

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_128
УДК 616-079.4



ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ И ЛУЧЕВОГО НЕКРОЗА С ПОМОЩЬЮ ПРИЗНАКОВ РАДИОМИКИ

С. Н. Соловьева¹, А. С. Шершевер², Е. А. Дайнеко², Е. Е. Сулова¹, Е. Ф. Аскарлова¹

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. Первого Президента
России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург

²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ. Актуальной нейрохирургической проблемой является идентификация рецидива глиомы головного мозга (ГМ) и лучевого некроза (ЛН), ввиду отсутствия патогномичных признаков для данных патологических процессов на раннем этапе после химиолучевой терапии (ХЛТ) (до 6 месяцев). Для решения данной проблемы применяются методики компьютерной обработки МР-снимков, дифференциация ЛН и ГМ, в которых основывается на различие признаков радиомики, однако эти методы не показывают высокой точности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка и практическая апробация методики дифференциальной диагностики лучевого некроза и рецидивирующей глиальной опухоли на МРТ изображениях на основе анализа и подбора новой комбинации признаков радиомики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: разработка пакета алгоритмических, структурных и математических моделей предлагаемого решения. Практическая реализация и апробация методики в рамках МР-диагностики 108 пациентов с ГМ Grade III, IV в ходе динамического наблюдения — через 1,3,6,9,12 месяцев после оперативного вмешательства и курса ХЛТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате исследования была отобрана комбинация признаков радиомики, лежащая в основе предлагаемой методики; выполнена практическая апробация методики, по результатам которой установлена высокая точность дифференциации рецидива и лучевого некроза на МРТ-изображениях (98,1 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты апробации представленной методики позволяют утверждать о её высокой эффективности в диагностике, что позволяет на раннем этапе дифференцировать рецидив ГМ и ЛН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрохирургия, нейроонкология, дифференциация, признаки радиомики, классификация, МРТ, рецидив глиальной опухоли, лучевой некроз.

Для цитирования: С. Н. Соловьева, А. С. Шершевер, Е. А. Дайнеко, Е. Е. Сулова, Е. Ф. Аскарлова. Дифференциация рецидивирующей глиальной опухоли и лучевого некроза с помощью признаков радиомики. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):128–133. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_128

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF A RECURRENT GLIAL TUMOR FROM RADIATION NECROSIS BY SIGNS OF RADIOMICS

S. N. Soloveva¹, A. S. Shershever², E. A. Daineko², E. E. Surova¹, E. F. Askarova¹

¹Ural Federal University, Ekaterinburg;

²State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary»,
Yekaterinburg

SUMMARY. An urgent neurosurgical problem is the identification of recurrent brain glioma and radiation necrosis, due to the absence of pathognomonic signs for these pathological processes at an early stage after CRT (up to 6 months). To solve this problem, methods of computer processing of MR images are used, the differentiation of RN and GBT in which is based on the difference in the signs of radiomics, but these methods do not show high accuracy.

PURPOSE OF THE STUDY: development and practical testing of a technique for differential diagnosis of radiation necrosis and recurrent glial tumor on MRI images based on the analysis and selection of a new combination of radiomics signs.

MATERIALS AND METHODS: development of a package of algorithmic, structural and mathematical models of the proposed solution. Practical implementation and testing of the technique in the framework of MR diagnostics of 108 patients with Grade III, IV glial tumors during dynamic follow-up — 1,3,6,9,12 months after surgery and a course of CRT.

RESULTS. As a result of the study, a combination of signs of radiomics underlying the proposed technique was selected; a practical approbation of the technique was performed, according to the results of which a high accuracy of differentiation of relapse and radiation necrosis on MRI images was established (98.1 %).

CONCLUSION. The results of the approbation of the presented technique allow us to assert that it is highly effective in diagnosis, which makes it possible to differentiate the recurrence of GBT and RN at an early stage.

KEY WORDS: neurosurgery, neurooncology, signs radiomics, differentiation, textural analysis, classification, MRI, recurrent glial tumor, radial necrosis.

For citation: S. N. Soloveva, A. S. Shershever, E. A. Daineko, E. E. Surova, E. F. Askarova. Differential diagnostic of a recurrent glial tumor from radiation necrosis by signs of radiomics. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):128–133. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_128

Введение. Глиальные опухоли Grade III–IV — это первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), характеризующиеся диффузным характером роста с инвазией окружающих нормальных тканей мозга. Для глиом высокой степени злокачественности характерен короткий безрецидивный период и очень низкая 5-летняя выживаемость, не превышающая 5 %. [1] После оперативного вмешательства и ХЛТ, верификация на ранних этапах рецидива ГГМ является предиктором увеличения сроков медианы выживаемости.

По данным статистики [2] рецидив ГГМ в 70 % случаев диагностируется лишь на поздних этапах (спустя более, чем 6 месяцев после комплексного лечения), что значительно снижает эффективность дальнейшей химиотерапии (ХТ), направленной на снижение прогрессии рецидива. Причиной несвоевременной диагностики является отсутствие специфических критериев для рецидива ГГМ и ЛН на ранних этапах после ХЛТ, что делает вопрос поиска диагностического инструментария актуальным для изучения [3].

В рамках данной статьи были рассмотрены и проанализированы основные методы диагностики [4–8] рецидива ГГМ и ЛН и по следующим параметрам:

1. Чувствительность и специфичность метода.

2. Выявляемые параметры при проведении дифференциальной диагностики (ДД) рецидива и ЛН.

3. Недостатки метода.

Результаты проведенного анализа методов ДД рецидива ГГМ и ЛН представлены на рисунке № 1.

Сравнительный анализ методов ДД рецидива ГГМ и ЛН позволяет сделать вывод, что использование одного метода или их комбинации не способствует решению вопроса о наличии рецидива или лучевого некроза. Становится очевидной необходимость использования средств автоматической дифференциации некроза и рецидива. Несмотря на то, что существующие в настоящее время методики, например [9, 10], основаны на исследовании и подборе признаков радиомики и их комбинаций, характеризующих рецидив и некроз, они не учитывают внутреннюю структуру образований, часто представляющих собой совокупность опухолевой ткани и некроза. Таким образом, для увеличения точности идентификации важной составляющей является подбор новой комбинации признаков радиомики.

Цель. Разработка и практическая апробация методики дифференциальной диагностики лучевого некроза и рецидивирующей глиальной опухоли на МРТ изображениях на основе анализа и подбора новой комбинации признаков радиомики.

Метод диагностики	Чувствительность	Специфичность	Текстурные признаки, идентифицируемые данными методами						
			Нарушение ГЭБ	Демиелинизация	Повреждение нейроглии, внеклеточный протеолиз	Ангиогенез	Деление опухолевых клеток	Идентификация показателя CBV	Фибриноидный некроз артериол
МРТ ГМ с КУ	94%	64%	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Перфузионная МРТ	81,50%	77,80%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да: более 2.6 - рецидив, менее 0.6 - ЛН	Нет
ПЭТ/КТ с 18-Ф ФДГ	60%	40%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
ПЭТ/КТ с 11С-метилметном	71%	98%	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет

Рисунок 1. Сравнительный анализ методов дифференциальной диагностики рецидива ГОГМ и ЛН.

Figure 1. Comparative analysis of the methods of DD recurrence of GBT and RN.

Материалы и методы: с целью выбора специфических текстурных характеристик из МРТ-изображений был проанализирован ряд признаков радиомики [11–14], и выбраны наиболее точные, позволяющие индивидуализировать рецидив и некроз. Отобранные признаки были проверены на наборе данных пациентов с рецидивом глиомы и послеоперационным некрозом, в результате чего были построены диаграммы (рис. 2).

На рисунке 3 представлена последовательность предлагаемого методики дифференциации рецидива и ЛН по МРТ-изображениям врачом-рентгенологом.

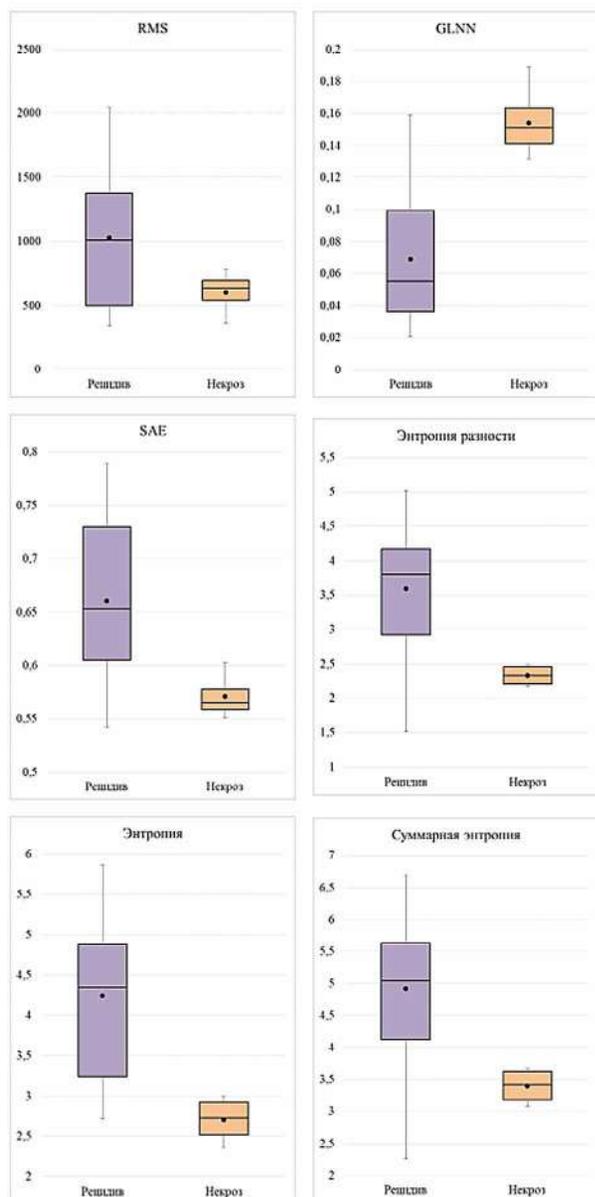


Рисунок 2. Диаграммы размаха значений признаков радиомики для областей рецидива и некроза.

Figure 2. Scale diagrams of radiomics values for the areas of recurrence and necrosis.

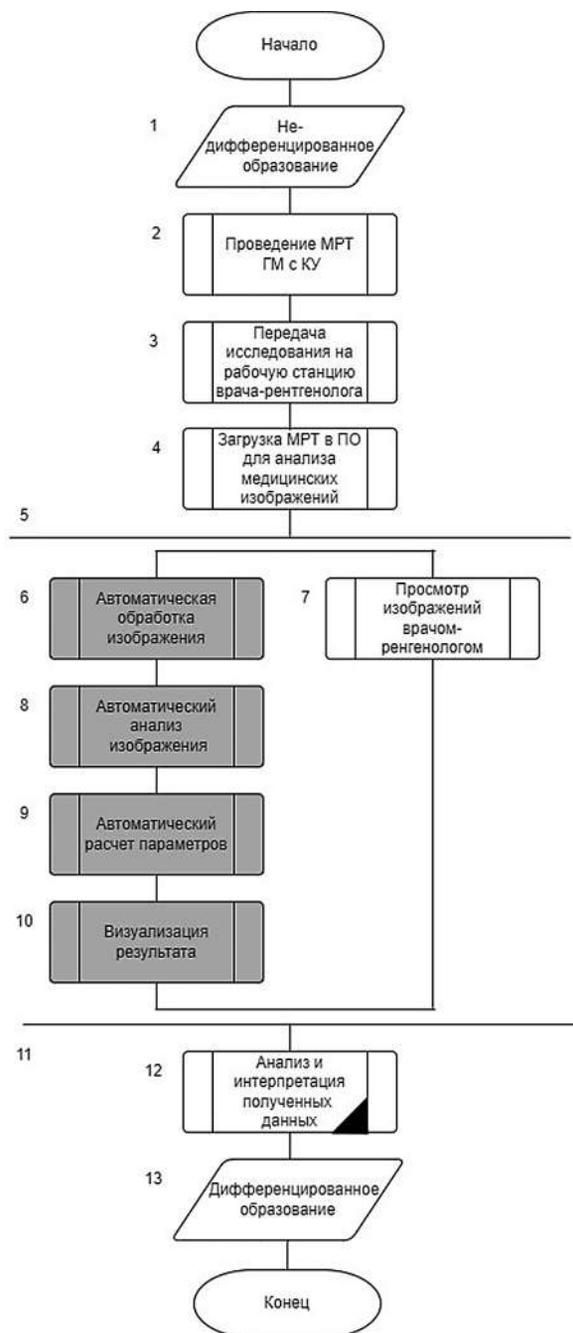


Рисунок 3. Предлагаемая методика дифференциации некроза и рецидива глиомы.

Figure 3. The proposed method of differentiation of necrosis and recurrence of glioma.

На этапе «Проведение МРТ с КУ» проводится МРТ-исследование с получением стандартного набора импульсных последовательностей: SE- и TSE последовательности (T1- и T2-ВИ), FLAIR, SWI/SWAN, DWI, карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Далее исследование передается на рабочую станцию врача-рентгенолога для дальнейшего описания.

На рисунке 3 серым цветом выделены новые блоки алгоритма дифференциации некроза и рецидива глиомы. Блок 6 включает регистрацию изображения, применение фильтров, корректировку интенсивности и автоматическое выделение области интереса для подготовки изображения к анализу.

Блок 8 включает три этапа:

1) Текстуальный анализ. На исходном изображении определяются элементы внутренней структуры, из каждого извлекаются признаки текстуры. Результат — элементы внутренней структуры и вектор текстурных признаков.

2) Классификация. Каждый элемент внутренней структуры классифицируется на базе заранее обученной модели. Далее происходит дифференциация некроза и рецидива на основе классифицированных элементов внутренней структуры.

3) Сегментация областей рецидива и некроза. Определяются опорные точки регионов, от них производится фрактальное выращивание регионов. В результате получаются точные границы рецидива и некроза.

Блок 9 необходим для вычисления объемных соотношений некроза и рецидива. Блок 10 представляет собой вывод результатов на экран.

После визуализации врачу-рентгенологу становится доступна для анализа цветовая карта разметки зон рецидива и ЛН (с представлением процентного соотношения данных зон), отражающая комбинаторику текстурных признаков. На основе этих данных и собственного анализа (блок 7) врач делает выводы о характере образования (блок 12).

Таким образом, становится возможной ранняя дифференциальная диагностика зон рецидива и ЛН врачом-рентгенологом, ввиду наличия необходимого количества текстурных признаков для дифференциации двух различных патологических процессов

Результаты.

Была проведена практическая апробация предлагаемой методики на основе выборки: 108 пациентов с ГМ Grade III–IV, которым проводилось исследование МРТ ГМ спустя месяц после ХЛТ и дальнейшее динамическое наблюдение по данным МРТ исследований в течение года ежеквартально.

На рисунках 4–8 представлены результаты компьютерной обработки МРТ пациента В. 55 лет. Диагноз — опухоль правой затылочной доли, Grade III. Состояние после субтотального удаления опухоли с УЗ-навигацией. Гистология: диффузная астроцитомы Grade III. Заключение врача-рентгенолога до обработки: состояние после субтотального удаления опухоли правой затылочной доли: формирование постоперационной кисты, сообщающейся с затылочным рогом правого бокового желудочка. Убедительных МР-данных за наличие рецидива не получено. Результаты компьютерной обработки: зона накопления КВ представлена на 92 % рецидивом ГМ, на 8 % — ЛН (рис. 3). При дальнейшем обследовании процентное соотношение «рецидив/ЛН» увеличилось до 97 % (рецидив) и 3 % (ЛН), что свидетельствует об опухолевом росте, доминирующем над некрозом.

Полученные после проведения обработки медицинских изображений данные о формирующемся рецидиве ГМ привели к своевременному назначению ХТ, вследствие чего замедлился процесс роста зон рецидива у данной пациентки.

По результатам апробации метода также установлено: точность детекции с зон рецидива ГМ и ЛН описываемой в данной статье методикой составляет 98,1 %. Лишь у двоих пациентов из 108 после обработки МРТ были получены данные о рецидиве, а по результатам годового наблюдения было установлено, что участки накопления КВ являлись зонами ЛН.

Заключение

В исследовании была разработана методика дифференциации рецидива и некроза, на основе новой комбинации признаков радиомикри. Результаты апробации представленной методики позволяют утверждать о её высокой эффективности в диагностике, способствуя, улучшению показателей выживаемости пациентов с глиомами Grade III–IV в результате своевременной корректировки лечебной тактики.

Таблица 1. Результаты апробации методики. Период — 12 месяцев.

Table 1. Results of testing the method. Period — 12 months.

№	I группа		II группа	
	Рецидив	Некроз	Рецидив	Некроз
Результаты первичного обследования с использованием СППР	61 (80,3 %)	15 (19,7 %)	22 (68 %)	10 (32 %)
Результаты 1 МРТ-мониторинга (через 3 месяца после ДЛТ)	34 (44,7 %)	42 (55,3 %)	17 (53 %)	15 (47 %)
Результаты 2 МРТ-мониторинга (через 6 месяцев после ДЛТ)	48 (63 %)	28 (37 %)	20 (62,5 %)	12 (37,5 %)
Результаты 3 МРТ-мониторинга (через 9 месяцев после ДЛТ)	53 (69,7 %)	23 (30,3 %)	22 (68 %)	10 (32 %)
Результаты 4 МРТ-мониторинга (через 12 месяцев после ДЛТ)	59 (77,6 %)	18 (22,4 %)	22 (68 %)	10 (32 %)

Примечание: I группа (76 пациентов — 70,4 %): врачи установили МР-признаки ЛН; результаты компьютерной обработки — у 61 пациента ГМ (80,3 %); II группа (32 пациента — 29,6 %): врачи установили МР-признаки ГМ; результаты компьютерной обработки — у 10 пациентов ЛН (31,3 %).

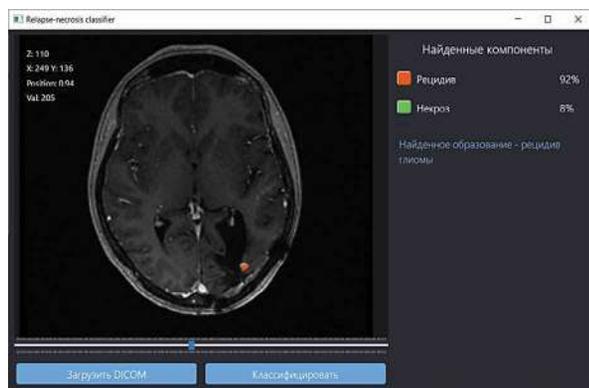


Рисунок 4. МРТ ГМ с КУ через месяц. Заключение до обработки: убедительных МР-данных за наличие рецидива не получено. Результаты обработки: зона накопления КВ на 92 % представлена рецидивом ГОГМ, на 8 % — ЛН.
Figure 4. MRI of the brain with CE in a month. Conclusion before processing: convincing MR data for the presence of relapse has not been received. Treatment results: the accumulation zone of CA is 92 % represented by a relapse of GBT, 8 % — RN.

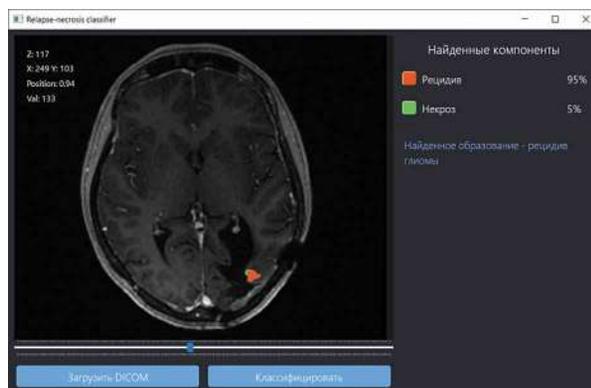


Рисунок 7. Через 9 месяцев. Заключение до обработки: участки ЛН без динамики. Результаты обработки: 95 % — рецидив, на 5 % — ЛН.
Figure 7. After 9 months. Conclusion before treatment: RN sections without dynamics. Treatment results: 95 % — relapse, 5 % — RN.



Рисунок 5. Через 3 месяца. Заключение до обработки: уменьшение размеров постоперационной кисты. Убедительных МР-данных за рецидив не получено. Результаты обработки: 93 % — рецидив, 7 % — ЛН.
Figure 5. After 3 months. Conclusion before treatment: reduction of the size of the postoperative cyst. Convincing MR data for relapse has not been obtained. Treatment results: 93 % — relapse, 7 % — RN.

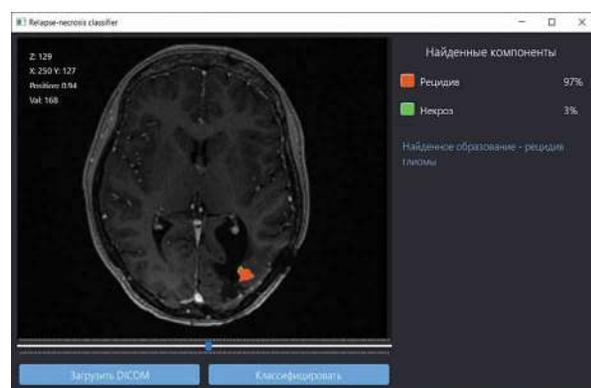


Рисунок 8. Через 12 месяцев. Заключение до обработки: участки ЛН без динамики. Результаты обработки: 97 % — рецидив, на 3 % — ЛН.
Figure 8. After 12 months. Conclusion before treatment: RN sections without dynamics. Treatment results: 97 % — relapse, 3 % — RN.

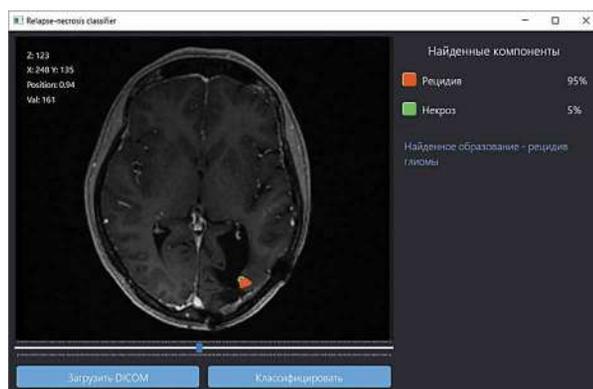


Рисунок 6. Через 6 месяцев. Заключение до обработки: участки накопления КВ более вероятно соответствуют ЛН. Результаты обработки: 95 % — рецидив, 5 % — ЛН.
Figure 6. After 6 months. Conclusion before treatment: the areas of accumulation of CA are more likely to correspond to RN. Treatment results: 95 % — relapse, 5 % — RN.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Соловьева Светлана Николаевна/
 Soloveva Svetlana Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0001-7294-5757>

Шершевер Александр Сергеевич/
 Shershever Aleksandr Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>

Дайнеко Елизавета Александровна/
 Daineko Elizaveta Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-5253-5870>

Суро́ва Елизавета Евге́ньевна/
Surova Elizaveta Evgen'evna
<https://orcid.org/0000-0003-4124-758X>

Аска́рова Елизавета Фи́лусовна/
Askarova Elizaveta Filusovna
<https://orcid.org/0000-0002-2870-8620>

Литература/References

1. Рында А.Ю., Ростовцев Д. М., Олюшин Б. Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга — обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2018;10(1):97–110. EDN VGOGCW [Rynda A.YU., Rostovcev D. M., Olyushin B. E. Fluorescentno-kontroliruemaya rezekciya astrocitarnykh opuholej golovnogo mozga — obzor literatury. Rossijskij neirohirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2018;10(1):97–110. EDN VGOGCW (In Russ.).]
2. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2): iii1-iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
3. Грибанов Т.Г., Фокин В. А., Мартынов Б. В., Труфанов Г. Е., Малаховский В.Н., Серебрякова С.В. Сопоставление различных методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике рецидива злокачественных опухолей головного мозга и лучевого некроза. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016;3:56–53. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.305> EDN: XQRQBB. [Gribanova T. G., Fokin V. A., Martynov B. V., Trufanov G. E., Malakhovsky V. N., Serebryakova S. V. Sopostavlenie razlichnykh metodov neirovizualizatsii v differentsial'noi diagnostike retsidiva zlokachestvennykh opukholei golovnogo mozga i lucheвого nekroza. Vestnik of St Petersburg University. 2016;3:56–53. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.305> EDN: XQRQBB (In Russ.).]
4. Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, Li X, Kraemer DF, Fu R, Hamilton BE, Rooney WD, Neuwelt EA. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology.* 2013;266(3):842–852. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111472>
5. Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL, Lee JI, Park K, Kim JH, Nam DH. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):382–387. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2286>
6. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(3):407–413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541290/>
7. Hotta M, Minamimoto R, Miwa K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *the National Center for Global Health and Medicine.* 2019;9(1):15666. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52279-2>
8. Acquitter C, Piram L, Sabatini U, Gilhodes J, Moyal Cohen-Jonathan E, Ken S, Lemasson B. Radiomics-Based Detection of Radionecrosis Using Harmonized Multiparametric MRI. *Cancers.* 2022;14(2):286. <https://doi.org/10.3390/cancers14020286>
9. Gao Y, Xiao X, Han B, Li G, Ning X, Wang D, Cai W, Kikinis R, Berkovsky S, Di Ieva A, Zhang L, Ji N, Liu S. Deep Learning Methodology for Differentiating Glioma Recurrence From Radiation Necrosis Using Multimodal Magnetic Resonance Imaging: Algorithm Development and Validation. *JMIR Med Inform.* 2020;8(11): e19805. <https://doi.org/10.2196/19805>
10. Соловьева С.Н., Уросова В.С. Разработка модели автоматического определения границ глиомы головного мозга, на основе комплексного метода обработки МРТ- и КТ-изображения. Современные наукоемкие технологии. 2018;5:83–88. eLIBRARY ID: 35050127 EDN: XPPQKL [Soloveva S. N., Urosova V. S. Razrabotka modeli avtomaticheskogo opredeleniya granits gliomy golovnogo mozga, na osnove kompleksnogo metoda obrabotki MRT-I CT-izobrazheniya. Sovremennyye naukoymkiye tehnologii. 2018;5:83–88. eLIBRARY ID: 35050127 EDN: XPPQKL (In Russ.).]
11. Jang K, Russo C, Di Ieva A. Radiomics in gliomas: clinical implications of computational modeling and fractal-based analysis. *Neuroradiology.* 2020;62(7):771–790. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02403-1>
12. Pallavi T, Prateek P, Lisa R, Leo W, Chaitra B, Andrew S, Mark C, Anant M. Texture Descriptors to distinguish Radiation Necrosis from Recurrent Brain Tumors on multi-parametric MRI. *Proceedings of SPIE — the International Society for Optical Engineering.* 2014;9035, 90352B. <https://doi.org/10.1117/12.2043969>
13. Dohm AE, Nickles TM, Miller CE, Bowers HJ, Miga MI, Attia A, Chan MD, Weis JA. Clinical assessment of a biophysical model for distinguishing tumor progression from radiation necrosis. *Med Phys.* 2021 Jul;48(7):3852–3859. <https://doi.org/10.1002/mp.14999>
14. Shur J, Blackledge M, D'Arcy J, Collins DJ, Bali M, O'Leach M, Koh DM. MRI texture feature repeatability and image acquisition factor robustness, a phantom study and in silico study. *Eur Radiol Exp.* 2021;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00199-6>