

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАДИОМИКИ И РАДИОГЕНОМИКИ ГЛИОБЛАСТОМ: ЧТО ЛЕЖИТ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ИЗОБРАЖЕНИЯ?

Маслов Н. Е., Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Маслов Никита Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: atickinwallsome@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.12.2021 и принята к печати
06.05.2022.

Резюме

Радиогеномика — это относительно новое и перспективное направление, связывающее многообразие возможностей визуализации с различными геномными событиями. Достижения в области геномики, предоставленные проектами «Атлас Ракового Генома» и «Геном человека», позволили интегрировать данную информацию с визуализационными фенотипами злокачественных новообразований головного мозга для более детального понимания их биологии. Радиомика в свою очередь лежит на стыке радиологии, компьютерных наук и математической статистики. В отличие от радиогеномики, она не сосредоточена на конкретной взаимосвязи радиофенотипа и генотипа опухоли, а представляет собой скорее методологию анализа. С ее помощью из медицинских изображений извлекаются недоступные невооруженному глазу количественные признаки, устанавливая связи между генотипом пациента и фенотипом визуализации. Это способствует стратификации пациентов в клинических испытаниях, мониторингу ответа на терапию и, как следствие, улучшению ее результатов. В статье рассматриваются некоторые актуальные аспекты радиомики и радиогеномики глиобластом и их применение в нейроонкологии.

Ранее несколькими группами исследователей была показана взаимосвязь визуализационных особенностей глиобластом и прогноза течения заболевания.

Одной из современных проблем радиомики является поиск визуализационных признаков, которые смогут выполнять функцию ключевых прогностических маркеров для стратификации риска пациентов с глиобластомами с помощью инструментов машинного обучения.

Таким образом, перспективы развития методов радиомики и радиогеномики включают в себя прогнозирование выживаемости пациентов, дифференциальную диагностику глиобластом, определение степеней злокачественности, идентификацию мутаций и амплификаций, выявление опухолевой прогрессии, псевдопрогрессии и др.

Ключевые слова: глиобластома, машинное обучение, МРТ, нейровизуализация, радиогеномика, радиомика.

Для цитирования: Маслов Н.Е., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю. Некоторые аспекты радиомики и радиогеномики глиобластом: что лежит за пределами изображения? Трансляционная медицина. 2022;9(2):70-80. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-70-80

CERTAIN ASPECTS OF RADIOMICS AND RADIOGENOMICS IN GLIOBLASTOMA: WHAT THE IMAGES HIDE?

Nikita E. Maslov, Gennadiy E. Trufanov, Aleksandr Yu. Efimtsev

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikita E. Maslov,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: atickinwallsome@gmail.com

Received 15 December 2021; accepted
06 May 2022.

Abstract

Radiogenomics is a novel and promising field connecting a variety of imaging possibilities with various genomic events. Advances in genomics provided by the Cancer Genome Atlas and Human Genome projects made it possible to integrate this information with imaging phenotypes of malignant brain tumors for a more detailed understanding of their biology. Radiomics, in turn, lies at the intersection of radiology, computer science and mathematical statistics. Unlike radiogenomics, it does not focus on the specific relationship between the radio-phenotype and tumor genotype, but rather identifies the analysis methodology. With its help, quantitative features are extracted from medical images, establishing patient's genotype-phenotype correlation. This contributes to the risk stratification and patient management. The article discusses some topical aspects of radiomics and radiogenomics of glioblastomas and their application in neurooncology.

Previously, several groups of researchers showed the relationship between visualization features of glioblastomas and the prognosis of the course of the disease.

One of the modern problems of radiomics is the search for imaging features that can serve as key prognostic markers for risk stratification of patients with glioblastomas using machine learning tools.

Thus, the prospects for the development of radiomics and radiogenomics methods include predicting patient survival, differential diagnosis of glioblastomas, determining the degree of malignancy, identifying mutations and amplifications, detecting tumor progression, pseudoprogression, etc.

Key words: glioblastoma, machine learning, MRI, neuroimaging, radiogenomics, radiomics.

For citation: Maslov NE, Trufanov GE, Efimtsev AYU. Certain aspects of radiomics and radiogenomics in glioblastoma: what the images hide? *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2021;9(2):70-80. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-70-80

Список сокращений: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МРС — магнитно-резонансная спектроскопия, МРТ — магнитно-резонансная томография, 2HG (2-Hydroxyglutarate) — 2-гидроксиглутарат, EGFR (Epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста, FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) — импульсная последовательность инверсия–восстановление с ослаблением сигнала от жидкости, IDH (Isocitrate dehydrogenase) — изоцитратдегидрогеназа, KPS (Karnofsky performance status) — шкала

Карновского, MGMT (O-6-Methylguanine-DNA-methyltransferase) — O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, NF (neurofibromin) — нейрофибромин, TP53 (Tumourproteine 53 gene) — ген, кодирующий опухолевый белок p53, VAK (Volume-Age, KPS) — объем опухоли — возраст пациента, шкала Карновского.

Введение

Радиогеномика определяется как связь визуализационных характеристик опухолей (фенотипов или

радиофенотипов) с их генотипом [1]. Она двунаправленна: как «от фенотипа к генотипу», так и наоборот — «от генотипа к фенотипу». Такие взаимосвязи могут быть установлены с использованием всех видов медицинской визуализации: рентгенографии, маммографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. При опухолях головного мозга МРТ является методом выбора для характеристики патологического образования, обеспечивая наивысшую степень дифференцировки тканей с помощью различных импульсных последовательностей [3]. В дополнение к обычной морфологической визуализации, активно используются последовательности, позволяющие получать информацию о неоваскуляризации (МР-перфузия), изменении метаболизма, наблюдаемом в раковых клетках (магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и т. д. Появилось большое количество работ, демонстрирующих взаимосвязь между конкретными признаками визуализации и особенностями геномики [4, 5].

В настоящее время известно, что при применении многих методов визуализации становится возможным выявление изменений генома опухолей и их микроокружения, а также обеспечение всеобъемлющего неинвазивного «портрета» образований *in vivo*, включая информацию об их метаболических особенностях [6]. Таким образом, устанавливается связь между визуализационными

характеристиками опухолей и конкретными генетическими и эпигенетическими изменениями. Помимо различных методов получения изображений, в настоящий момент используются современные возможности постпроцессинга, предоставляющие дополнительные данные. Радиомика является одним из таких примеров — это метод высокопроизводительного извлечения большого количества многомерных изображений из стандартных данных медицинской визуализации [7]. Эти функции позволяют фиксировать изменения, происходящие на воксельном и пиксельном уровнях, обеспечивая тем самым более глубокое представление об опухоли. Текущие исследования отражают связь геномики с возможностями визуализации, начиная с изучения простых характеристик опухоли, таких как размер, форма и прочие описательные показатели, и заканчивая более сложными — радиомическими, такими как текстура, интенсивность и т. д. В данном обзоре освещаются важные достижения в области радиомики и радиогеномики.

МР-семиотика глиобластом:

что лежит за пределами изображения?

При МРТ глиобластома имеет типичный «грубый» внешний вид: неоднородная опухоль с контрастным усилением по периферии, некротизированным ядром и окружающей областью гиперинтенсивности на T2-FLAIR (Fluid-attenuated

Таблица 1. Трехступенчатая система оценки VAK (Volume-Age, KPS)

Трехступенчатая система оценки VAK (Volume-Age, KPS)
Объем $\geq 30,000$ мм ³ или диаметр ≥ 40 мм
Возраст ≥ 60 лет
KPS < 100
VAK-A (благоприятный прогноз)
VAK-B (неблагоприятный прогноз)

Table 1. Three-stage VAK assessment system (Volume-Age, KPS)

Three-stage VAK assessment system (Volume-Age, KPS)
Volume $\geq 30,000$ mm ³ or diameter ≥ 40 mm
Age ≥ 60 years
KPS < 100
VAK-A (favorable prognosis)
VAK-B (unfavorable prognosis)

inversion recovery — импульсная последовательность инверсия–восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) [8]. Каждый из этих 3 компонентов визуализации (они же фенотипы) отражает определенные особенности биологии опухоли, такие как ее активность, нарушение гематоэнцефалического барьера, а также неоваскуляризация (участки контрастного усиления), отек/инвазия (перитуморальная гиперинтенсивность на T2/T2-FLAIR) или гибель клеток (некроз). Компонент новообразования, накапливающий контрастный препарат, гистологически соответствует солидно-му пролиферативному участку опухоли с неоваскуляризацией, в то время как гипоинтенсивное и не накапливающее контрастный препарат ядро отражает области коагуляционного некроза и гибели клеток [5]; окружающая область гиперинтенсивности на T2-FLAIR соответствует сочетанию отека и инфильтрации опухоли.

Качественные различия между каждым из фенотипов визуализации глиобластом могут быть оценены волюметрически. В 2011 году Р. О. Zinn и соавторы опубликовали исследование, в котором когорту пациентов из базы данных «Атлас Ракового Генома» была рандомизирована на группы первого и повторного исследований (постановки и подтверждения диагноза — discovery and validation sets), и, на основании объемных характеристик зон перитуморальной гиперинтенсивности на T2-FLAIR, пациенты из каждой группы были разделены на 2 фенотипа: с большими и малыми объемами зон гиперинтенсивности. Полученные при МРТ характеристики затем были соотнесены с крупномасштабными данными об экспрессии генов и микро-РНК. Наибольшая экспрессия у пациентов с высокой степенью перитуморальной гиперинтенсивности на T2-FLAIR была характерна для POSTN — гена, который, как известно, участвует в клеточной инвазии и миграции. Также было показано, что высокие уровни экспрессии POSTN достоверно связаны с более короткой общей выживаемостью ($p = 0,0008$) и временем до прогрессирования (Time to progression — TTP) ($p = 0,0009$) [9].

В более позднем исследовании ученые также показали взаимосвязь визуализационных особенностей глиобластом и прогноза течения заболевания. В когорте из 78 пациентов базы данных «Атлас Ракового Генома» характеристики опухолей были соотнесены с возрастом пациентов и шкалой Карновского (Karnofsky performance status — KPS) с целью создания простой в использовании трехступенчатой системы оценки VAK (Volume–Age (объем опухоли — возраст пациента), KPS), с по-

мощью которой возможно прогнозировать исходы заболевания (табл. 1).

Затем исследователи продемонстрировали, что с помощью такой оценки можно достоверно ($p = 0,007$) разделить пациентов на 2 группы: с высокой выживаемостью и специфической генетической сигнатурой — VAK-A (благоприятный прогноз, активированный TP53), и VAK-B — неблагоприятный прогноз, TP53 инактивирован. Дополнительно было показано, что такие характеристики опухоли, как участки некроза и накопления контрастного препарата, являлись более значимыми предикторами выживаемости, нежели объем перитуморальных зон гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR [4]. Аналогичная тенденция была продемонстрирована К. М. Naeini и коллегами (2013) [10]. Авторы сопоставили визуализационные характеристики с молекулярными подтипами глиом высокой степени злокачественности, предложенными Н. S. Phillips и др. (2006) [11]. В результате мезенхимальный подтип характеризовался статистически более высокими объемами некроза ($p = 0,0071$) и зон накопления контрастного препарата ($p = 0,0014$), по сравнению с пронеуральным и пролиферативным подтипами. Однако не было статистически значимой корреляции между молекулярным подтипом и объемом перитуморальной гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR ($p = 0,4869$). Точность идентификации мезенхимального подтипа на основании оценки объема участков контрастного усиления составила 78 %, некроза — 73 %; комбинирование этих двух показателей не привело к улучшению прогностической способности. Также в данном исследовании были предложены количественные значения объемов зон контрастного усиления ($> 33 \text{ см}^3$) и некроза ($> 1,5 \text{ см}^3$) для идентификации мезенхимального подтипа опухоли. Чувствительность/специфичность — 83/68 % и 46/91 % соответственно, в комбинации — 80/64 %.

Конкретные геномные и эпигенетические события свидетельствуют о предрасположенности к определенной локализации опухолей в головном мозге [10]. Например, в большом когортном исследовании ($n = 507$) больных с глиобластомами, не прошедших лечение, В. М. Ellingson и соавторы (2013) обнаружили, что у пациентов с метилированным промотором O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (O-6-Methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) — ген, кодирующий фермент репарации ДНК) преобладающая локализация опухоли — правая височная доля; лучшая выживаемость регистрировалась у тех пациентов с метилированным промотором MGMT, которые получали алкилирующие агенты, такие

как темозоломид. Глиобластомы с метилированным промотором MGMT, амплификацией EGFR и мутациями EGFRvIII, как правило, возникали в левой височной доле (рис. 1). Объемы участков контрастного усиления и гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR были меньше при глиобlastомах, характеризовавшихся наличием метилированного промотора MGMT, по сравнению с неметилированными опухолями. Большинство IDH1-мутантных и PTEN-интактных опухолей локализовалось в лобной доле; при исследовании глиобlastом с IDH1 дикого типа были выявлены большие объемы зон контрастного усиления, но без существенной разницы в объемах перитуморальной гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR [12, 13].

М. Aghi и коллеги (2005) исследовали связь различных характеристик МР-визуализации опухолей, таких как отношение объема гиперинтенсивной зоны на T2 к объему участка, накапливающего контрастный препарат, на T1 (T2/T1), процент некротического компонента в структуре образования и коэффициент резкости границ (border sharpness coefficient — BSC) опухолей на изображениях, взвешенных по T1 и T2, при прогнозировании амплификации EGFR у пациентов с глиобlastомами. Было обнаружено, что опухоли с $T2/T1 > 7,2$ и $T2 \text{ BSC} < 30,8$ характеризуются наличием амплификации EGFR [14].

W. B. Pore и соавторы (2008) продемонстрировали, что у пациентов с глиобlastомами, полностью и частично накапливающими контрастный

препарат, наблюдалась дифференциальная экспрессия генов. Исследователи обнаружили дифференциальную сверхэкспрессию 8 генов (BCAN, ASSCL1, OLIG2, белок плотного соединения-2, астроактин-2, Patched homolog, ушерин 1C, ID4) у больных с опухолями, частично накапливающими контрастный препарат. У пациентов с глиобlastомами, полностью накапливающими контрастный препарат, была выявлена сверхэкспрессия 71 гена, часть из которых участвует в индукции гипоксии-ангиогенеза-отека, включая такой сигнальный путь, как VEGF [15].

М. Diehn и коллеги (2008) обнаружили, что гены, имеющие отношение к ангиогенезу и гипоксии, были ассоциированы с опухолями, накапливающими контрастный препарат, а гены, участвующие в пролиферации и прогрессии клеточного цикла, — с масс-эффектом. Сверхэкспрессия EGFR наблюдалась при высоком соотношении объемов накапливающего контрастный препарат участка опухоли и некроза [16].

R. R. Colen с соавторами (2014) продемонстрировал, что наличие признаков инвазии, определяемых набором Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI — система, предназначенная для последовательного описания gliом с использованием определенных функций визуализации и вокабуляра), ассоциировалось с плохой выживаемостью. В исследование было включено 104 пациента с глиобlastомами, не получавших лечения. Они были разделены на 2 группы по признаку нали-

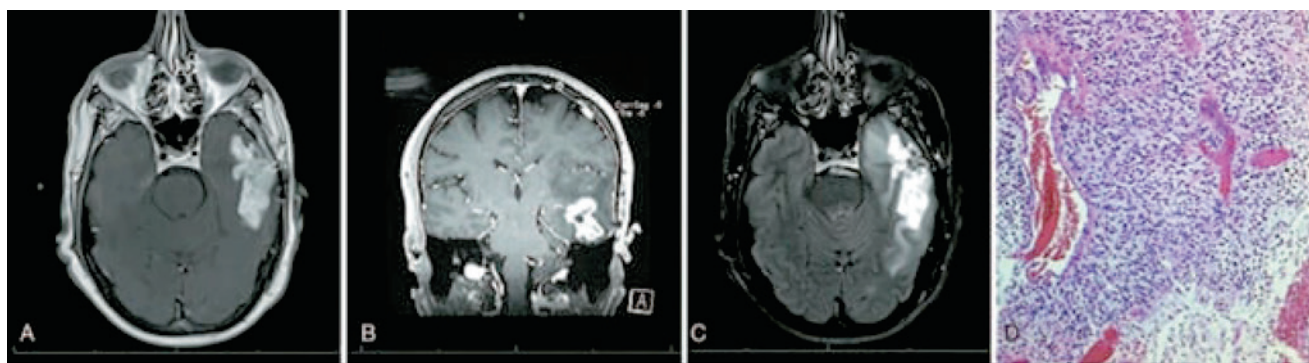


Рис. 1. МРТ пациента 60 лет с поражением левой височной доли.

Аксиальное (а) и корональное (б) постконтрастные T1-взвешенные изображения: глиобlastома накапливает контрастный препарат. T2-FLAIR: новообразование окружено зоной сигнала высокой интенсивности (с). Окраска опухоли гематоксилин-эозином соответствовала глиобlastоме (д). Дальнейшее генетическое исследование показало метилирование промотора MGMT и амплификацию EGFR

Figure 1. MRI of a 60-year-old patient with lesions in the left temporal lobe.

Axial (a) and coronal (b) post-contrast T1-weighted images: glioblastoma accumulates contrast agent. T2-FLAIR: The neoplasm is surrounded by a zone of high signal intensity (c). Tumor staining with hematoxylin-eosin was consistent with glioblastoma (d). Further genetic testing showed MGMT promoter methylation and EGFR amplification

чия инвазивных признаков (класс А) и полного их отсутствия или наличия только одного (класс В). У пациентов класса А с различными признаками инвазии, такими как вовлечение глубокого белого вещества, контрастируемая опухоль, пересекающая срединную линию, и вовлечение эпандимы, регистрировался низкий уровень общей выживаемости, по сравнению с пациентами класса В. Митохондриальная дисфункция (активация онкогена MYC и ингибирование NFKBIA) оказалась наиболее важной генной сигнатурой у пациентов класса А. Предполагается потенциальная эффективность терапии, направленной на устранение митохондриальной дисфункции, у пациентов с глиобластомами, характеризующимися визуализационными признаками инвазии [6].

Недавнее комплексное многоцентровое исследование продемонстрировало возможность прогнозирования общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования с помощью методик нейровизуализации. Была введена концепция пороговых значений, основанная на объемах опухолей и их фенотипах. Пациенты с объемом образования $< 35\,000\text{ мм}^3$ или объемом отека/инвазии $< 85\,000\text{ мм}^3$ демонстрировали лучшую общую выживаемость (14,3 мес. против 8,4 мес. ($p = 0,013$) и 14,2 мес. против 9,7 мес. ($p = 0,019$) соответственно). Пациенты с объемом контрастируемого участка опухоли $\geq 24\,840\text{ мм}^3$ имели худшую выживаемость без прогрессирования; опухоли с областями контрастного усиления $< 24\%$ были ассоциированы с лучшей общей выживаемостью ($p = 0,038$) и выживаемостью без прогрессирования ($p = 0,0385$). Было обнаружено, что отсутствие распространения опухоли за срединную линию, вкупе с наличием сателлитных поражений, связано с низкой выживаемостью без прогрессирования, в то время как низкая общая выживаемость наблюдалась у пациентов с глиобластомами в лобной, теменной и височной долях, а также с мультифокальными/мультицентрическими опухолями. Примечательно, что некроз не являлся прогностическим маркером [17]. Это может быть объяснено результатами другого исследования, в ходе которого не была зарегистрирована достоверная разница в выживаемости между пациентами с большими и малыми объемами некроза в структуре опухолей, выявляемыми при МРТ. Однако, при стратификации пациентов по полу, женщины с малыми объемами некроза опухоли имели статистически значимо более высокую выживаемость по сравнению с женщинами с большими объемами некроза. В свою очередь между мужчинами с высокими и низкими объемами некроза достоверной разницы в выживаемости

не было. Следует отметить, что в целом объемы некротического поражения в структуре опухолей у мужчин были значительно выше, чем у пациентов женского пола. Используя анализ нейронных сетей и факторов транскрипции, исследователи показали, что гибель клеток у мужчин связана с активностью TP53 (апоптотический путь), в то время как MYC наблюдался у пациентов женского пола. Таким образом, предполагалось наличие зависящего от пола молекулярного механизма гибели клеток при глиобластомах, который может объяснять разницу в выживаемости [5].

Важной ролью, которую играет визуализация в целом и МРТ в частности, является мониторинг терапевтического эффекта. Традиционно он основан на оценке степени регресса опухоли, что привело к появлению различных критериев ответа на терапию, основанных на размерах опухоли, измеренных с помощью рутинной МРТ [18]. Однако анализ ответа на лечение представляет собой довольно сложный процесс, так как в некоторых случаях имеет место имитация рецидива опухоли [19]. С помощью ряда современных методик МРТ могут быть получены метаболические, сосудистые и диффузионные визуализационные профили, что может способствовать более эффективному контролю лечения [20]. Этот комплексный функциональный портрет опухолей *in vivo* является еще одним «окном» в биологию злокачественных новообразований головного мозга [21].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия как метод прогнозирования IDH-статуса

Повторяющиеся IDH-мутации определяют подтип глиобластом, от которого в свою очередь зависит течение заболевания и терапевтический ответ [22, 23]. В нативной форме белки IDH катализируют превращение изоцитрата в альфа-кетоглутарат. Онкогенные мутации инактивируют этот процесс и запускают продуцирование 2-гидроксиглутарата (2-Hydroxyglutarate — 2HG) [24]. Высокие уровни 2HG в свою очередь индуцируют глобальное метилирование генома, приводящее к изменению экспрессии генов и фенотипа опухоли [25]. Ввиду различий в эффективности медицинского вмешательства по отношению к глиобластомам с IDH-мутациями и их аналогам дикого типа, существует большой интерес к визуализационным признакам, благодаря которым возможно их дифференцировать, — в частности, путем прямого выявления 2HG с помощью МРС [26, 27].

Одним из основных преимуществ данной методики является возможность неинвазивного пре-

дооперационного прогнозирования IDH-статуса. Однако имеет место и целый ряд недостатков, к которым прежде всего относятся неизбежное увеличение времени сканирования, необходимость внедрения специальных протоколов, методов интерпретации и большого объема дополнительных технических компетенций, которые зачастую могут быть недоступны, неотъемлемый риск ошибки выборки, а также недостаточная чувствительность и специфичность. Данные литературы неоднозначны, в особенности это касается исследований пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Показаны существенные различия в прогностических значениях как для глиобластом, так и для глиом низкой степени злокачественности. Это, наряду с широкими доверительными интервалами чувствительности и специфичности, ставит под сомнение потенциальную пользу выявления 2HG в рутинной клинической практике. Относительно небольшое число пациентов в исследованиях в сочетании со значительной неоднородностью методологии затрудняет поиск оптимального подхода к определению 2HG.

МР-спектр может быть получен двумя различными спектроскопическими методами, которые отличаются в зависимости от измеряемого объема выборки: вокселя или интересующего объема (Volume of interest — VOI). Спектроскопия с одним вокселем (Single voxel spectroscopy) использует один четко определенный элемент объема кубической формы (воксель), который должен быть отобран при МРС, а мультивоксельная спектроскопия позволяет получить несколько МР-спектров одновременно из нескольких смежных пространственных областей. Различия в методах и импульсных последовательностях могут исказить количественный анализ 2HG и способствовать ошибкам выборки [28]. Например, в одном из исследований сообщалось о локализации вокселей на постконтрастных изображениях, однако известно, что некоторые низкоккачественные глиомы не накапливают контрастный препарат.

Не было никаких серьезных различий между результатами исследований, в которых использовалась одновоксельная МРС, по сравнению с теми, где применялось картирование областей мозга многовоксельным объемом.

Могут быть актуальны новые импульсные последовательности МРС, например, sLASER, которая, в отличие от PRESS, не подвержена ошибкам локализации при одновоксельной МРС в условиях незначительных метаболических изменений [29].

2HG влияет на репарацию ДНК, клеточный метаболизм и окислительно-восстановительные ре-

акции, что в результате провоцирует канцерогенез [30]. С помощью МРС возможно неинвазивное обнаружение пика 2HG при 2,25 ppm. Исследования, прогнозирующие IDH-статус таким образом, дают многообещающие результаты. Метаанализ, проведенный С. Н. Suh и коллегами в 2018 году, показал, что для глиом в целом показатель специфичности составил 91 %, а чувствительности — 95 % [31]. Проведя стратификацию по степени злокачественности, А. Bhandari и соавторы (2021) в своем метаанализе продемонстрировали высокую гетерогенность у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований. Ученые обнаружили, что при выявлении 2HG с помощью МРС у пациентов с глиобластомами показатели специфичности были выше, чем чувствительности, в то время как в случае с низкоккачественными глиомами, наоборот, чувствительность была выше, чем специфичность [32]. Следует принимать это во внимание при использовании МРС для определения 2HG в клинической практике, особенно учитывая большие различия в вероятности наличия IDH-мутаций между глиобластомами и глиомами низкой степени злокачественности [29, 33]. Стоит отметить, что, в соответствии с классификацией ВОЗ первичных опухолей ЦНС 2016 года, одного IDH-статуса для характеристики низкоккачественных глиом недостаточно (если только опухоль не IDH — дикого типа) — также необходимы данные о статусе 1p19q [34]. Таким образом, при использовании методики выявления 2HG с помощью МРС более важным представляется иметь возможность уверенно исключить IDH-мутации в глиомах низкой степени злокачественности, чем спрогнозировать их наличие.

Однако, как уже было сказано, такой подход имеет ряд ограничений. Более того, на настоящий момент многие оптимальные методики (например, 3T- и 7T-спектроскопия, параметризация МР-последовательностей и т. д.) остаются областью активных исследований. В этом контексте были проанализированы МР-характеристики, доступные при рутинной медицинской визуализации.

Альтернативные возможности прогнозирования IDH-статуса

Используя стандартные для визуализации опухолей головного мозга МР-последовательности (T1, T1 с контрастным усилением и T2), Z.-C. Li и соавторы (2018) получили 1614 изображений 225 пациентов с глиобластомой [35]. Среди различных методик лучше всего для распознавания опухолей с IDH-мутациями подошли те, с помощью которых возможно идентифицировать перитуморальный

отек с использованием кривых «точности-отзыва» (PRC — Precision-Recall Curve — суммирует компромисс между истинной положительной скоростью и положительным прогностическим значением для прогнозирующей модели, использующей различные пороги вероятности [36]). Иными словами, размеры матрицы зон серого вещества, которая и создает эти «зоны» на основе количества вокселей, имеющих интенсивность серого вещества, предоставляют множество характеристик, применяемых для успешного прогнозирования IDH-статуса. С их использованием был разработан так называемый алгоритм случайного леса, точность которого достигла 96 % (площадь под кривой ошибок: 0,9). В других исследованиях сообщалось об аналогичной эффективности обнаружения глиом с IDH-мутациями с применением стандартных импульсных последовательностей [37–40].

В ряде случаев использовалась визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (МВДКУ-МРТ) (Dynamic susceptibility contrast (DSC) magnetic resonance perfusion imaging). С. Sudre и коллеги (2020) изучили данные 333 пациентов из 6 центров, которым была проведена МВДКУ-МРТ, и извлекли 29 рентгенологических признаков из карт относительного церебрального объема крови (Relative cerebral blood volume — rCBV). Отношение площади поверхности опухоли к ее объему и значения rCBV были значительно снижены в IDH-мутантных опухолях. Используя полученные данные, алгоритм случайного леса спрогнозировал IDH-статус со специфичностью 77 % и чувствительностью 65 % [41]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где авторы отметили, что глиомы с IDH-мутациями демонстрировали более низкие значения rCBV по сравнению с их аналогами дикого типа. Для показателей относительного объема церебральной крови использовалась гистограмма, в которой каждое увеличение на единицу было связано со снижением вероятности IDH-мутации. Положительные и отрицательные прогностические значения этого метода составили 89 % и 78 % соответственно [42]. Также были исследованы и другие методы оценки перфузии в качестве средства обнаружения IDH-мутаций — они показали сопоставимые результаты по сравнению с МВДКУ-МРТ [43, 44].

Радиомические исследования с использованием диффузионно-взвешенной МРТ предполагают высокую эффективность карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для обнаружения IDH-мутаций. Так, в исследовании D. Alis и коллег (2020) характеристики глиом высокой степени злокаче-

ственности 142 пациентов извлекались из постконтрастных T1-ВИ, а также T2-ВИ, T2-FLAIR и ИКД-карт. Алгоритм случайного леса, включавший данные, полученные на основе этих изображений, достиг диагностической точности 82,2 % в независимых когортах. В данном анализе оценивались куртозис и асимметрия. (Куртозис, эксцесс или коэффициент островершинности — мера остроты пика распределения значений (в данном случае — значений интенсивности изображений) на гистограмме; другими словами, характеристика высоты графика. Асимметрия в свою очередь отражает меру «скошенности» графика влево или вправо.) Они сыграли значительную роль в определении IDH-статуса [45]. Аналогичные результаты были получены в радиомических исследованиях с использованием других форм диффузионной МРТ, включая диффузионно-куртозисную (Diffusion kurtosis imaging — DKI). Машина опорных векторов (Support vector machine — SVM), обученная текстурным особенностям диффузионно-куртозисной МРТ, достигла точности 81 % при обнаружении IDH-мутаций в глиомах [46–48]. Эти результаты свидетельствуют о том, что одной диффузионной визуализации недостаточно для обнаружения IDH-мутаций в клинических условиях.

В последнее время все чаще появляются сообщения о действенных методах обнаружения IDH-мутаций, однако их фактическая клиническая эффективность варьируется [49]. Таким образом, для глиом II и III степени злокачественности, в которых IDH-мутации представлены в большей мере, производительность разрабатываемых методов их обнаружения может быть достаточной для клинического применения. С другой стороны, при глиомах — наиболее часто встречаемой форме глиом — распространенность IDH-мутаций ниже 10 % [22]. Следовательно, прежде чем рассматривать клиническое применение методик выявления IDH-мутаций в популяции, необходим осязаемый прогресс, подтвержденный с помощью чувствительной к вышеописанному дисбалансу кривой «точности-отзыва» [50].

Глобально эффективность обнаружения IDH-мутаций может быть улучшена с помощью создания многопараметрических моделей, включающих в себя признаки, извлеченные из различных методов визуализации, в том числе — из вышеупомянутых МР-последовательностей и данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [51–53]. Однако количество методов, которые могут быть применены во время рутинной диагностики глиом, ограничивается их доступностью и особенностями рабочего процесса на местах [50, 54].

Заключение

Таким образом, в данном обзоре рассматриваются текущие стратегии в области радиомики и радиогеномики глиобластом и их применение в нейроонкологии. На сегодняшний день невозможно окончательно заключить, какие визуализационные признаки наиболее важны для прогнозирования выживаемости, а оптимальный метод их идентификации, вероятно, потребует интеграции множества информативных функций визуализации. Инструменты машинного обучения доступны для определения относительной важности каждого прогностического фактора, что является одним из направлений будущих исследований [50].

Важно отметить, что потенциал радиомики и радиогеномики не ограничивается прогнозированием выживаемости пациентов. Он также включает в себя дифференциальную диагностику глиобластом, определение степеней злокачественности, идентификацию мутаций и амплификаций, выявление опухолевой прогрессии, псевдопрогрессии и т. д. [55–59]. В этом контексте радиомика обладает огромным потенциалом, расширяя наше понимание физиологии опухолей головного мозга *in vivo* — в том виде, в каком они существуют у пациента, — и предлагая новые возможности оптимизации медицинской помощи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Thrall JH. Moreton Lecture: Imaging in the Age of Precision Medicine. *J Am Coll Radiol*. 2015; 12(10):1106–1111. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.06.003.
2. Sun X, Gierach GL, Sandhu R, et al. Relationship of mammographic density and gene expression: analysis of normal breast tissue surrounding breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(18):4972–4982. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0029.
3. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987; 66(6):865–874. DOI: 10.3171/jns.1987.66.6.0865.
4. Zinn PO, Sathyan P, Mahajan B, et al. A novel volume-age-KPS (VAK) glioblastoma classification identifies a prognostic cognate microRNA-gene signature. *PLoS One*. 2012; 7(8):e41522. DOI: 10.1371/journal.pone.0041522.
5. Colen RR, Wang J, Singh SK, et al. Glioblastoma: imaging genomic mapping reveals sex-specific oncogenic associations of cell death. *Radiology*. 2015; 275(1):215–227. DOI: 10.1148/radiol.14141800.
6. Colen RR, Vangel M, Wang J, et al. Imaging genomic mapping of an invasive MRI phenotype predicts patient outcome and metabolic dysfunction: a TCGA glioma

phenotype research group project. *BMC Med Genomics*. 2014; 7:30. DOI: 10.1186/1755-8794-7-30.

7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016; 278(2):563–77. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.

8. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, et al. *Diagnostic Imaging: Brain*. Philadelphia. PA. USA: Elsevier Health Sciences, 2015. p.1300

9. Zinn PO, Mahajan B, Sathyan P, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25451. DOI: 10.1371/journal.pone.0025451.

10. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro Oncol*. 2013; 15(5):626–634. DOI: 10.1093/neuonc/not008.

11. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006; 9(3):157–573. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.019.

12. Ellingson BM, Lai A, Harris RJ, et al. Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34(3):533–540. DOI: 10.3174/ajnr.A3253.

13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.

14. Aghi M, Gaviani P, Henson JW, et al. Magnetic resonance imaging characteristics predict epidermal growth factor receptor amplification status in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(24 Pt 1):8600–8605. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0713.

15. Pope WB, Chen JH, Dong J, et al. Relationship between gene expression and enhancement in glioblastoma multiforme: exploratory DNA microarray analysis. *Radiology*. 2008; 249(1):268–277. DOI: 10.1148/radiol.2491072000.

16. Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(13):5213–8. DOI: 10.1073/pnas.0801279105.

17. Wangaryattawanich P, Hatami M, Wang J, et al. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: imaging predictors of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol*. 2015; 17(11):1525–1537. DOI: 10.1093/neuonc/nov117.

18. Barajas RF Jr, Phillips JJ, Parvataneni R, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naïve glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro Oncol*. 2012; 14(7):942–954. DOI: 10.1093/neuonc/nos128.

19. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23):7116–7118. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.

20. Andronesi OC, Loebel F, Bogner W, et al. Treatment Response Assessment in IDH-Mutant Glioma Patients by Noninvasive 3D Functional Spectroscopic Mapping of 2-Hydroxyglutarate. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(7):1632–1641. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0656.

21. Elshafeey N, Hassan I, Zinn PO, Colen RR. From K-space to Nucleotide: Insights Into the Radiogenomics of

- Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2017; 26(1):33–41. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000114.
22. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360(8):765–773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
23. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2481–2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
24. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(13):932–941. DOI: 10.1093/jnci/djq187.
25. Bleda R, Vasudevaraja V, Patel S, et al. Functional and topographic effects on DNA methylation in IDH1/2 mutant cancers. *Sci Rep*. 2019; 9(1):16830. DOI: 10.1038/s41598-019-53262-7.
26. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Daniel P, et al. Radiomics in Glioblastoma: Current Status and Challenges Facing Clinical Implementation. *Front Oncol*. 2019; 9:374. DOI: 10.3389/fonc.2019.00374.
27. Tateishi K, Wakimoto H, Cahill DP. IDH1 Mutation and World Health Organization 2016 Diagnostic Criteria for Adult Diffuse Gliomas: Advances in Surgical Strategy. *Neurosurgery*. 2017; 64(CN_suppl_1):134–138. DOI: 10.1093/neuros/nyx247.
28. Tyurina A. 3D proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of brain glial tumors. Moscow, 2019. In Russian [Тюрина А.Н. 3D протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга (диссертация). Москва, 2019].
29. Öz G, Deelchand DK, Wijnen JP, et al. Advanced single voxel ¹H magnetic resonance spectroscopy techniques in humans: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed*. 2020; e4236. DOI: 10.1002/nbm.4236.
30. Andronesi OC. Precision oncology in the era of radiogenomics: the case of D-2HG as an imaging biomarker for mutant IDH gliomas. *Neuro Oncol*. 2018; 20(7):865–867. DOI: 10.1093/neuonc/noy085.
31. Suh CH, Kim HS, Jung SC, et al. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro Oncol*. 2018; 20(12):1573–1583. DOI: 10.1093/neuonc/noy113.
32. Bhandari A, Sharma C, Ibrahim M, et al. The role of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy for the determination of isocitrate dehydrogenase status in lower grade gliomas versus glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neuroradiology*. 2021; 63(11):1823–1830. DOI: 10.1007/s00234-021-02702-1.
33. Lasocki A, Rosenthal MA, Roberts-Thomson SJ, et al. Neuro-Oncology and Radiogenomics: Time to Integrate? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41(11):1982–1988. DOI: 10.3174/ajnr.A6769.
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(6):803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
35. Li ZC, Bai H, Sun Q, et al. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: Identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma. *Cancer Med*. 2018; 7(12):5999–6009. DOI: 10.1002/cam4.1863.
36. Brownlee J. How to use ROC curves and precision-recall curves for classification in Python. *Machine learning mastery*. 2018. <https://machinelearningmastery.com/roc-curves-and-precision-recall-curves-for-classification-in-python/> (January 2021).
37. Kesler SR, Harrison RA, Petersen ML, et al. Pre-surgical connectome features predict IDH status in diffuse gliomas. *Oncotarget*. 2019; 10(60):6484–6493. DOI: 10.18632/oncotarget.27301.
38. Han L, Wang S, Miao Y, et al. MRI texture analysis based on 3D tumor measurement reflects the IDH1 mutations in gliomas — A preliminary study. *Eur J Radiol*. 2019; 112:169–179. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.01.025.
39. Lewis MA, Ganeshan B, Barnes A, et al. Filtration-histogram based magnetic resonance texture analysis (MRTA) for glioma IDH and 1p19q genotyping. *Eur J Radiol*. 2019; 113:116–123. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.02.014.
40. Yu J, Shi Z, Lian Y, et al. Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma. *Eur Radiol*. 2017; 27(8):3509–3522. DOI: 10.1007/s00330-016-4653-3.
41. Sudre CH, Panovska-Griffiths J, Sanverdi E, et al. Machine learning assisted DSC-MRI radiomics as a tool for glioma classification by grade and mutation status. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020; 20(1):149. DOI: 10.1186/s12911-020-01163-5.
42. Kickingeder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep*. 2015; 5:16238. DOI: 10.1038/srep16238.
43. Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, et al. Glioma Grading and Determination of IDH Mutation Status and ATRX loss by DCE and ASL Perfusion. *Clin Neuroradiol*. 2018; 28(3):421–428. DOI: 10.1007/s00062-017-0590-z.
44. Lu HT, Xing W, Zhang YW, et al. The value of DCE-MRI in predicting IDH gene mutation of high-grade gliomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019; 99(39):3105–3109. In Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.39.013.
45. Alis D, Bagcilar O, Senli YD, et al. Machine learning-based quantitative texture analysis of conventional MRI combined with ADC maps for assessment of IDH1 mutation in high-grade gliomas. *Jpn J Radiol*. 2020; 38(2):135–143. DOI: 10.1007/s11604-019-00902-7.
46. Bisdas S, Shen H, Thust S, et al. Texture analysis and support vector machine-assisted diffusional kurtosis imaging may allow in vivo gliomas grading and IDH-mutation status prediction: a preliminary study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):6108. DOI: 10.1038/s41598-018-24438-4.
47. Abdalla G, Mancini L, Sanverdi SE, et al. Diffusion kurtosis imaging identifies the IDH-mutation status of gliomas. *Neuro Oncol*. 2018; 20(Suppl 5):v351. DOI: 10.1093/neuonc/noy129.031.
48. Zhao J, Wang YL, Li XB, et al. Comparative analysis of the diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in grading gliomas, predicting tumour cell proliferation and IDH-1 gene mutation status. *J Neurooncol*. 2019; 141(1):195–203. DOI: 10.1007/s11060-018-03025-7.
49. Zhao J, Huang Y, Song Y, et al. Diagnostic accuracy and potential covariates for machine learning to identify IDH mutations in glioma patients: evidence from a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020; 30(8):4664–4674. DOI: 10.1007/s00330-020-06717-9

50. Taha B, Boley D, Sun J, et al. State of Radiomics in Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2021; 89(2):177–184. DOI: 10.1093/neuros/nyab124.
51. Li L, Mu W, Wang Y, et al. A Non-invasive Radiomic Method Using 18F-FDG PET Predicts Isocitrate Dehydrogenase Genotype and Prognosis in Patients With Glioma. *Front Oncol*. 2019; 9:1183. DOI: 10.3389/fonc.2019.01183.
52. Zhao K, Yu P, Xue Z, et al. 11C-Methionine Integrated PET/MRI-Based Texture Analysis Features May Have a Potential Ability to Distinguish Oligodendroglioma (IDH-Mutant and 1p/19q-Codeleted) From Varied Gliomas. *Acad Radiol*. 2020; 27(7):e159–e167. DOI: 10.1016/j.acra.2019.09.013.
53. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*. 2018; 8(1):13328. DOI: 10.1038/s41598-018-31806-7.
54. Bø HK, Solheim O, Kvistad KA, et al. Intraoperative 3D ultrasound-guided resection of diffuse low-grade gliomas: radiological and clinical results. *J Neurosurg*. 2019; 132(2):518–529. DOI: 10.3171/2018.10.JNS181290.
55. Kim Y, Cho HH, Kim ST, et al. Radiomics features to distinguish glioblastoma from primary central nervous system lymphoma on multi-parametric MRI. *Neuroradiology*. 2018; 60(12):1297–1305. DOI: 10.1007/s00234-018-2091-4.
56. Chen C, Ou X, Wang J, et al. Radiomics-Based Machine Learning in Differentiation Between Glioblastoma and Metastatic Brain Tumors. *Front Oncol*. 2019; 9:806. DOI: 10.3389/fonc.2019.00806.
57. Tian Q, Yan LF, Zhang X, et al. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 48(6):1518–1528. DOI: 10.1002/jmri.26010.
58. Cho HH, Lee SH, Kim J, et al. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ*. 2018; 6:e5982. DOI: 10.7717/peerj.5982.
59. Dong F, Zeng Q, Jiang B, et al. Predicting epidermal growth factor receptor gene amplification status in glioblastoma multiforme by quantitative enhancement and necrosis features deriving from conventional magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(21):e10833. DOI: 10.1097/MD.00000000000010833.

Информация об авторах:

Маслов Никита Евгеньевич, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nikita E. Maslov, resident of radiology and medical imaging department, Almazov National Medical Research Centre;

Gennadiy E. Trufanov, MD, PhD, professor, chief researcher of the Radiation Diagnostics Research Department, head of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr Yu. Efimtsev, PhD, Associate Professor of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, leading researcher of Radiation Diagnostics Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre.