

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Krūties vėžio radiogenominiai tyrimai: literatūros apžvalga**

**Breast Cancer Radiogenomics: a Review of the Literature**

Rokas Liekis, VI kursas, 9 grupė

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

Darbo vadovas

dr. Jurgita Ušinskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

\_\_\_\_\_  
(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros vadovas

Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

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

## TURINYS

<b>1</b>	<b>ĮVADAS .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>DARBO METODAI .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>DĖSTYMAS.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1</b>	<b>RADIOMIKOS IR RADIOGENOMIKOS NAUDOJIMO SRITYS BEI REIKŠMĖ.....</b>	<b>6</b>
<b>3.2</b>	<b>RADIOMINIAI POŽYMIAI, PADEDANTYS DIAGNOZUOTI KRŪTIES VĖŽĮ .....</b>	<b>9</b>
<b>3.3</b>	<b>KORELIACIJA TARP RADIOMINIŲ, GENETINIŲ BEI MOLEKULINIŲ POŽYMIŲ 12</b>	
<b>4</b>	<b>REZULTATAI .....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>IŠVADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS .....</b>	<b>25</b>

## SANTRAUKA

**Tikslai:** atlikti analitinę literatūros apžvalgą apie radiogenomikos panaudojimą krūties vėžio diagnostikoje.

**Metodai:** PubMed duomenų bazėje atlikta šaltinių paieška pagal raktinius žodžius. Buvo naudojami loginiai operatoriai, užtikrinantys, kad bus įtraukti straipsniai, kuriuose aptariama radiomika, radiogenomika ir jų panaudojimas krūties vėžio diagnostikoje. Analizei atrinktos 44 publikacijos, paskelbtos nuo 2012 iki 2023 metų. Remiantis publikacijomis buvo atlikta teminė analizė, suskirstant rezultatus į pagrindines temas: radiomikos ir radiogenomikos naudojimo sritys ir reikšmė; radiominiai požymiai, diagnozuojantys krūties vėžį; radiominių, molekulinų ir genetinių požymių koreliacijos.

**Rezultatai:** Atlikus literatūros apžvalgą išanalizuotos 44 publikacijos. 9 - iose aprašomos radiomikos panaudojimo sritys bei reikšmė, 7 -iose aprašomi požymiai, padedantys diagnozuoti krūties vėžį, 10 publikacijų, kuriose aprašoma radiomikos koreliacija su genetiniais tyrimais ir 10 publikacijų, nagrinėjama radiomikos koreliacija su krūties vėžio molekuliniais subtipais. Apžvelgus literatūrą, sudaryta lentelė, kurioje pateikiama pagrindinių publikacijų, susijusių su krūties vėžio radiomikos ir molekulinų subtipų koreliacija bei radiologinių ir genetinių požymių koreliacija, santrauka.

**Išvados:** Radiogenomika – radiomikos ir genomikos požymių sąsajos yra aktyviai tyrinėjama mokslo sritis, siekiant tobulinti tiksliosios medicinos įrankį, diagnozuojant krūties vėžį. Radiogenomika, pasitelkiant dirbtinį intelektą, gali sumažinti invazinių procedūrų skaičių. Radiominiai požymiai gali tiksliai diferencijuoti gerybinius pakitimus nuo piktybinių, nustatyta radiominių požymių koreliacija su genetiniais tyrimais reikšmingais krūties vėžio atveju bei krūties vėžio molekuliniais subtipais.

**Raktažodžiai:** krūties vėžys, radiogenomika, radiomika, *BRCA* mutacija, *BRCA1/2*, MRT, tekstūros analizė, dirbtinis intelektas.

## SUMMARY

**Objectives:** to perform an analytical review of the literature on the use of radiogenomics in breast cancer diagnosis.

**Methods:** The PubMed database was searched for sources based on keywords. Boolean operators were used to ensure that articles dealing with radiomics, radiogenomics and their use in breast cancer diagnosis would be included. 44 publications published between 2012 and 2023 were selected for analysis. Based on the publications, a thematic analysis was performed, dividing the results into main themes: areas of use and significance of radiomics and radiogenomics; radiomic features that help to diagnose breast cancer; correlations of radiomic, molecular and genetic traits.

**Results:** After conducting a literature review, 9 publications describing the areas of use and significance of radiomics, 7 publications describing radiomic features in diagnosing breast cancer, 10 publications describing the correlation of radiomics with genetic tests and 10 publications describing the correlation of radiomics with molecular subtypes of breast cancer were analyzed. After a review of the literature, a table summarizing the main publications related to the correlation of radiomics and molecular subtypes and the correlation of radiological and genetic features in breast cancer was created.

**Conclusions.** Radiogenomics - the relationship between radiomics and genomics features is a field of science that is actively researched to improve the tool of precision medicine in the diagnosis of breast cancer. Radiogenomics, with the help of artificial intelligence, can reduce the number of invasive procedures. Radiomic signs can accurately differentiate benign from malignant changes, the correlation of radiomic signs with genetic tests significant in breast cancer and molecular subtypes of breast cancer has been established.

**Keywords:** breast cancer, radiogenomics, radiomics, *BRCA* mutation, *BRCA1/2*, MRI, texture analysis, Artificial Intelligence.

## 1 ĮVADAS

Vėžys yra viena pagrindinių mirties priežasčių pasaulyje bei svarbus veiksnys, trumpinantis žmonių gyvenimo trukmę visose pasaulio šalyse. Pasak Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) skaičiavimų, 2019 metais vėžys buvo pirmoji arba antra pagrindinė mirties priežastis žmonėms iki 70 metų amžiaus 112 iš 183 pasaulio šalių. Sergamumo vėžiu ir mirtingumo našta visame pasaulyje sparčiai auga (1).

Krūties vėžys šiuo metu yra dažniausiai diagnozuojamas vėžys pasaulyje. Pagal naujausius pasaulinius vėžio statistikos duomenis, 2020 metais buvo diagnozuota 2,26 mln. naujų krūties vėžio atvejų ir tai yra pagrindinė moterų mirtingumo nuo vėžio priežastis. Mirštamumas nuo krūties vėžio pasaulyje yra antroje vietoje po plaučių vėžio (2).

Nustatyta, jog apie 13 % moterų populiacijos per gyvenimą išsivystys krūties vėžys, 55-72 % moterų, paveldėjusių *BRCA1* geno mutaciją, ir 45-69 % moterų, paveldėjusių *BRCA2* mutaciją krūties vėžys išsivystys iki 70-80 gyvenimo metų (3). Dėl su paveldima *BRCA* genų mutacija susijusios padidėjusios krūtų vėžio išsivystymo rizikos tampa ypač svarbu laiku identifikuoti galimus genų mutacijos nešiotojus ir atrinkti juos patikrai.

Diagnostiniais tyrimais siekiama kuo anksčiau diagnozuoti vėžinę patologiją ir sėkmingai ją išgydyti taip pagerinant išgyvenamumą bei gyvenimo kokybę. Tam organizuojamos ankstyvos krūties vėžio radiologinės diagnostikos profilaktinės patikros, o turintiems šeiminių vėžio anamnezę, atliekami genų tyrimai.

Šiuo metu Europoje, tame tarpe ir Lietuvoje, vykdomos prevencinės ankstyvos krūtų vėžio diagnostikos programos apima rentgeninius krūties tyrimus – mamografijas, atliekamas kas 2 metus (4,5). Paveldimo krūties ir kiaušidžių vėžio atvejais, profilaktiškai atliekami krūtų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai kas metus. Pirmenybė teikiama asmenims, turintiems padidėjusią riziką susirgti krūties vėžiu dėl *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijų, nustatytų tiek šeimoje, tiek pačiam asmeniui (6). Sveikiems asmenims *BRCA* genų mutacijos tyrimo indikacijos apima: ankstyvame amžiuje nustatyta krūties karcinoma, trigubai neigiamas krūties karcinomos fenotipas, abipusė (pirminė) krūtų karcinoma, krūties ir kiaušidžių karcinoma, pasireiškusi tai pačiai pacientei, ne mažiau kaip dviem pirmos eilės giminaičiams nustatytas krūtų vėžys ir kt. (7).

Radiologiniai krūties vėžio požymiai yra žinomi, matomi ir atskiriami įgudusiomis gydytojo radiologo akimis. Tai dažniausiai pasitaikantis spikuliuotų, netaisyklingų kontūrų audinių sutankėjimas, mikrokalcinatų grupelės mamografijoje, netaisyklingų kontūrų kontrastinės medžiagos intensyvus kaupimas ir greitas išsiplovimas magnetinio rezonanso tomografijoje ir kt. Tačiau radiologiniuose vaizduose yra ir daug kitų pilkosios skalės struktūrinių požymių, kurių žmogaus akis negali išskirti. Tokiems požymiams rasti ir koreliuoti su genetiniais tyrimais, kuriamos programinės įrangos, dirbtinio intelekto įrankiai, vystoma nauja medicinos mokslinė kryptis – radiogenomika - radiomikos ir genetikos duomenų derinys.

Šio darbo tikslas - atlikti analitinę literatūros apžvalgą apie radiogenomikos panaudojimą krūties vėžio diagnostikoje.

Darbo uždaviniai: 1. Aprašyti radiomikos ir radiogenomikos duomenų gavimo eigą, išanalizuoti naudojimo sritis ir reikšmę. 2. Apžvelgti reikšmingus radiominius požymius, diagnozuojančius krūties vėžį. 3. Apžvelgti radiominių, molekulinį ir genetinių požymių koreliacijas.

## 2 DARBO METODAI

Paieška buvo vykdoma elektroninėje duomenų bazėje PubMed. Paieškoje buvo naudojami tokie raktiniai žodžiai kaip „radiogenomika“, „radiomika“, „krūties vėžys“ „BRCA mutacija“, „BRCA1/2“, „MRT“, „magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas“, „šeiminis krūties vėžys“, „tekstūros analizė“, „dirbtinis intelektas“ (*radiogenomics, radiomics, breast cancer, BRCA mutation, BRCA1/2, MRI, magnetic resonance imaging, familial breast cancer, HBOC, MRI, Texture analysis, Artificial Intelligence*). Paieškos tikslinimui buvo naudojami loginiai operatoriai, užtikrinantys, kad bus įtraukti pilno teksto straipsniai, kuriuose aptariama radiomika, radiogenomika ir jų panaudojimas krūties vėžio diagnostikoje.

Įtraukimo kriterijai apėmė tyrimus, paskelbtus 2012-2023 m., parašytus anglų ir lietuvių kalbomis ir skirtus radiomikos ir radiogenomikos panaudojimui krūties vėžio diagnostikoje. Siekiant aprėpti platų publikacijų spektrą, buvo atsižvelgta į publikacijas su įvairiomis metodologijomis.

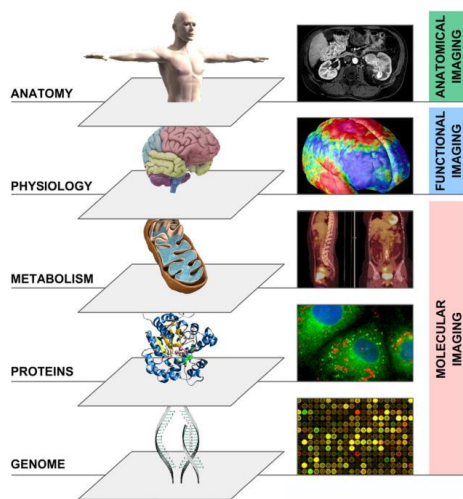
Neįtraukimo kriterijai apėmė tyrimus, kuriuose pagrindinis dėmesys buvo skiriamas radiomikos ir radiogenomikos panaudojimui kitų organų vėžio diagnostikoje, nereikšmingas temas, nesusijusias su radiomika.

Analizei atrinktos 44 publikacijos, paskelbtos nuo 2012 iki 2023 metų. Remiantis publikacijomis buvo atlikta teminė analizė, suskirstant rezultatus į pagrindines temas: radiomikos ir radiogenomikos naudojimo sritys ir reikšmė; radiominiai požymiai, diagnozuojantys krūties vėžį; radiominių, molekulinį ir genetinių požymių koreliacijos.

## 3 DĖSTYMAS

Radiologiniai tyrimai yra neatsiejama krūties vėžio diagnostikos dalis. Dėl vėžio heterogeniškumo ir sudėtingos diferenciacijos nuo sveikų audinių, išsamiai krūties vėžio diagnostikai reikalingi skirtingą vaizdinę informaciją perteikiantys tyrimai: tiek rentgeniniai – mamografija, tiek ultragarsiniai, tiek magnetinio rezonanso tomografijos.

Radiologinė diagnostika yra glaudžiai susieta su naujausiomis technologijomis. Nuolat kuriami nauji, tobulesni įrankiai bei prietaisai, padėsiantys kuo efektyviau aptikti bei gydyti įvairias patologijas. Tam neužtenka tik įprasto anatominio vaizdinimo. Sėkmingai gydymo taktikai parinkti, reikalingi ne tik anatominis, bet ir funkcinis vaizdinimas bei molekuliniai tyrimai (1 paveikslas).



1 paveikslas. Daugiapakopis vaizdavimas: anatominis, funkcinis ir molekulinis vaizdavimas (8)

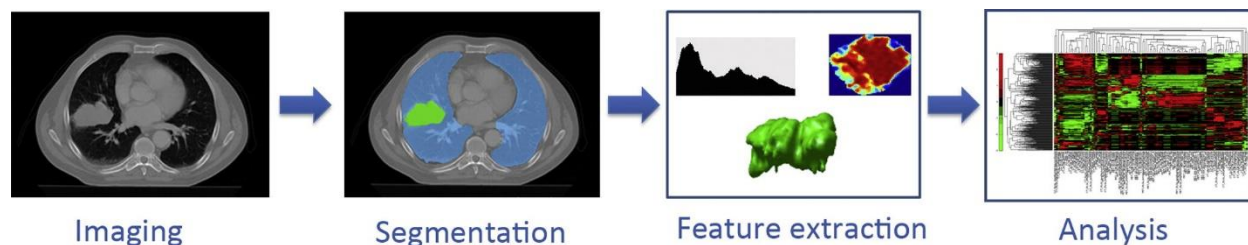
Visų, tiek fenotipinių - radiologinių ir klinikinių, tiek genotipinių duomenų sugretinimas gali būti panaudojamas tiksliojoje (precizinėje) medicinoje, personalizuotai gydymo taktikai parinkti, predikciniams veiksniams bei išeitimis nustatyti.

### 3.1 RADIOMIKOS DARBO EIGA, NAUDOJIMO SRITYS BEI REIKŠMĖ

Radiomika – tai radiologinių diagnostinių vaizdų struktūrinė analizė, kurios metu išskiriami kiekybiniai požymiai. Pirmieji radiomiką aprašė *Lambin ir kt.* 2012 metais. Jų teigimu, radiomika fokusuojasi ties vaizdinės analizės tobulinimu, naudojant daugiau nei 200 kiekybinių požymių iš medicininių vaizdų. Pasitelkiant dirbtinį intelektą, taip siekiama palengvinti bei pagerinti vėžio diagnostiką (8). 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. Tokia radiologinių vaizdų struktūrinė informacija gali būti koreliuojama su demografiniais, histologiniais, genomiais ar proteominiais duomenimis, siekiant patikslinti diagnozę (9).

Radiomikos darbo eiga susideda iš šių etapų: 1. kokybiškų radiologinių vaizdų gavimo; 2. segmentacijos; 3. požymių išskyrimo; 4. analizės (2 paveikslas). Literatūros duomenimis dažniausiai krūties vėžio radiogenomikoje buvo naudojami MRT kontrastiniai vaizdai. Radiologiniuose vaizduose yra apibrėžiamas makroskopiškai matomas, vėžiui būdingų makroskopinių požymių turintis darinys. Šis procesas yra vadinamas segmentacija ir gali būti atliekamas tiek automatizuotai, tiek rankiniu būdu patyrusio radiologo. Iš apibrėžto darinio regiono programinės įrangos pagalba yra išgaunami kiekybiniai parametrai tokie kaip intensyvumo pasiskirstymo deskriptoriai, erdviniai ryšiai tarp įvairių intensyvumo lygių, tekstūros nevienalytiškumo modeliai, formos ir naviko santykių su aplinkiniais audiniais aprašai. Informatyviausi parametrai yra analizuojami koreliuojant juos su histologija, genetinė informacija, gydymo išitimis. Galutinis tikslas yra pateikti tikslią rizikos stratifikaciją įtraukiant vaizdavimo požymius į nuspėjamus gydymo rezultatų modelius bei įvertinti jų pridėtinę vertę (8).



2 paveikslas. Radiomikos darbo eiga (8)

Detaliam vėžio įvertinimui, prognozei ir gydymo taktikos parinkimui neužtenka vien radiologinių požymių, todėl atsirado nauja mokslo kryptis – radiogenomika – susiejanti radiologinių vaizdinių požymių fenotipą su genotipiniais požymiais. Radiogenomika – tai radiomikos ir genomikos sąsajos, ryšių tarp radiominių požymių audinių lygmenyje bei genotipinių požymių genomo lygmenyje nagrinėjimas (10). Radiogenomika buvo sukurta siekiant pagilinti supratimą apie vėžio biologiją bei heterogeniškumą, o tai turėtų reikšmingos įtakos tiksliajai medicinai ir personalizuotam pacientų gydymo stratifikavimui, išeičių prognozei. Pasak



*Pinker*, (vienos iš pagrindinių autorių radiogenomikos srityje) *ir kt.*, pagrindinis radiogenomikos tikslas yra sukurti vaizdinius požymius, kurie apjungtų tiek fenotipinius, tiek genotipinius duomenis (11). Kadangi radiogenomikoje yra analizuojamas didelis duomenų kiekis, galima pasitelkti dirbtinio intelekto (DI) įrankius. Mašininio ar giliojo mokymosi algoritmai yra kompiuterizuoti procesai, kurie naudoja pateiktus duomenis ir apdoroja juos taip, kad būtų atlikta reikiama užduotis. Šie algoritmai, pakartotinai atlikdami užduotį, keičia savo architektūrą tam, kad užduotis būtų atlikta kuo geriau. Medicinos fizikos, onkologijos, radiologijos procesų kompleksiskumas gali būti labai įvairus ir jame galima susidurti su sofistikuota žmogaus-mašinos sąveika bei sprendimų priėmimu. Šiose mokslo srityse mašininio/giljojo mokymosi algoritmai gali optimizuoti bei automatizuoti tokius procesus kaip patologijų diagnozavimas iš vaizdinių tyrimų, triažas, gydymo planavimas, gydymo atsako modeliavimas, gydymo rezultatų prognozavimas bei daug kitų. DI yra naudojamas kaip pagalbinė priemonė radiogenomikos duomenų apdorojimui (12). Naujausi giluminio mokymosi pasiekimai leidžia DI "išmokyti" požymių, susijusių su krūties vėžio rizika. Nors rankiniu būdu nustatyti radiologiniai požymiai potencialiai galėtų būti aiškiau interpretuojami, giluminio mokymosi privalumas yra tas, kad nereikia iš anksto žinoti požymių, prognozuojančių riziką.

*Fan ir kt.*(13) atliktas tyrimas įrodė, kad kiekybiniai radiominiai požymiai iš prieš gydymą atliktų dinaminio kontrastavimo MRT duomenų yra susiję su naviko atsaku į neoadjuvantinę chemoterapiją.

*Li ir kt.* teigimu (14) kiekybiniais krūtų MRT radiominiais požymiais galima įvertinti krūties vėžio atsinaujinimo riziką.

*Tagliafico ir kt.* (15) teigimu, ateinančiame dešimtmetyje radiomika bus naudojama darbo eigai paspartinti ir invazinių procedūrų skaičiui sumažinti. Dviejuose atliktuose tyrimuose teigiama, jog pritaikant radiominius požymius galima numatyti sarginio limfmazgio ar pažasties metastazes. Taigi, radiomika gali būti pritaikoma, siekiant išvengti invazinių procedūrų į pažastį.

*Guo ir kt.* (16) pasiūlė automatinį radiomikos metodą, skirtą įvertinti ryšį tarp kiekybinių ultragarso požymių ir biologinių savybių iš 215 pacientų, sergančių invazine duktalinė karcinoma (IDC). Autorių išvados patvirtino, kad kiekybinės ultragarso savybės yra reikšmingai susijusios su HER receptorių būkle, molekulinio potipiu ir histologiniu karcinomos laipsniu. Šie radiniai išplėtė ultragarso diagnostikos apimtį. Jie gali padėti gydytojams tiksliai numatyti prognozę, naudojant ultragarso vaizdą, todėl galima anksčiau pradėti taikyti gydymą.

### 3.2 RADIOMINIAI POŽYMIAI, PADEDANTYS DIAGNOZUOTI KRŪTIES VĖŽĮ

Tikėtina, jog radiominių požymių išskyrimas ir pritaikymas vertinant atskirus krūties audinio komponentus ir visą krūtį ateityje turės didelę svarbą krūties vėžio rizikos valdymui. *Acciavatti ir kt.* (17) išskiria krūties audinio struktūrinį įvertinimą pasitelkiant radiominius požymius kaip atskirą krūties vėžio rizikos rodiklį. Krūties parenchimos kompleksiskumas - tai žymuo, skirtas kiekybiškai įvertinti krūties audinio erdvinį išsidėstymą. Jį galima įvertinti pasitelkiant radiominių požymių išskyrimą, pavyzdžiui *skewness* (pilkumo skalės požymis) ir *entropy* (co-occurrence požymis). Tikėtina, jog moterims su tankesniu krūties audiniu rizika susirgti krūties vėžiu yra didesnė (17).

*Parekh ir Jacobs* (18) publikacijoje paskelbta apie radiominių požymių žemėlapių (angl. *radiomic feature maps – RFM*) naudojimą siekiant nustatyti naviko piktybiškumą iš MRT. Taikant RFM buvo nustatyta, kad radiominis požymis entropija (angl. *entropy*), buvo ženkliai aukštesnis piktybiniuose navikuose, lyginant su nepiktybiniais (18).

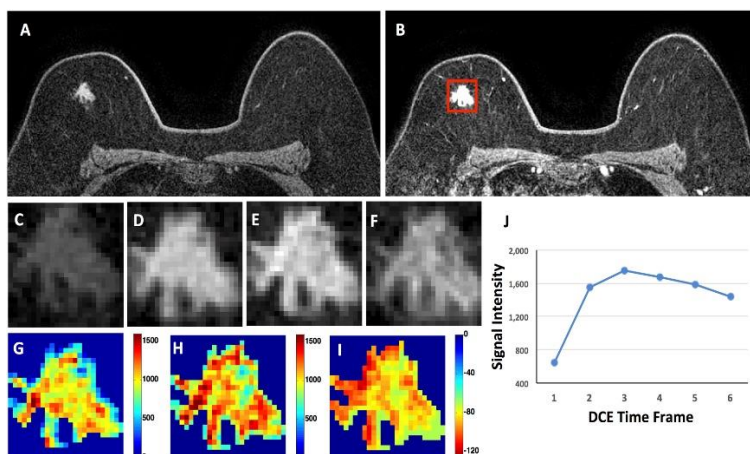
Keliuose moksliniuose tyrimuose buvo nagrinėjamas radiomikos ir radiominių požymių pagrindu parengtų DI klasifikatorių naudingumas ir patikimumas, siekiant atskirti gerybinius krūties pakitimus arba normalią krūties parenchimą nuo vėžio. Apskritai šie tyrimai rodo, kad papildžius standartinius krūties vaizdinimo tyrimus radiomika, būtų galima pagerinti diagnostinį krūties vaizdinimo tikslumą. *Crivelli ir kt.* (19) sisteminėje apžvalgoje pastebėta, jog radiomikos klasifikatoriai leido tiksliai atskirti gerybinius ir piktybinius pakitimus su varijuojančiomis, bet priimtinomis AUC vertėmis (0,842-0,851). Šios vertės yra mažesnės, nei krūties radiologų ekspertų (AUC 0,959), o tai rodo, kad reikia geriau įvertinti papildomą radiomikos vertę atskiriant piktybinius ir nepiktybinius pakitimus prieš visišką radiominių požymių panaudojimą klinikinėje praktikoje (19).

*Ruiz ir kt.* (20) atlikto tyrimo metu pastebėta, jog taikant sudėtingesnius skaičiavimo metodus, įskaitant giluminio ir mašininio mokymosi algoritmus, dirbtinio intelekto sistema sugebėjo pasiekti piktybinių krūties navikų aptikimo tikslumą, prilygstantį vidutiniam krūties radiologui. Ankstesnių retrospektyvinių tyrimų metu surinkti skaitmeninės mamografijos duomenų rinkiniai (iš viso 2652 tyrimų, kuriuose buvo 653 piktybinių navikų atvejai) buvo įvertinti 101 radiologo (iš viso 28 296 nepriklausomos interpretacijos). Sukurta dirbtinio intelekto sistema išanalizavo šiuos tyrimus didesniu tikslumu (AUC 0,840 (95 proc. pasikliautinis intervalas

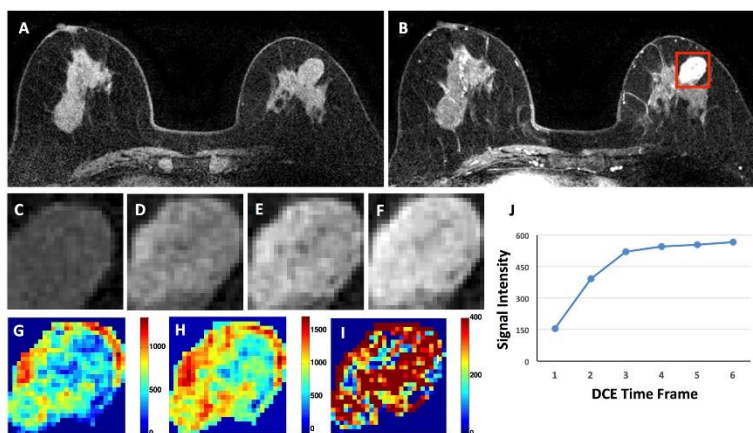
PI 1/4 0,820-0,860)), nei radiologai (AUC vidurkis - 0,814 (95 proc. PI 1/4 0,787-0,841)). Šie rezultatai galėtų turėti įtakos krūties diagnostiniam vaizdavimui ir atrankinei patikrai (20).

Radiominių požymių išskyrimas ir jų pagrindu sukurti dirbtinio intelekto klasifikatoriai pritaikomi taip pat ir vertinant dinaminis magnetinio rezonanso tomografijos tyrimus su kontrastu (DCE). *Pötsch ir kt.* (21) retrospektyviniame tyrime buvo ištirta 329 pacienčių, kurioms DCE vaizduose nustatyti įtartini radiniai (BI-RADS 4-5), vaizdai. Remiantis automatizuota tūrine pažeidimų analize buvo išskirti aštuoniasdešimt šeši DCE radiominiai požymiai. Penki radiominiai požymiai buvo išskirti pasitelkus principinę komponentių analizę. Dirbtinio intelekto klasifikatorius pasiekė statistiškai reikšmingą tikslumą ( $p < 0.001$ ), atskiriant piktybinius ir gerybinius krūties pakitimus (AUC 83,5 proc.; 95 proc. PI: 76,8-89,0 proc.) (21).

*Zhou ir kt.* (22) atliktame retrospektyviniame tyrime buvo įtraukti 153 pacientai su histologiškai patvirtintais krūtų navikais. 91 pacientui nustatytas piktybinis navikas, 62 pacientams nustatytas gerybinis navikas. Kiekvienam pacientui buvo atliktas dinaminio kontrastavimo MRT tyrimas. Atsižvelgiant į klinikinius, radiologinius ir patologinius duomenis, radiologas peržiūrėjo vaizdus ir nurodė tikslią naviko lokaciją ir pjūvio dydį. Remiantis turima informacija naviko ROI buvo automatiškai segmentuotas naudojant fuzzy-C-means (FCM) grupavimo algoritmą su 3D prijungtų komponentų ženkliniu. Po šio etapo segmentacija buvo atlikta kito radiologo ir vykdyta radiominė analizė. Gauta 20 „Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)“ tekstūros požymių ir 13 parametrų iš histogramos (10%, 20%... 80% to 90% vertės, vidurkis, standartinis nuokrypis, *kurtosis* ir *skewness*). Radiominės analizės metu buvo siekiama išsiaiškinti, kaip tiksliai radiominis modelis geba atskirti gerybinius ir piktybinius pakitimus krūtyje. Bendras diagnostinis tikslumas siekė 84%. Iš 91 piktybinio ir 62 gerybinių atvejų, teisingai teigiami buvo 83, teisingai neigiami 45 atvejai, klaidingai neigiami 8, o klaidingai teigiami 17 atvejų (22). *Zhou ir kt.* atliktame tyrime buvo pateikta klinikinių pavyzdžių, kuriuose buvo vertinama kaip tiksliai ROI-modelis, radiomika, ROI-modelis ir radiomika kartu bei CNN geba nuspėti krūtų naviko piktybiškumą. 68 metų pacientės, sergančia piktybine invazine duktaline karcinoma, vaizdai, kuriuose matomas lobulinės formos, netolygaus kontūro darinys (3 paveikslas). Šiuo atveju radiomika (0,97) taip pat kaip ir ROI-modelis (0,97), radiomika ir ROI-modelis kartu (0,97) bei CNN (0,97) teisingai nuspėjo piktybiškumo tikimybę. 66 metų pacientės su gerybine fibroadenoma vaizdai (4 paveikslas). Šiuo atveju ROI-modelis piktybiškumo tikimybę nustatė klaidingai (0,69), o radiomika (0,20) bei radiomika kartu su ROI-modeliu (0,23) – teisingai nustatė, kad piktybiškumo tikimybė yra žema.



3 paveikslas. 68 metų pacientės, sergančia piktybine invazine duktaline karcinoma, vaizdai, kuriuose matomas lobulinės formos, netolygaus kontūro darinys (22)



4 paveikslas. 66 metų pacientės su gerybine fibroadenoma vaizdai (22)

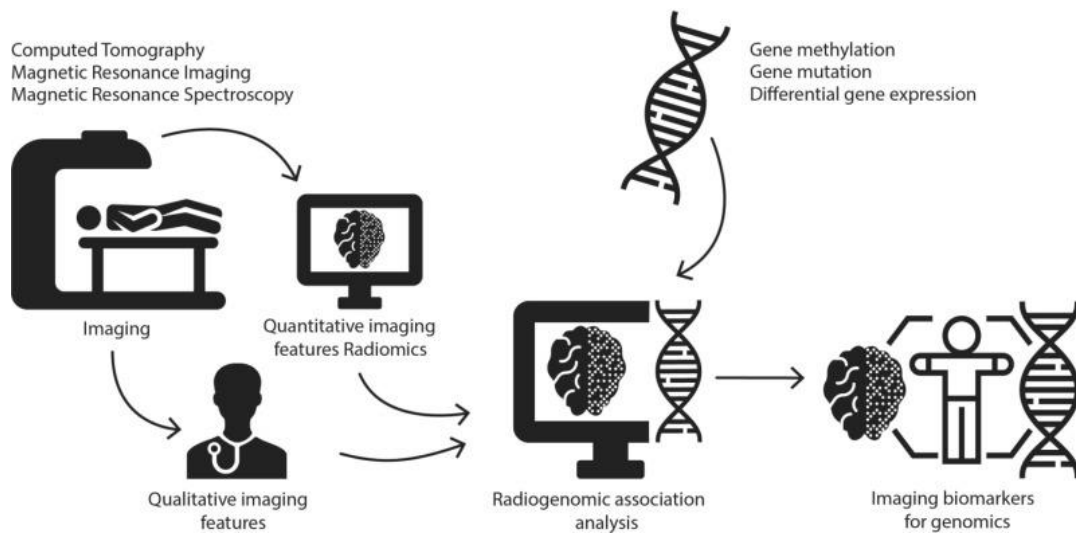
*Bickelhaupt ir kt.* (23) pilotiniame tyrime buvo nustatyti du radiomikos klasifikatoriai iš bekontrastinės MRT tyrimo, kurie gerai gebėjo atskirti piktybinius ir gerybinius pažeidimus krūtyse ir pasiekė geresnius rezultatus, nei vien vidutinis ADC parametras. Buvo atrinkta 50 besimptomų moterų, kurioms po mamografinės patikros buvo rasta įtartinų darinių krūtyse ir atlikti krūčių MRT tyrimai. Iš gautų vaizdų buvo sudaryti 3 radiomikos klasifikatoriai, kurių tikslumas ir buvo nagrinėjamas. Neapribotus ir suvaržytus radiominius klasifikatorius sudarė po 11 parametrų ir pavyko atskirti piktybinius ir gerybinius pakitimus, kurių plotas po kreive (AUC) buvo 84,2%/85,1%, palyginti su 95,9%/95,9% patyrusių radiologų, naudojusių ceMRT/ueMRT. Pagal šio straipsnio autorius radiomika turi potencialo būti plačiai naudojama prognostiniuose krūties vėžio vaizdavimo modeliuose, kad ateityje būtų galima sukurti nepriklausomą diagnostikos

sprendimo priemonę. Autorių teigimu, radiomikos modeliai gali pasiekti ekspertų radiologų lygį, tačiau tam turi būti atlikti platesnių grupių tyrimai su plačiau išnagrinėta tyrimo technika.

Taigi, pilnai įvertinus papildomą radiomikos ir radiominių požymių sukurtą dirbtinio intelekto modelių vertę atskiriant piktybinius ir nepiktybinius krūties navikus, ateityje galima tikėtis šių diagnostinių metodų platesnio panaudojimo klinikinėje praktikoje.

### 3.3 RADIOGENOMIKOS DARBO EIGA, RADIOMINIŲ, GENETINIŲ BEI MOLEKULINIŲ POŽYMIŲ SĄSAJOS

Radiogenomikos samprata išplečia radiomikos paskirtį: radiogenomikoje vaizdų ypatybės (IF) turėtų atspindėti pagrindinį krūtų vėžio molekulinį ir genotipinį pagrindą, taip apibūdindami ligą smulkesniu lygmeniu, apjungiant biologiją ir vaizdus. Radiomikos ypatybių koreliacija su genomo analize yra nauja sritis. Šio analizės modelio hipotezė yra ta, kad vaizdo fenotipas (-radijo), gautas in vivo ir neinvaziniu būdu, turėtų atspindėti genominių fenotipą (-genomiką), aprašytą naviko mRNR profilyje (24). Radiogenomika - sparčiai besivystanti tyrimų sritis, kuria siekiama sukurti neinvazinio genotipų nustatymo priemones, nustatant genominių potipių vaizdinius biomarkerius. (5 paveikslas) (25). *Jansen ir kt.* savo publikacijoje teigia, kad radiogenominiai biomarkeriai padeda aptikti naviko heterogeniškumą be jokių invazyvių procedūrų. Dar vienas radiogenomikos pranašumas yra tai, kad šis neinvazyvus metodas gali būti atliekamas pakartotinai, o tai būtų itin naudinga pacientų būklės sekimui (25).



5 paveikslas. Radiogenomikos eiga (25)

*Zhu ir kt.* (26) nustatė, kad kiekybiniai navikų MRT fenotipai (tokie kaip naviko dydis, forma, ribos ir kraujotakos kinetika) buvo susiję su atitinkamais jų molekuliniais profiliais (įskaitant DNR mutaciją, miRNR ekspresiją, baltymų ekspresiją ir kopijų skaičiaus kitimą). Padaryta išvada, kad įvairių genetinių kelių transkripcijos buvo teigiamai susijusios su naviko dydžiu, neryškia naviko riba ir netaisyklinga naviko forma (26).

*Yeh ir kt.* atliko kiekybinę 47 invazyvių krūtų vėžio radiominę analizę su 3T dinaminio kontrastavimo MRT bei išgavo genų ekspresijos duomenis atlikus pilną RNR seką iš šviežiai šaldytų audinių mėginių. Buvo naudota genų rinkinio praturtinimo analizė, kad nustatytų reikšmingus ryšius tarp 186 genų takų ir 38 vaizdais pagrįstų požymių, kurie buvo patvirtinti anksčiau. Po atlikto tyrimo pateikta išvada, kad krūtų vėžio MRT vaizdavimas, naudojant RNR sekos nustatymą, gali koreliuoti su pagrindine genų ekspresija. Buvo nustatyta naviko dydžio ir formos koreliacija su proliferavimo bei apoptoziniais keliais. Atsižvelgiant į tai, kad daug radiominių ypatybių buvo asocijuotos su imuniniais keliais, pagal šio tyrimo rezultatų, MRT vaizdai gali padėti atskirti navikus, kurie yra imunologiškai aktyvesni, tačiau reikalingos tolimesnės studijos, kad ši įžvalga būtų patvirtinta (27).

*Su ir kt.* didelio masto daugiacentris tyrimas atskleidė, kad radiomika geba aptikti intratumorinį heterogeniškumą iš radiologinių vaizdų. Pastebėta, kad pacientai, kurių intratumorinis heterogeniškumas iš radiologinių vaizdų buvo aukštas taip pat buvo labiau genomiškai heterogeniški, nei pacientai su žemu intratumoriniu heterogeniškumu iš vaizdų ( $P=0.049$ ) (28).

Atliktų retrospektyvių radiologinių tyrimų vaizdų analizių metu pastebėta, jog su *BRCA1/2* mutacijomis susieti navikai turėjo reikšmingų diagnostinių bei morfologinių skirtumų lyginant su šeiminiais su *BRCA* genų mutacijomis neasocijuotais ir su sporadiniais vėžiais. Pastebėta, jog MRT vaizdiniuose tyrimuose tiek su *BRCA1*, tiek su *BRCA2* mutacijomis asocijuoti navikai pasižymėjo mažesniu krūties parenchimos kontrastavimu (BPE), kuris dažniausiai būna padidėjęs prie kitų krūtų vėžių tipų (29). Lyginant tarpusavyje su *BRCA1* ir su *BRCA2* genų mutacijomis susietus vėžius, taip pat pastebėta skirtumų. Su *BRCA1* mutacijomis susietų navikų morfologija radiologiniuose vaizduose neretai pasižymėjo gerybinių darinų bruožais: ovalios ar apvalios formos, aiškių ribų darinys, paryškėję kraštai (29,30). *BRCA2* navikams buvo būdingos klasikinės sporadiniais navikams būdingos morfologinės savybės: netaisyklingos formos, neaiškių ribų

darinys, dantytas kraštas bei heterogeniškas paryškėjimas (30). *Faermann ir kt.* (31) atliktame tyrime, kuriame buvo analizuojami MRT vaizduose aptinkami morfologiniai skirtumai tarp duktalinių karcinomų *in situ* (DCIS) susietų su BRCA genų mutacijomis taip pat pastebėta, jog tik apie pusę analizuotų *BRCA1* atvejų (55 proc.) pasižymėjo nesolidinio tipo kontrasto kaupimu (angl. *non-mass enhancement*) (6 paveikslas). Tuo tarpu tokia morfologija buvo būdinga visiems (100 proc.) su *BRCA2* asocijuotiems DCIS navikams (7 paveikslas).



6 paveikslas. DCIS susietas su *BRCA1* (31)



7 paveikslas. DCIS susietas su *BRCA2* (31)

Nustatyta, jog su *BRCA* mutacijomis susijusių krūties navikų diagnostikai jautriausias tyrimo metodas – krūtų MRT, kurio diagnostinis jautrumas siekė 98 proc. su *BRCA1* asocijuotais ir 99 proc. su *BRCA2* mutacijomis asocijuotais navikais (atitinkamai, ultragarsinis – 96 proc. ir 99 proc.,

mamografinis tyrimas – 81,8 proc. ir 90,3 proc.). Manoma, jog MRT privalumas lyginant su kitais tyrimais yra papildoma suteikiama diagnostinė informacija dėl tyrimo specifikos – skirtingų sekų bei radiokontrastinių medžiagų panaudojimo (29). Atsižvelgiant į šias diagnostines ypatybes iškelta idėja pasitelkti radiomiką atrenkant potencialius *BRCA* genų mutacijų nešiotojus tolimesniam ištyrimui. *Vasileiou ir kt.* (32) atlikto pilotinio tyrimo metu buvo vertinami radiologiniai vaizdų ir su vaizdais nesusiję (šėimos genetinė anamnezė, klinikinė ir histologinė informacija) diagnostiniai komponentai. Pritaikant Lasso-pagrindinių komponentų regresijos statistinės analizės modelį buvo tiriama kiekvieno diagnostinio komponento prognostinė vertė atskirai, bei kombinuojant tarpusavyje. Nustatyta, jog iš visų diagnostinių kriterijų, geriausia prognostine verte pasižymėjo atrinkti radiominiai požymiai (AUC – 0,86). Kombinuojant kriterijus, efektyviausius rezultatus parodė radiologiniai vaizdų požymiai kartu su histologine informacija (trigubai neigiamas krūties vėžio fenotipas – AUC 0,94). *Li ir kt.* (33) atliktame tyrime buvo nustatyta, jog radiominių požymių (AUC 0,81) pritaikymas taip pat leido efektyviau atrinkti *BRCA1* ir *BRCA2* variantų nešiotojus nuo kontrolinės grupės lyginant su procentinio tankio pagal plotą (angl. area-based percent density) kriterijumi (AUC 0,53). Atliktų tyrimų rezultatai parodė, jog radiominiai požymiai yra pakankamai tikslūs diferencijuojant *BRCA1* ir *BRCA2* mutacijų nešiotojus lyginant su klasikiniiais klinikiniais bruožais ir gali kompensuoti net trūkstamą šėimos genetinę istoriją (17,32). Tai tampa ypač svarbu pacientams, kurie gali būti padidintos krūčių vėžio išsivystymo rizikos grupėje, tačiau dėl trūkstamos šėimos ligų istorijos negali būti laiku nukreipiami tolimesniems genetiniams tyrimams. *Park ir kt.* (34) radiogenominis tyrimas, naudojant MRT fenotipus, įvertintus pagal BI-RADS skalę ir tekstūros analizę bei visos RNR sekos duomenis, atskleidė skirtingai išreikštus genus pagal MRT požymius krūties vėžio potipiuose, remiantis ER ir HER 2 būseną. Tai rodo, kad MRT funkcijos ateityje gali padėti patobulinti krūties vėžio gydymą į tikslingesnę ir labiau individualizuotą formą. Tačiau norint patikrinti rezultatus ir nustatyti, ar jie gali būti kliniškai naudingi, reikia atlikti tolesnius, didelio masto radiogenominius tyrimus, kuriuose dalyvauja pacientai įvairiuose klinikiniuose etapuose ir kurie koreliuoja su faktiniais klinikiniais rezultatais (34).

Paaiškėjus, kad krūties vėžys yra genetinė liga, tapo akivaizdu, kad tradicinės klasifikacijos, pagrįstos naviko histologija, dydžiu, laipsniu ir receptorių būkle, negali visiškai atspindėti jo savybių. Genų ekspresijos profiliavimas atskleidė keturis pagrindinius vidinius krūties vėžio molekulinis potipius, kurie rodo esminius fenotipo, prognozės, gydymo atsako ir



rezultato skirtumus: luminalinis A, luminalinis B, žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2 receptoriu (HER2) praturtintas ir trigubai neigiamas (TN). Molekulinių potipių vertinimas, siekiant nustatyti gydymo pasirinkimą, šiuo metu atliekamas naudojant genų ekspresijos profiliavimą arba imunohistocheminius pakaitalus iš audinių mėginių. Tačiau šis metodas gali būti ribotas, nes biopsija gali užfiksuoti tik nedidelę potencialiai nevienalyčio pažeidimo dalį.

*Leithner ir kt.* retrospektyviniame tyrime buvo analizuojama 91 pacientės su histologiškai patvirtintu invazyviu krūtų vėžiu. Iš visų 91 vėžio atvejų, 49 buvo klasifikuoti kaip luminaliniai A (53.8 %), 8 kaip luminaliniai B (8.8 %), 11 kaip HER2-praturtinti (12.1 %), ir 23 kaip TN (25.3 %). Radiominiai požymiai buvo išgauti pusiau automatiniu būdu, naudojant viešai prieinamą MaZda 4.6 programinę įrangą. Radiomika pagrįstas klasifikavimo tikslumas siekė  $\geq 80$  % ir buvo laikomas kliniškai reikšmingu. Geriausi rezultatai (tikslumas) buvo pasiekti atskiriant luminalinio B subtipo krūtų vėžio atvejus: luminalinis A vs. luminalinis B, 91.5 %; luminalinis B vs. HER2-teigiami, 100 %; luminalinis B vs. TN, 89.3 %; luminalinis B vs. visi kiti, 91.1 %. Taip pat geri rezultatai pasiekti identifikuojant HER2 teigiamus krūtų vėžio atvejus. Vertinant tikslumą buvo pasiekti tokie rezultatai: HER2 teigiami vs. luminalinis A, 80.4 %; HER2 teigiami vs. TN, 81.3 %; HER2 teigiami vs. visi kiti, 81 %; HER2 teigiami vs. luminaliniai A, 83.3 %. Apibendrinant galima teigti, kad luminalinis B ir HER2 teigiami krūties vėžys turi skirtingus radiominius požymius, leidžiančius atskirti juos nuo kitų potipių. (35)

Manoma, jog krūties vėžio radiologinių vaizdų radiominis įvertinimas suteikia naujas galimybes, nustatant krūties vėžio molekulinis subtipus. *Davey ir kt.* (36) sisteminėje apžvalgoje, į kurią įtraukta 10,090 pacienčių ir iš viso apžvelgta 41 publikacija, nustatyta, jog radiominių požymių pasitelkimas analizuojant mamografijas tiksliai padėjo diferencijuoti TNKV nuo kitų krūties vėžio molekulinis subtipų (jautrumas 0,82 [95 proc. PI: 0,78-0,96], specifiškumas 0,79 [95 proc. PI: 0,74-0,83]). Tuo tarpu analizuojant krūties MRT vaizdus, pasitelkiant radiominių požymių vertinimą, tiksliai diferencijuoti Luminalinio B tipo krūties vėžiai nuo TNKV, Luminalinio A tipo krūties vėžiai nuo kitų molekulinis subtipų (jautrumas: 0,78 [95 proc. PI: 0,76 – 0,81], specifiškumas: 0,83 [95 proc. PI: 0,81 – 0,86]) ir HER+ nuo kitų molekulinis subtipų (jautrumas: 0,78 [95 proc. PI: 0,76 – 0,81], specifiškumas: 0,83 [95 proc. PI: 0,81 – 0,86]). Šios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenys patvirtina galimą radiominių savybių naudą diferencijuojant skirtingų molekulinis subtipų krūties vėžį iš radiologinių vaizdų. Tačiau

specifiškumas ir jautrumas retai perkopia 90 proc. ribą, todėl radiomika, labiausiai tikėtina, bus integruota kaip papildomas tyrimas greta esamo krūties vėžio ištyrimo (36).

*Li ir kt.* (37), taikydamas kiekybinį radiomikos metodą, parodė, kad kompiuteriu išgauti MR vaizdais pagrįsti naviko fenotipai gali numatyti invazinių krūties vėžio variantų molekulinę klasifikaciją.

*Prasanna et al.* (38) apibrėžė radiominių požymių deskriptorių ( angl. *Co-occurrence of Local Anisotropic Gradient Orientations (CoLIAGe)*), kuris geba atskirti krūtų vėžio fenotipus, turinčius panašią morfologiją. Šiame tyrime atskleita, kad CoLIAGe padeda diferencijuoti gerybinius navikus (fibroadenomas) nuo trigubai neigiamo subtipo krūties vėžio (agresyviausio krūties vėžio subtipo).

*Grimm ir kt.* atlikto tyrimo metu, į kurį buvo įtraukti 275 krūtų vėžio atvejai, pasiekti reikšmingi rezultatai, įrodantys, kad pusiau automatinis būdas atrinkti požymiai iš krūtų MRT gali padėti identifikuoti krūtų vėžio molekulinį subtipą. Luminalinis A ir Luminalinis B molekuliniai krūties vėžio subtipai yra asocijuoti su požymiais, atrinktais iš kontrastuoto MRT. Toks vaizdinių duomenų naudojimas identifikuojant molekulinis krūties vėžio subtipus suteikia radiologams papildomos naudingos informacijos bei nereikalauja daug resursų (39).

Vėlesniame *Grimm ir kt.* atliktame tyrime buvo nagrinėjama radiogenominė koreliacija tarp krūties vėžio molekulinis subtipų bei MRT BI-RADS skalės, pasitelkiant 278 krūtų vėžio atvejų duomenis. Autorių teigimu, radiogenomika koreliuoja su krūties vėžio molekulinis subtipu ir BI-RADS skale. Stipriausia asociacija buvo tarp homogeniškai kontrastą kaupiančių darinių ir luminalinio B subtipo krūties vėžio. Pastebėta, kad homogeniškai kontrastą kaupusios navikų masės ir nesolidiniai dariniai 100% bus ne luminalinio B subtipo krūtų vėžys. Tai įrodo, kad pagal tai, kaip kaupiamas kontrastas krūties darinyje, galima nuspėti krūties vėžio subtipą (40).

*Fan ir kt.* (41) analizės metu tirta, kaip tiksliai radiominiai požymiai gauti iš kombinuoto dinaminio kontrastavimo MRT kartu su klinicine paciento informacija gali nuspėti krūties vėžio molekulinį subtipą. Nuspėjantysis radiominis modelis atskyrė luminalinį A, luminalinį B, HER2 praturtintą bei TN subtipus su atitinkamomis AUC reikšmėmis (0.867, 0.786, 0.888, 0.923).

*Demircioglu ir kt.* vertino 13118 radiominių požymių koreliaciją su krūtų vėžio molekuliniais subtipais, hormoninių receptorių būkle, Ki-67 ir HER2 ekspresija, pažastinių limfmazgių metastazėmis. Pažastinių limfmazgių metastazės, receptorių statusas, Ki-67 ir HER2 ekspresija buvo nuspėta atitinkamomis AUC reikšmėmis (0.80, 0.67-0.69, 0.81, 0.62). šie

rezultatai yra daug žadantys, tačiau nepakankami, kad šis metodas pakeistų audinių biopsijas. Molekulinių tipų spėjimai buvo tokie: HER2 teigiami (AUC 0.75), trigubai neigiamas (0.73), luminalinis A (0.65), luminalinis B (0.69). Radiominiai požymiai leido pakankamai gerai diferencijuoti HER2 teigiamus nuo trigubai neigiamų subtipų (AUC 0.97) bei luminalinius B nuo trigubai neigiamų (AUC 0.86) (42).

Norint parinkti tinkamą krūties vėžio gydymą, yra nustatomas hormonų receptorių kiekis, HER2 bei Ki-67 ekspresija. Ki-67 – tai naviko proliferacijos žymuo, nurodantis, kaip greitai navikas gali augti ir infiltruoti aplinkinius audinius. *Liang ir kt.* atliktos studijos tikslas buvo iširti radiominius požymius iš MRT vaizdų siekiant nuspėti Ki-67 žymens statusą dar prieš operaciją. T2W vaizdu pagrįstas radiomikos klasifikatorius buvo reikšmingas prognozuojant Ki-67 būklę pacientams, sergantiems krūties vėžiu. Šie rezultatai svarbūs tuo, nes parodo radiomikos prognostinį efektyvumą ir įrodo, kad tai gali būti neinvazinis metodas, palengvinantis Ki-67 būklės prognozavimą prieš operaciją klinikinėje praktikoje (43).

*Ha ir kt.* (44) įvertino integruotos metabolinės radiomikos klinikinę naudą naudojant neprižiūrimą klasterizavimą su 109 tekstūros ypatybėmis, išmatuotomis iš 73 pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu krūties vėžiu (LABC), kuriems prieš operaciją buvo taikyta neoadjuvantinė chemoterapija (NAC). Jie parodė, kad LABC metaboliniai radiomikos modeliai yra susiję su Ki67 ekspresija, visiško patologinio atsako pasiekimu po NAC ir atsinaujinimo rizika.

## 4 REZULTATAI

Atlikus literatūros apžvalgą analizuotos 44 publikacijos. 9 publikacijos, kuriose aprašomos radiomikos panaudojimo sritys bei reikšmė, 7 publikacijos, kuriose aprašomi radiominiai požymiai, padedantys diagnozuoti krūtų vėžį, 10 publikacijų, kuriose aprašoma radiomikos koreliacija su genetiniais tyrimais ir 10 publikacijų, kuriose aprašoma radiomikos koreliacija su krūties vėžio molekuliniais subtipais. Apžvelgus literatūrą, sudaryta lentelė, kurioje pateikiama pagrindinių publikacijų, susijusių su krūties vėžio radiomikos ir molekulinių subtipų koreliacija bei radiologinių ir genetinių požymių koreliacija, santrauka (1 lentelė).

1 lentelė. Rezultatų charakteristika

Šaltinio nr.	Autorius	Metai	Pacientų skaičius	Radiologinio tyrimo metodo radiomikos požymiai/skaičius	Krūties vėžio molekuliniai subtipai	Radiologinių ir genetinių požymių koreliacijos
(26)	<i>Zhu ir kt.</i>	2015	91	MRT 38 požymiai (naviko dydis, forma, kraštas, kraujotakos kinetika)	-	Statistiškai reikšmingi ryšiai tarp šešių tipų radiominių navikų fenotipų ir įvairių genominių savybių.
(27)	<i>Yeh ir kt.</i>	2019	49	MRT 38 požymiai (dydis, forma)	-	Nustatyta naviko dydžio ir formos koreliacija su proliferavimo bei apoptoziniais keliais.
(28)	<i>Su ir kt.</i>	2023	1991	MRT 42 požymiai	-	Iššifravo vaizdų intratumorinį heterogeniškumą ir atskleidė jo biologinę reikšmę.
(29)	<i>Ha ir kt.</i>	2017	187	MG/UG/MRT	-	Su BRCA1, BRCA2 mutacijomis asocijuoti navikai pasižymėjo mažesniu krūties parenchimos paryškėjimu (BPE)
(30)	<i>You ir kt.</i>	2021	93	MRT	-	BRCA2 navikams buvo būdingos

						klasikinės sporadiniams navikams būdingos morfoliginės savybės: netaisyklingos formos, neaiškių ribų darinys, dantytas kraštas bei heterogeniškas paryškėjimas
(31)	<i>Faermann ir kt.</i>	2022	-	MRT	-	55% BRCA1 atveju pasižymėjo nesolidiniais morfoliginiais bruožais, tuo tarpu tokia morfologija buvo būdinga 100% su BRCA2 asocijuotiems DCIS navikams
(32)	<i>Vasileiou ir kt.</i>	2020	41	MRT	-	Nustatyti BRCA1/2 teigiamų ir neigiamų požymių skirtumai
(33)	<i>Li ir kt.</i>	2014	456	MG; krūties audinio tankis	-	Radiologiniai požymiai padeda atskirti BRCA1 ir BRCA2 variantų nešiotojus nuo kontrolinės grupės

(34)	<i>Park ir kt.</i>	2023	95	MRT; <i>mean pixel intensity, standard deviation (SD), mean of positive pixels, entropy, kurtosis, skewness</i>	-	Atskleidė skirtingai išreikštus genus pagal MRT požymius krūties vėžio potipiuose.
(35)	<i>Leithner ir kt.</i>	2020	91	MRT; <i>co-occurrence matrix (COM), run-length matrix (RLM), absolute gradient, autoregressive model (ARM), discrete Haar wavelet transform (WAV), ir lesion geometry</i>	Geriausi rezultatai (tikslumas) buvo pasiekti atskiriant luminalinio B subtipo krūtų vėžio atvejus: luminalinis A vs. luminalinis B, 91.5 %; luminalinis B vs. HER2-praturtintio, 100 %; luminalinis B vs. TN, 89.3 %; luminalinis B vs. visi kiti, 91.1 %.	-
(36)	<i>Davey ir kt.</i>	2021	10,090	MRT/KT/UG/MG	Luminalinis B ir HER2 praturtintas krūties vėžys turi skirtingus radiominius požymius, leidžiančius atskirti	-

					juos nuo kitų potipių.	
(37)	<i>Li ir kt.</i>	2016	91	MRT; 38 požymiai (dydis, sferiškumas, 14 kontrasto kaupimo požymių)	Kompiuteriu išgauti MR vaizdais pagrįsti naviko fenotipai gali numatyti invazinių krūties vėžio variantų molekulinę klasifikaciją.	-
(38)	<i>Prasanna ir kt.</i>	2016	65	MRT; CoLIAGe požymiai	Geba atskirti krūtų vėžio fenotipus, turinčius panašią morfologiją	-
(39)	<i>Grimm ir kt.</i>	2015	275	MRT 56 požymiai	Luminalinis A ir Luminalinis B molekuliniai krūties vėžio subtipai yra asocijuoti su požymiais, atrinktais iš kontrastuoto MRT	-
(40)	<i>Grimm ir kt.</i>	2017	278	MRT; <i>mass shape, mass margin, combined mass and NME internal enhancement</i>	radiogenomika koreliuoja su krūties vėžio molekuliniu subtipu ir BI-RADS skale	-
(41)	<i>Fan ir kt.</i>	2017	60	MRT; 88 požymiai	Nuspėjantysis radiominis modelis	-

					atskyrė luminalinį A, luminalinį B, HER2 praturtintą bei TN subtipus su atitinkamomis AUC reikšmėmis (0.867, 0.786, 0.888, 0.923).	
(42)	<i>Demirciog lu ir kt.</i>	2020	98	MRT; 13118 požymiai	Radiominiai požymiai leido pakankamai gerai diferencijuoti HER2 teigiami nuo trigubai neigiamų subtipų (AUC 0.97) bei luminalinius B nuo trigubai neigiamų (AUC 0.86)	-
(43)	<i>Liang ir kt.</i>	2018	318	MRT; <i>intensity, shape, texture, and wavelet features</i>	T2W vaizdu pagrįstas radiomikos klasifikatorius buvo reikšmingas prognozuojant Ki-67 būklę	-
(44)	<i>Ha ir kt.</i>	2017	73	18F-FDG PET/CT; 109 tekstūros požymiai	Lokaliai pažengusio krūtų vežio metaboliniai radiomikos	-



					modeliai yra susiję su Ki67 ekspresija	
--	--	--	--	--	--	--

## 5 IŠVADOS

Atliktus analitinę literatūros apžvalgą, galima teigti, kad radiogenomika – radiomikos ir genomikos požymių sąsajos yra aktyviai tyrinėjama mokslo sritis, siekiant tobulinti tiksliosios medicinos įrankį, diagnozuojant krūties vėžį. Apibendrinant literatūrą, išskirtos šios išvados:

1. Radiogenomikos duomenų gavimo eiga yra sudėtinga, imli laikui, tam reikia ir radiologinių tyrimų ir klinikinių, histologinių bei genetinių duomenų, programinės įrangos, radiologo, galinčio pamatyti naviko ribas ir duomenų analizės specialisto, mokančio atlikti didelio duomenų kiekio analizę arba dirbtinio intelekto įrankių. Pagrindinės radiogenomikos taikymo sritys yra krūties vėžio prognozės, gydymo atsako ir rezultato vertinimas, siekis sumažinti invazinių procedūrų skaičių.
2. Apžvelgus reikšmingus radiominius požymius, rasti svarbiausi radiominiai požymiai: entropija, intensyvumas, forma, kraštas, kurie padeda diagnozuoti krūties vėžį. MRT, MG, UG struktūriniai požymiai gali tiksliai diferencijuoti gerybinius krūties pakitimus nuo piktybinių, vėžiui būdingų požymių.
3. Apžvelgus radiominių, molekulinį ir genetinių požymių koreliacijas, daugiausia reikšmingų koreliacijų rasta su segmentuoto krūties vėžio MRT radiominiais požymiais, galinčiais reikšmingai diferencijuoti krūties vėžio subtipus, Ki 67 statusą, atskirti paveldimo krūties vėžio genų mutacijas: BRCA1 nuo BRCA2 bei mutacijų neturinčias grupes, o radiogenominiai požymiai – prognozuoti atsaką į gydymą.

Atrinkti radiologinių vaizdų požymiai kombinacijoje su histologine informacija gali kompensuoti net trūkstamą šeimos genetinę anamnezę pacientams esantiems paveldimo krūties vėžio rizikos grupėje ir taip juos nukreipti tolimesniems tyrimams. Radiomika yra sparčiai tobulėjančios modernios diagnostikos, paremtos dirbtiniu intelektu, neatsiejamas komponentas, tačiau išlieka poreikis atlikti didesnės apimties tyrimus, kad būtų galima pilnai integruoti radiomiką į rutininę krūties vėžio diagnostiką.

## 6 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 Feb 1;95(1130):20211033.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402–16.
4. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis | European Commission Initiative on Breast and Colorectal cancer [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>
5. Krūties vėžio prevencija - Valstybinė ligonių kasa prie Sveikatos apsaugos ministerijos [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/informacija-gyventojams/ligu-prevencijos-programos/kruties-vezio-prevencija/>
6. 229 Dėl Kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų, daugiafazių kontrasti... [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.79972/asr>
7. V-1458 Dėl Genetikos asmens sveikatos priežiūros paslaugų teikimo indikacijų ir šių paslaugų išlaidų apm... [Internet]. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/493f6ea0952611e4b92e9028929aad91/asr>
8. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012 Mar;48(4):441–6.
9. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med*. 2020 Apr;61(4):488–95.
10. Li R. Radiomics and Radiogenomics. In: El Naqa I, Murphy MJ, editors. *Machine and Deep Learning in Oncology, Medical Physics and Radiology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2024 Feb 5]. p. 385–98. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-83047-2\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-030-83047-2_16)
11. 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 JMRI*. 2018 Mar;47(3):604–20.
12. El Naqa I, Murphy MJ. What Are Machine and Deep Learning? In: El Naqa I, Murphy MJ, editors. *Machine and Deep Learning in Oncology, Medical Physics and Radiology*

[Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2024 Feb 5]. p. 3–15.  
Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-83047-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-83047-2_1)

13. Fan M, Wu G, Cheng H, Zhang J, Shao G, Li L. Radiomic analysis of DCE-MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Radiol*. 2017 Sep;94:140–7.
14. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Drukker K, Hoadley KA, Fan C, et al. MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology*. 2016 Nov;281(2):382–91.
15. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *Breast Edinb Scotl*. 2020 Feb;49:74–80.
16. Guo W, Li H, Zhu Y, Lan L, Yang S, Drukker K, et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data. *J Med Imaging*. 2015 Sep;2(4):041007.
17. Acciavatti RJ, Lee SH, Reig B, Moy L, Conant EF, Kontos D, et al. Beyond Breast Density: Risk Measures for Breast Cancer in Multiple Imaging Modalities. *Radiology*. 2023 Mar;306(3):e222575.
18. Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:43.
19. Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, Fara A, Soro D, Conti M. A New Challenge for Radiologists: Radiomics in Breast Cancer. *BioMed Res Int*. 2018 Oct 8;2018:e6120703.
20. Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Broeders M, Gennaro G, Clauser P, et al. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1;111(9):916–22.
21. Pötsch N, Dietzel M, Kapetas P, Clauser P, Pinker K, Ellmann S, et al. An A.I. classifier derived from 4D radiomics of dynamic contrast-enhanced breast MRI data: potential to avoid unnecessary breast biopsies. *Eur Radiol*. 2021 Aug;31(8):5866–76.
22. Zhou J, Zhang Y, Chang KT, Lee KE, Wang O, Li J, et al. Diagnosis of Benign and Malignant Breast Lesions on DCE-MRI by Using Radiomics and Deep Learning with Consideration of Peri-Tumor Tissue. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2020 Mar;51(3):798–809.
23. Bickelhaupt S, Paech D, Kickingeder P, Steudle F, Lederer W, Daniel H, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2017 Aug;46(2):604–16.

24. Gallivanone F, Bertoli G, Porro D. Radiogenomics, Breast Cancer Diagnosis and Characterization: Current Status and Future Directions. *Methods Protoc.* 2022 Oct 3;5(5):78.
25. Jansen RW, van Amstel P, Martens RM, Kooi IE, Wesseling P, de Langen AJ, et al. Non-invasive tumor genotyping using radiogenomic biomarkers, a systematic review and oncology-wide pathway analysis. *Oncotarget.* 2018 Apr 13;9(28):20134–55.
26. Zhu Y, Li H, Guo W, Drukker K, Lan L, Giger ML, et al. Deciphering Genomic Underpinnings of Quantitative MRI-based Radiomic Phenotypes of Invasive Breast Carcinoma. *Sci Rep.* 2015 Dec 7;5:17787.
27. Yeh AC, Li H, Zhu Y, Zhang J, Khramtsova G, Drukker K, et al. Radiogenomics of breast cancer using dynamic contrast enhanced MRI and gene expression profiling. *Cancer Imaging.* 2019 Jul 15;19:48.
28. Su GH, Xiao Y, You C, Zheng RC, Zhao S, Sun SY, et al. Radiogenomic-based multiomic analysis reveals imaging intratumor heterogeneity phenotypes and therapeutic targets. *Sci Adv.* 9(40):eadf0837.
29. Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Association of BRCA Mutation Types, Imaging Features, and Pathologic Findings in Patients With Breast Cancer With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Am J Roentgenol.* 2017 Oct;209(4):920–8.
30. You C, Xiao Q, Zhu X, Sun Y, Di G, Liu G, et al. The clinicopathological and MRI features of patients with BRCA1/2 mutations in familial breast cancer. *Gland Surg.* 2021 Jan;10(1):262–72.
31. Faermann R, Friedman E, Kaidar-Person O, Weidenfeld J, Brodsky M, Shalmon A, et al. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Diagnosed by MRI-Guided Biopsy among BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers. *Breast J.* 2022;2022:4317693.
32. Vasileiou G, Costa MJ, Long C, Wetzler IR, Hoyer J, Kraus C, et al. Breast MRI texture analysis for prediction of BRCA-associated genetic risk. *BMC Med Imaging.* 2020 Jul 29;20(1):86.
33. Li H, Giger ML, Lan L, Janardanan J, Sennett CA. Comparative analysis of image-based phenotypes of mammographic density and parenchymal patterns in distinguishing between BRCA1/2 cases, unilateral cancer cases, and controls. *J Med Imaging Bellingham Wash.* 2014 Oct;1(3):031009.
34. Park AY, Han MR, Seo BK, Ju HY, Son GS, Lee HY, et al. MRI-based breast cancer radiogenomics using RNA profiling: association with subtypes in a single-center prospective study. *Breast Cancer Res BCR.* 2023 Jun 30;25(1):79.
35. Leithner D, Bernard-Davila B, Martinez DF, Horvat JV, Jochelson MS, Marino MA, et al. Radiomic Signatures Derived from Diffusion-Weighted Imaging for the Assessment of Breast Cancer Receptor Status and Molecular Subtypes. *Mol Imaging Biol.* 2020 Apr 1;22(2):453–61.

36. Davey MG, Davey MS, Boland MR, Ryan ÉJ, Lowery AJ, Kerin MJ. Radiomic differentiation of breast cancer molecular subtypes using pre-operative breast imaging - A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2021 Nov;144:109996.
37. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Huang E, Drukker K, Hoadley KA, et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *NPJ Breast Cancer*. 2016;2:16012-.
38. Prasanna P, Tiwari P, Madabhushi A. Co-occurrence of Local Anisotropic Gradient Orientations (CoLIAGe): A new radiomics descriptor. *Sci Rep*. 2016 Nov 22;6:37241.
39. Grimm LJ, Zhang J, Mazurowski MA. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: Luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(4):902–7.
40. Grimm LJ, Zhang J, Baker JA, Soo MS, Johnson KS, Mazurowski MA. Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal B Subtype. *Breast J*. 2017 Sep;23(5):579–82.
41. Fan M, Li H, Wang S, Zheng B, Zhang J, Li L. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *PloS One*. 2017;12(2):e0171683.
42. Demircioglu A, Grueneisen J, Ingenwerth M, Hoffmann O, Pinker-Domenig K, Morris E, et al. A rapid volume of interest-based approach of radiomics analysis of breast MRI for tumor decoding and phenotyping of breast cancer. *PLoS ONE*. 2020 Jun 26;15(6):e0234871.
43. Liang C, Cheng Z, Huang Y, He L, Chen X, Ma Z, et al. An MRI-based Radiomics Classifier for Preoperative Prediction of Ki-67 Status in Breast Cancer. *Acad Radiol*. 2018 Sep;25(9):1111–7.
44. Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic Radiomics for Pretreatment 18F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. *Sci Rep*. 2017 May 8;7(1):1556.