija - Valstybinė ligonių kasa prie Sveikatos apsaugos ministerijos [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gruodžio 27 d.]. Adresas: <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/informacija-gyventojams/ligu-prevencijos-programos/kruties-vezio-prevencija/>
7. Dėl Kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų, daugiafazių kontrastinių kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų bei kompiuterinės tomografijos angiografijos ir magnetinio rezonanso angiografijos tyrimų atlikimo tvarkos aprašo ir ligų ir būklių, kurioms esant iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto apmokami kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos, daugiafaziai kontrastiniai kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos bei kompiuterinės tomografijos angiografijos ir magnetinio rezonanso angiografijos tyrimai, sąrašų patvirtinimo [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gruodžio 20 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.79972/asr>.
8. V-1458 Dėl Genetikos asmens sveikatos priežiūros paslaugų teikimo indikacijų ir šių paslaugų išlaidų apmokėjimo [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gruodžio 20 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/493feea0952611e4b92e9028929aad91/asr>
9. Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, Fara A, Soro D, Conti M. A new challenge for radiologists: Radiomics in breast cancer. *BioMed Research International*. 2018 m. spalio 8 d. 2018:1–10
10. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *The Breast*. 2020 m. spalio mėn.; 49:74–80
11. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P ir kt. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020 m. balandžio mėn.; 61(4):488–95.
12. Holli K, Lääperi A-L, Harrison L, Luukkaala T, Toivonen T, Ryymin P ir kt. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. *Academic Radiology*. 2010 m. vasario mėn.; 17(2):135–41.
13. Pesapane F, De Marco P, Rapino A, Lombardo E, Nicosia L, Tantrige P ir kt. How radiomics can improve breast cancer diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 m. vasario mėn.; 9;12(4):1372.
14. Murakami W, Tozaki M, Nakamura S, Ide Y, Inuzuka M, Hirota Y ir kt. The clinical impact of MRI screening for *BRCA* mutation carriers: The first report in Japan. *Breast Cancer*. 2019 m. vasario mėn. 28;26(5):552–61.
15. Ye F, He M, Huang L, Lang G, Hu X, Shao Z ir kt. Insights into the impacts of *BRCA* mutations on clinicopathology and management of early-onset triple-negative breast cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021 m. sausio mėn. 11;10.

16. Chintapally N, Englander K, Gallagher J, Elleson K, Sun W, Whiting J ir kt. Tumor characteristics associated with axillary nodal positivity in triple negative breast cancer. *Diseases*. 2023 m. rugsėjo mėn. 8;11(3):118
17. Satake H, Ishigaki S, Ito R, Naganawa S. Radiomics in Breast MRI: Current progress toward clinical application in the era of Artificial Intelligence. *La radiologia medica*. 2021 m. spalio mėn. 26;127(1):39–56
18. Ye D-M, Wang H-T, Yu T. The application of Radiomics in Breast MRI: A Review. *Technology in Cancer Research and Treatment*. 2020 sausio mėn.; 1;19:153303382091619
19. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y ir kt. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *European Journal of Radiology*. 2017 m. sausio mėn.; 86:297–307.
20. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJ, Andrearczyk V, Apte A ir kt. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized quantitative Radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020 m. gegužės mėn.; 295(2):328–38.
21. Olea medical Texture-technical document,
22. Pinker K, Shitano F, Sala E, Do RK, Young RJ, Wibmer AG, et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics. *J Magn Reson Imaging*. 2018 m. birželio mėn.;47(3):604-20.
23. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016 m. vasario mėn.;278(2):563–77.
24. Pinker K, Chin J, Melsaether AN, Morris EA, Moy L. Precision Medicine and Radiogenomics in Breast Cancer: New Approaches toward Diagnosis and Treatment. *Radiology*. 2018 m. birželio mėn.;287(3):732-747.
25. Shafiq-ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y ir kt. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Medical Physics*. 2017 kovo mėn.; 44(3):1050–62.
26. Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R. Repeatability and reproducibility of radiomic features: A systematic review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2018 m. lapkričio mėn.; 102(4):1143–58.
27. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Matos J, Calabrese M, Valdora F ir kt. Breast cancer Ki-67 expression prediction by Digital Breast Tomosynthesis radiomics features. *European Radiology Experimental*. 2019 m. rugpjūčio mėn. 14;3(1).
28. Lo Gullo R, Daimiel I, Rossi Saccarelli C, Bitencourt A, Gibbs P, Fox MJ ir kt. Improved characterization of sub-centimeter enhancing breast masses on MRI with radiomics and machine

- learning in *BRCA* mutation carriers. *European Radiology*. 2020 m. sausio mėn.; 27;30(12):6721–31.
29. Liu J, Sun D, Chen L, Fang Z, Song W, Guo D ir kt. Radiomics analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019 m. rugsėjo mėn. 30;9
30. Texture Analysis Using the Gray-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. kovo 20 d.]. Adresas: <https://www.mathworks.com/help/images/texture-analysis-using-the-gray-level-co-occurrence-matrix-g lcm.html>
31. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1973 m. lapkričio mėn.; SMC-3(6):610–21.
32. Soille P. *Morphological image analysis: Principles and applications*. Berlynas: Springer; 2010.
33. Chu A, Sehgal CM, Greenleaf JF. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis. *Pattern Recognition Letters*. 1990 m. birželio mėn.;11(6):415–9.
34. Dash S, Senapati MR. Gray level run length matrix based on various illumination normalization techniques for texture classification. *Evolutionary Intelligence*. 2018 m. rugpjūčio mėn.; 17;14(2):217–26.
35. Hilal SR, Hasan HS, Hasan AM. Magnetic Resonance Imaging Breast Scan classification based on texture features and long short-term memory model. *NeuroQuantology*. 2021 m. rugpjūčio mėn.; 11;19(7):41–7.
36. Xu A, Chu X, Zhang S, Zheng J, Shi D, Lv S ir kt. Prediction breast molecular typing of invasive ductal carcinoma based on dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging Radiomics characteristics: A feasibility study. *Frontiers in Oncology*. 2022 m. gegužės mėn.; 19;12.
37. Huang S, Franc BL, Harnish RJ, Liu G, Mitra D, Copeland TP ir kt. Exploration of PET and MRI radiomic features for decoding breast cancer phenotypes and prognosis. *NPJ Breast Cancer*. 2018 m. rugpjūčio mėn.; 16;4(1).
38. Vasileiou G, Costa MJ, Long C, Wetzler IR, Hoyer J, Kraus C ir kt. Breast MRI texture analysis for prediction of *BRCA*-associated genetic risk. *BMC Medical Imaging*. 2020 m. liepos mėn.; 29;20(1).
39. Deng T, Liang J, Yan C, Ni M, Xiang H, Li C ir kt. Development and validation of ultrasound-based radiomics model to predict germline *BRCA* mutations in patients with breast cancer. *Cancer Imaging*. 2024 m. vasario mėn.; 29;24(1).
40. Oubel E, Beaumont H, Iannessi A. Mutual information-based feature selection for radiomics. *SPIE Proceedings*. 2016 m. gegužės 25 d.

41. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S ir kt. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications*. 2014 m. birželio mėn.; 3;5(1).
42. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ ir kt. Predicting response to cancer therapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Ann Oncol*. 2016 m.;27(6):1160-1166.
43. Shafiq-ul-Hassan M, Latifi K, Zhang GG ir kt. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. *Sci Rep*. 2018 m.;8(1):10545.
44. O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, ir kt. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):169-186.
45. Park JE, Kim D, Kim HS ir kt. Quality assessment of diagnostic accuracy studies in radiomics: a systematic review. *Eur Radiol*. 2018 m.;28(7):2936-2947.
46. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S ir kt. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020 m.;11(1):91.
47. Kumar V, Gu Y, Basu S ir kt. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012 m.;30(9):1234-1248.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
*sui generis* darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

**LEIDIMAS  
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2022 06 14 Nr. 2022/6-1452-920

Tyrimo pavadinimas:

**Krūties vėžio BRCA1/2 mutacijų radiogenominė raiška**

Protokolo Nr.: 1  
Versija: 3  
Data: 2022 06 27

Informuoto asmens sutikimo forma: 3  
2022 06 27

Pagrindinis tyrėjas: **Jurgita Ušinskienė**

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Nacionalinis vėžio institutas  
Adresas: Santariškių g. 1, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2025 06**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2022 m. birželio 14 d. sprendimu (protokolas Nr. 2022/6)

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius



**NB!**

**Leidimas galioja iki** biomedicininio tyrimo dokumentuose nurodytos biomedicininio **tyrimo pabaigos datos.**

Biomedicininių tyrimų užsakovas, jo įgaliotas atstovas ir (ar) pagrindinis tyrėjas per **30 kalendorinių dienų** privalo raštu pranešti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusiai institucijai apie tyrimo **pabaigą** ir per **90 kalendorinių dienų** pateikti tyrimo vykdymo **ataskaitos santrauką.**

Biomedicininių tyrimų užsakovas, užsakovo įgaliotas atstovas ar pagrindinis tyrėjas, norėdami **atlikti su vykdomu** biomedicininiu tyrimu susijusių dokumentų pakeitimus turi gauti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusios institucijos pritarimą.

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. lapkričio 26 d. įsakymas Nr. V-2746 „Dėl Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2008 m. sausio 4 d. įsakymo Nr. V-2 „Dėl leidimų atlikti biomedicininį tyrimą išdavimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo (TAR, 2020-11-26, Nr. 25125).

TOMAS KANIAUSKAS  
VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO  
MEDICINOS SPECIALYBĖS  
V KURSO STUDENTAS

2023-02-27

Nr. AR-51

Tel. 8 652 44730

El. paštas: tomas.kaniauskas@mf.stud.vu.lt

TENKINTI

Patarėjas valdymo ir  
mokymo klausimais

Audrius Dulskas



2023-02-24

Nacionalinio vėžio instituto  
Patarėjui valdymo ir mokymo klausimais

**PRAŠYMAS  
DĖL LEIDIMO ATLIKTI MOKSLINĮ TYRIMĄ**

2023-02-23  
Vilnius

Prašau leisti man, Tomui Kaniauskui, atlikti mokslinį tyrimą tema "Krūties vėžio magnetinio rezonanso vaizdo tekstūros analizė" Nacionaliniame vėžio institute, Diagnostinės ir intervencinės radiologijos skyriuje nuo 2023 m. kovo mėn. 1 d. iki 2024 m. birželio 30 d.

Prašau tyrimo vadove skirti Diagnostinės ir intervencinės radiologijos skyriaus vedėją, gydytoją radiologę dr. Jurgitą Ušinskienę.

Moksliniam tyrimui bus naudojami nuasmeninti pacientų duomenys.

Tomas Kaniauskas



Diagnostinės ir intervencinės radiologijos  
skyriaus vedėja  
(gydytoja radiologė)

Jurgita Ušinskienė

## **TOMAS KANIAUSKAS**

(vardas, pavardė)

### **KONFIDENCIALUMO PASIŽADĖJIMAS**

**2023-02-23**

(data)

Vilnius

Būdamas (-a) Nacionalinio vėžio instituto (toliau - Institutas) darbuotoju (-a), studentu (-e) ar kita \_\_\_\_\_:

(reikiamas terminas pabraukiamas, o jei nenurodyta įrašoma ranka)

1. Esu informuotas (-a), kad konfidencialią informaciją sudaro:

- 1.1. Informacija, kuri gauta/sužinota bet kokia forma: rašytine, žodine ar vaizdine ir kuri priklauso Institutui, kurią Institutas yra įpareigotas saugoti, kuri turi vertę dėl to, kad jos nežino tretieji asmenys ir (ar) kuri dėl savo pobūdžio negali būti laisvai prieinama tretiesiems asmenims.
- 1.2. Visa informacija apie paciento buvimą sveikatos priežiūros įstaigoje, gydymą, sveikatos būklę, diagnozę, prognozes, taip pat visa kita asmeninio pobūdžio informacija apie pacientą laikoma konfidencialia. Ši informacija išlieka konfidenciali ir po paciento mirties.
- 1.3. Bet kokia Instituto valdoma ir (ar) tvarkoma informacija apie fizinį asmenį, kurio tapatybę nustatyta arba kurio tapatybę galima tiesiogiai arba netiesiogiai nustatyti (asmens duomenys);
- 1.4. Instituto administruojamų informacinių sistemų ir (ar) registrų naudotojų prisijungimo duomenys (prisijungimo vardas ir slaptažodis).
- 1.5. Informacija apie Instituto turto apsaugos organizavimą, signalizacijos sistemą, kompiuterių bei kitos kompiuterinės informacijos apsaugos sistemą.
- 1.6. Bet kokia kita viešai neskelbtina informacija kurią Instituto vidaus dokumentai, Instituto vadovas įvardija kaip konfidencialią. Jei kyla bet kokių abejonų dėl to, ar informacija yra konfidenciali, su tokia informacija elgiamasi kaip su konfidencialia tol, kol įsitikinama, kad tokia informacija nėra konfidenciali.

#### 2. Pasižadau:

- 2.1. Saugoti konfidencialią informaciją ir ją tvarkyti tik vadovaudamasis Lietuvos Respublikos įstatymų, kitų galiojančių teisės aktų, vidinių Instituto teisės aktų, sutarčių su Institutu nustatytais tikslais ir tvarka.
  - 2.2. Neatskleisti, neperduoti ir nesudaryti sąlygų įvairiomis priemonėmis susipažinti su konfidencialia nė vienam asmeniui, kuris nėra įgaliotas naudotis šia informacija tiek įstaigos viduje, tiek už jos ribų.
  - 2.3. Neperduoti neįgaliotiems asmenims slaptažodžių ir kitos informacijos, leidžiančios programinėmis ir techninėmis priemonėmis sužinoti duomenis ar kitaip sudaryti sąlygas susipažinti su jais.
  - 2.4. Nenaudoti konfidencialios informacijos asmeniniams ar trečiųjų asmenų interesams tenkinti.
  - 2.5. Pranešti savo tiesioginiam vadovui apie bet kokią situaciją, kuri gali kelti grėsmę konfidencialios informacijos saugumui.
  - 2.6. Pateiktus dokumentus, kuriuose yra nurodyta konfidenciali informacija, saugoti tokiu būdu, kad tretieji asmenys neturėtų galimybės su jais susipažinti ar pasinaudoti, nepasilikti jokių patikėtų dokumentų kopijų.
3. Esu perspėtas (-a), kad, pažeidęs (-usi) šį pasižadėjimą, turėsiu atsakyti už savo veiką ir atlyginti padarytą žalą pagal Lietuvos Respublikos įstatymus ir kitus teisės aktus.
4. Konfidencialios informacijos neperdavimo ir saugojimo pareiga yra neterminuota.

  
(parašas)

  
(vardas ir pavardė)