

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70170>

Радиомика магнитно-резонансной томографии при раке предстательной железы: что известно в настоящее время?

П.Б. Гележе^{1,2}, И.А. Блохин¹, С.С. Семёнов^{1,3}, D. Caruso^{4,5}

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

² Европейский медицинский центр, Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

⁴ Римский университет Сапиенца, отделение хирургических и медицинских наук и трансляционной медицины, Рим, Италия

⁵ Больница Сант Андреа, отделение радиологии, Рим, Италия

АННОТАЦИЯ

Подходы к диагностике и лечению рака предстательной железы опираются на комбинацию данных магнитно-резонансной томографии и гистологических данных.

Цель данного обзора — введение читателя в основы современного диагностического подхода к раку предстательной железы при помощи магнитно-резонансной томографии с фокусом на текстурный анализ цифровых медицинских изображений.

Текстурный анализ позволяет оценить взаимосвязи между пикселями изображения с помощью математических методов, что даёт дополнительную информацию, в первую очередь о внутриопухолевой гетерогенности. Текстурный анализ признаков первого порядка может иметь бóльшую клиническую воспроизводимость, чем текстурные характеристики более высокого порядка. Текстурные особенности, извлечённые из карт коэффициента диффузии, показали наибольшую клиническую значимость.

Будущие исследования должны быть направлены на интеграцию методов машинного обучения для облегчения использования текстурного анализа в клинической практике. Требуется развитие автоматизированных методов сегментации для уменьшения вероятности включения нормальных тканей в области интереса и ускорения получения результатов анализа. Для проверки диагностического потенциала текстурных признаков требуются крупные проспективные исследования.

Ключевые слова: рак предстательной железы; магнитно-резонансная томография; МРТ; радиомика.

Как цитировать

Гележе П.Б., Блохин И.А., Семёнов С.С., Caruso D. Радиомика магнитно-резонансной томографии при раке предстательной железы: что известно в настоящее время? // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 4. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70170>

Рукопись получена: 03.05.2021 Рукопись одобрена: 27.011.2021 Опубликовано: 06.12.2021

Magnetic resonance imaging radiomics in prostate cancer radiology: what is currently known?

Pavel B. Gelezhe^{1,2}, Ivan A. Blokhin¹, Serafim S. Semenov^{1,3}, Damiano Caruso^{4,5}

¹ Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russian Federation

² European Medical Center, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation

⁴ Sapienza University of Rome, Department of Surgical and Medical Sciences and Translational Medicine, Rome, Italy

⁵ Sant'Andrea University Hospital, Radiology Unit, Rome, Italy

ABSTRACT

Approaches to the diagnosis and treatment of prostate cancer rely on a combination of magnetic resonance imaging and histological data.

The purpose of this review is to introduce the reader to the basics of the current diagnostic approach to prostate cancer with a focus on texture analysis.

Texture analysis allows the evaluation of relationships between image pixels using mathematical methods, which provides additional information. First-order texture analysis of features can have greater clinical reproducibility than higher-order texture features. Textural features extracted from diffusion coefficient maps have shown the greatest clinical relevance. Future research should focus on integrating machine learning methods to facilitate the use of texture analysis in clinical practice.

Development of automated segmentation methods is required to reduce the likelihood of including normal tissue in the area of interest. Texture analysis allows noninvasive separation of patients into groups in terms of possible treatment options. Currently, there are few clinical studies on the differential diagnosis of clinically significant prostate cancer, including Gleason and ISUP grading. Large prospective studies are required to verify the diagnostic potential of textural features.

Keywords: prostate cancer; magnetic resonance imaging; MRI; radiomics.

To cite this article

Gelezhe PB, Blokhin IA, Semenov SS, Caruso D. Magnetic resonance imaging radiomics in prostate cancer radiology: what is currently known? *Digital Diagnostics*. 2021;2(4):00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70170>

Received: 03.05.2021

Accepted: 27.11.2021

Published: 06.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Для ранней диагностики рака предстательной железы применяется анализ на простатический специфический антиген. При повышении его уровня рекомендуют пальцевое ректальное исследование и выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Тест на простатспецифический антиген не рекомендуется в качестве популяционного скрининг-теста, поскольку считается, что он недостаточно специфичен или чувствителен для выявления клинически значимого рака предстательной железы [1]. Биопсия под трансректальным ультразвуковым контролем является наиболее распространённым методом морфологической верификации, но имеет ряд ограничений, включая риск инфекции и кровотечения, а также трудности доступа к передним отделам железы, особенно при увеличении её объёма. Рак предстательной железы считается клинически значимым в случае, если обнаружен хотя бы один очаг по шкале Глисона (Gleason) 3+4; клинически незначимым считается очаг Глисона 3+3 малого объёма [2].

Выполнение мультипараметрической МРТ до биопсии увеличивает вероятность выявления клинически значимого рака предстательной железы с 26 до 38% по сравнению с биопсией под контролем трансректального ультразвукового исследования [2].

В исследовании PROMIS показано, что у 1/4 мужчин выполнение МРТ позволило избежать ненужной биопсии [3]. Широкое распространение получила система оценки МРТ предстательной железы PI-RADS, созданная в рамках международного сотрудничества между Американской коллегией радиологии и Европейским обществом урологической радиологии (European Society of Urological Radiology, ESUR) [4].

В условиях, когда клиническая практика переходит на МРТ предстательной железы до биопсии в качестве стандарта оказания медицинской помощи, растёт интерес к возможности использования радиомики для повышения диагностической точности МРТ предстательной железы.

Радиомика позволяет извлечь из диагностического изображения количественные показатели, которые могут быть проанализированы для получения прогностической информации [5]. Эти количественные показатели могут дать важное представление о фенотипе рака предстательной железы и потенциально помочь в постановке диагноза, улучшить оценку ответа на лечение [6].

ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Патоморфология

В большинстве валидационных исследований текстурного анализа при раке предстательной железы в качестве референса использовалась традиционная система Глисона. Эта система основана на пяти основных оценках гистологического строения ткани предстательной железы [7]. Международное общество патологии предстательной железы (International Society of Urological Pathology, ISUP) в 2014 г. упростило шкалу Глисона до более точных прогностических групп (ISUP от 1 до 5). Наиболее важным изменением стало разделение суммы Глисона 7 на две прогностические группы (3+4 и 4+3); в будущих валидационных исследованиях рекомендуется сравнивать результаты анализа текстур с патологическими изменениями по данным ISUP.

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

МРТ предстательной железы — наиболее широко используемый метод уточняющей диагностики рака предстательной железы. К основным методикам относятся T2-взвешенная, диффузионно-взвешенная, динамическое контрастное усиление, МР-спектроскопия.

По данным T2-взвешенных изображений возможно дифференцировать зональное строение предстательной железы. Если периферическая зона (peripheral zone, PZ) содержит опухолевый узел, он будет выглядеть как участок с низкой интенсивностью сигнала [8]. Главной проблемой является то, что низкая интенсивность сигнала также может наблюдаться при доброкачественных аномалиях, таких как простатит, фиброз, кровоизлияние после биопсии [1]. Плюсом T2-взвешенных изображений является лёгкость сбора данных и меньшая подверженность артефактам по сравнению с функциональными последовательностями [9].

Для оценки васкуляризации опухоли применяют T1-взвешенные изображения с использованием контрастного вещества на основе гадолиния, которое вводится внутривенно [1]. Принято считать, что стенки сосудов в опухоли более проницаемы, за счёт чего в опухолях наблюдается экстравазация контрастного вещества [8]. При динамическом контрастном усилении возможно извлечение количественных показателей, таких как объёмный коэффициент переноса (volumetric transfer coefficient, K_{trans}) и внеклеточное объёмное соотношение (extracellular volume, V_e). K_{trans} описывает микрососудистую проницаемость и кровоток, в то время как V_e — объём экстравазации [1]. Как правило, опухоль демонстрирует раннее контрастное усиление, сопровождаемое эффектом вымывания. Как и в случае с T2-взвешенными изображениями, факт контрастного усиления может соответствовать и доброкачественным процессам, таким как простатит, узлы доброкачественной гиперплазии. Вместе с этим динамическое контрастное усиление чрезвычайно важно при поиске остаточных или рецидивных опухолей после простатэктомии [1].

Диффузионно-взвешенные изображения отражают броуновское движение молекул воды в тканях [10]. Полученные данные позволяют оценить уровень диффузии воды в тканях. Для количественной оценки применяется измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) [1]. В ряде публикаций показана значительная обратная связь между значениями ИКД и шкалы Глисона при опухолях периферической зоны предстательной железы [11]. Диффузионно-взвешенные изображения считаются наиболее важными для дифференциальной диагностики опухолей периферической зоны предстательной железы [1]. Таким образом, при выполнении МРТ предстательной железы T2- и диффузионно-взвешенные изображения являются наиболее информативными для выявления и дифференциальной диагностики опухолевых очагов периферической зоны.

Исследование PROMIS показало, что МРТ предстательной железы более чувствительна для выявления клинически значимых опухолей, чем биопсия, но менее специфична [3]. Одним из основных ограничений МРТ предстательной железы являются различия в качестве визуализации между центрами. Хотя система оценки данных PI-RADSv2 (Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2) помогла стандартизировать интерпретацию МРТ предстательной железы, она оказалась менее успешной в обеспечении точности и воспроизводимости полученных данных [1]. Решением этой проблемы может стать применение текстурного анализа.

Текстурный анализ

Радиомика — развивающаяся область, которая включает в себя преобразование цифровых медицинских изображений в извлекаемые количественные показатели изображения на основе интенсивности сигнала, формы, объёма и текстурных особенностей очагов, что позволяет оценить внутриопухолевую гетерогенность [12]. Текстурный анализ позволяет оценить закономерности интенсивности сигнала и может быть использован для количественной оценки подозрительного участка. В онкологической визуализации наблюдается всплеск интереса к текстурному анализу и радиомике в целом по причине возможности извлечения дополнительных количественных

данных из стандартных медицинских изображений, которые могут повысить точность диагностики и принимаемых клинических решений [13]. Текстуальный анализ использует математические методы для оценки интенсивности серого цвета и расположения пикселей в изображении [14]. Анализ текстур первого порядка, иначе известный как гистограммный анализ, извлекает значения интенсивности пикселей в интересующей области, которые затем отображаются графически [5]. Упрощённый текстуальный анализ включает в себя первоначальную настройку изображения путём применения фильтров тонкой, средней и грубой очистки к изображению, которые позволяют извлекать и количественно определять невидимые невооружённым глазом особенности изображения с точки зрения неравномерности и яркости. Фильтры средней и грубой очистки усиливают сосудистые структуры и прочие дискриминационные признаки на изображении*. На основе гистограммы вычисляют метрики, включающие равномерность, разброс, симметрию и случайность значений интенсивности пикселей в пределах области интереса [15]. Наиболее распространёнными характеристиками гистограммы, которые приводятся в опубликованных источниках, являются среднее (mean), стандартное отклонение (standard deviation), асимметрия (skewness), куртозис (kurtosis), энтропия (entropy) и энергия (energy) [5] (таблица).

Таблица. Значение текстурных признаков первого порядка

Текстуальные признаки	Определение
Среднее	Среднее значение интенсивности сигнала пикселей в области интереса
Стандартное отклонение	Отклонение интенсивности сигнала пикселей в области интереса по сравнению со средними значениями
Асимметрия	Асимметрия распределения интенсивности сигнала пикселей в области интереса (на гистограмме)
Куртозис	Отражает высоту и остроту центрального пика гистограммы по сравнению с кривой нормального распределения
Энтропия	Отражает количество различных вариантов интенсивности сигнала пикселей в области интереса
Энергия	Отражает степень однородности изображения
Среднее позитивных пикселей	Среднее количество позитивных пикселей (которые ярче, чем среднестатистический пиксель)

Более сложный радиомический анализ особенностей изображения исследует связи между пикселями в пределах области интереса. Можно получить дополнительную информацию об изменчивости интенсивности сигнала пикселей в более сглаженных, однородных областях, имеющих меньшую текстурную изменчивость, или же более разнородных областях, имеющих большую текстурную изменчивость.

Статистические данные второго порядка, называемые также характеристиками Харалика, сравнивают соотношение между двумя пикселями, в то время как текстуальный анализ более высокого порядка — взаимоотношения более чем двух пикселей. Функции второго порядка основаны на матрицах смежности уровня серого (gray level co-occurrence matrix). Проще говоря, они описывают частоту появления серого тона на изображении в пространственной связи с другим тоном серого [16]. Функции более высокого порядка основываются на матрицах разности тонов серого, расположенных рядом (neighborhood gray-tone difference matrix), или матрицах равномерности (grey-level run length matrix) [17]. Матрицы смежности уровня серого (Gray Level Co-occurrence Matrix, GLCM) указывают

* TexRAD. Quantitative textural analysis. Available from: <https://fbkmed.com/textrad-landing-2>.

на пространственную связь между трёхмерными пикселями (вокселями) в определённом направлении, а также на свойства однородности, случайности и линейной зависимости изображения. Матрицы разности тонов серого, расположенных рядом (Neighborhood Gray Tone Difference Matrix, NGTDM) основаны на различиях между соседними вокселями [18]. Наиболее часто встречающиеся в опубликованной литературе признаки включают энергию, однородность, контраст, энтропию GLCM и корреляцию [15].

Сегментация

На рис. 1 проиллюстрирован упрощённый рабочий процесс, демонстрирующий путь внедрения текстурного анализа в клиническую практику. Это влечёт за собой несколько ключевых этапов [5], которые подробно описаны ниже.

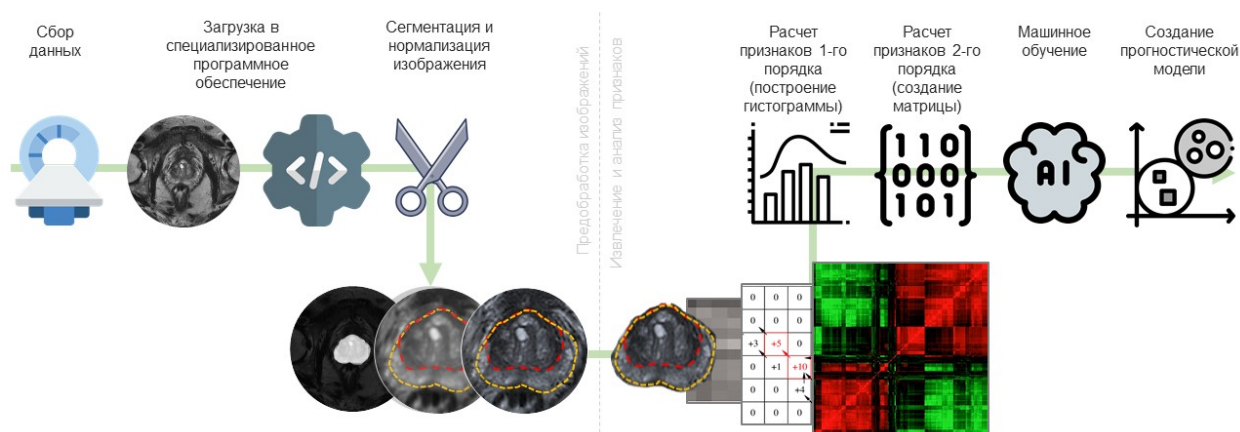


Рис. 1. Модель рабочего процесса радиомики на базе T2-взвешенных изображений при раке предстательной железы.

Точная сегментация опухоли является важнейшим начальным этапом рабочего процесса. В работе E. Scalco и G. Rizzo [15] показано, что на все особенности гистограммы и матрицы влияет метод сегментации. Включение нормальных тканей в область сегментации может влиять на результаты текстурного анализа.

Рак предстательной железы, как и любая другая опухоль, чаще всего имеет плохо определённые границы, что может затруднять ручную сегментацию. В большинстве опубликованных исследований, оценивающих текстурный анализ предстательной железы, была использована сегментация ручным способом, основанная на одиночном аксиальном изображении. Более продвинутым способом является сегментация всего объёма опухоли [19].

Важным методологическим подходом является послойное сравнение патоморфологических данных и лучевых диагностических изображений, что затруднительно при сегментации, основанной на одиночном аксиальном изображении. Качество МР-исследования, а именно планирование срезов с одинаковой геометрией, тоже важно для правильного текстурного анализа. Пока существует мало данных о

значении автоматизированных методов сегментации для оценки всей опухоли при раке предстательной железы, и это требует оценки в будущих проспективных исследованиях.

Пакеты программного обеспечения

Для текстового анализа данных визуализации доступны различные пакеты программного обеспечения как с открытым исходным кодом, так и на коммерческой основе. В недавнем обзоре R.T. Lague и соавт. [18] приводится подробный обзор различных пакетов программного обеспечения, включая информацию о видах поддерживаемых методов визуализации, этапах предварительной обработки изображений и извлечении характеристик. Широко известен пакет программного обеспечения с открытым исходным кодом LIFEx, которое позволяет проводить мультимодальный радиометрический анализ медицинских изображений.

В двух основных коммерческих пакетах программного обеспечения — TexRAD и RADIOMICS — в рамках предварительной обработки изображений и функций используется лапласианский фильтр Гаусса (Laplacian of Gaussian, LoG), который позволяет значимо снизить уровень шума изображения, позволяя обнаруживать области изменения интенсивности сигнала [20].

Предварительная обработка имеет важное значение, так как позволяет корректировать неоднородности магнитного поля и нормализовать интенсивность сигнала как в конкретном исследовании, так и в датасете [18]. К сожалению, в настоящее время недостаточно данных, которые бы свидетельствовали о преимуществах одного пакета программного обеспечения перед другими.

Текстуальный анализ при диагностике рака периферической зоны

Крупнейшая на сегодняшний день изученная когорта пациентов ($n=147$) оценивала потенциальное значение текстового анализа для дифференциальной диагностики клинически значимого рака периферической зоны предстательной железы и доброкачественных изменений в двух отдельных работах. D. Fehr и соавт. [21] использовали тот же набор пациентов, что и A. Wibmer и соавт. [16], но увеличили долю оцениваемых сегментов переходной зоны и количество выделяемых текстурных признаков. Энтропия GLCM и корреляция, выделенные из T2-взвешенных изображений, показали существенные различия между доброкачественными и злокачественными опухолями в обоих исследованиях. Все текстурные признаки, извлечённые из диффузионно-взвешенных изображений, показали высокий уровень значимости, что привело к рекомендации использовать статистику первого и второго порядка для диагностики клинически значимого рака периферической зоны предстательной железы [21].

Текстуальный анализ при диагностике рака переходной зоны

В многочисленных исследованиях сообщалось также о противоречивых результатах использования текстового анализа рака переходной зоны (transient zone, TZ). Так, A. Wibmer и соавт. [16] не выявили существенных различий в текстурных признаках диффузионно-взвешенных изображений между опухолями периферической и переходной зон. Пример оценки энтропии приведён на рис. 2.

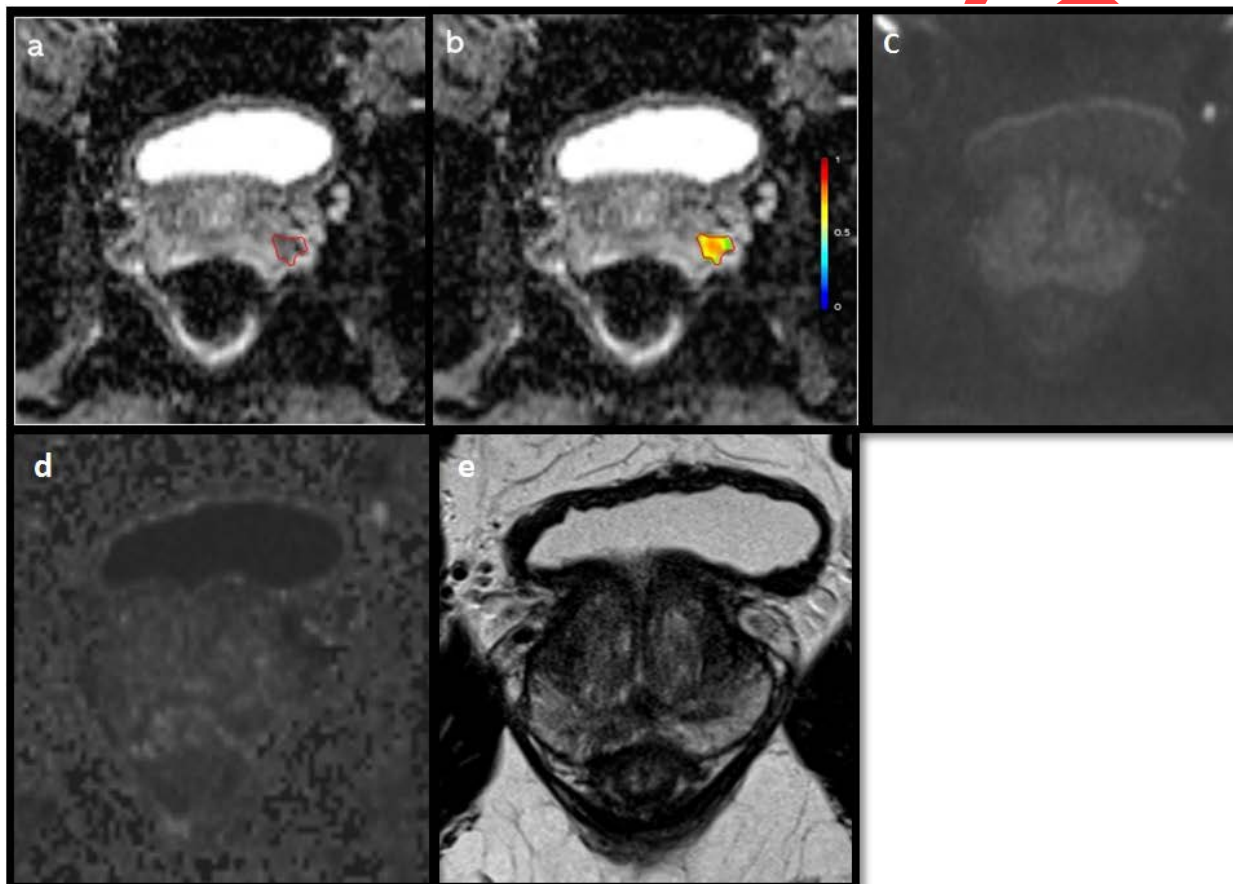


Рис. 2. Сегментация и оценка энтропии опухолевого очага переходной зоны предстательной железы.

Примечание. *a* — карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы 65-летнего пациента с опухолью предстательной железы (Gleason 3+4) демонстрирует область сниженного ИКД (красный контур; задний сегмент переходной зоны средней части левой доли железы). Биопсия предстательной железы выполнена спустя 6 дней после МРТ; *b* — тепловая карта нормализованного текстурного признака (энтропии); *c* — диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ), *b*-фактор 900 мм/с², патологический очаг не визуализируется; *d* — ДВИ, калькулированный *b*-фактор 1400 мм/с², патологический очаг не визуализируется; *e* — T2-взвешенное изображение, патологический очаг не визуализируется.

В T2-взвешенных изображениях только корреляция и контрастность были значимыми чертами как в текстурном анализе TZ, так и PZ [16]. В работе H.S. Sidhu и соавт. [22] с участием 26 пациентов было обнаружено, что куртозис и энтропия, извлечённые из диффузионных и T1-взвешенных изображений, являются значимыми предикторами опухоли. Значения куртозиса снижались после удаления опухолевого очага из среза.

Текстурный анализ в характеристике клинически значимого рака предстательной железы

Лишь в немногих исследованиях изучалась потенциальная ценность текстурного анализа для прогноза степени злокачественности опухоли предстательной железы. Небольшое число исследователей сообщили, что текстурные особенности точно коррелируют со шкалой Глисона [23]. В работах А. Wibmer и соавт. [16] указано, что признаки, извлечённые из диффузионно-взвешенных изображений, позволяют достоверно отличить очаги 6 от 7 по Глисону (Gleason score), но не 3+4 от 4+3. Эти предварительные результаты позволяют сделать вывод, что текстурный анализ способен выявить опухоль и дифференцировать её с доброкачественным процессом, однако оценка патоморфологии очага может представлять сложности.

Многочисленные исследования, недавно обобщённые в систематическом обзоре P.S. Sierra и соавт. [24], изучали полезность отдельных клинико-патологических предикторов гистопатологического прогрессирования у пациентов, находящихся под активным наблюдением. Однако ни одна из исследованных моделей не вошла в рутинную клиническую практику из-за их низкой прогностической точности. Одним из возможных объяснений этого может быть внутренняя сложность стандартизации используемых предикторов: очевидным примером является плотность простатического специфического антигена, которая значительно варьирует в зависимости от метода визуализации, используемого для измерения объёма предстательной железы [25]. С другой стороны, возможности МРТ визуализировать весь объём опухоли в сочетании с предпринимаемыми попытками стандартизации параметров получения изображений [26] являются основанием для изучения способности количественных характеристик выступать в качестве точных и воспроизводимых предикторов прогрессирования заболевания.

При раке предстательной железы значительная часть исследований в области радиомики направлена на улучшение выявления клинически значимого заболевания [14, 27], чтобы решить проблему гипердиагностики скрытого онкологического процесса [28]. Разработаны радиомические модели для предоперационного прогнозирования вероятности экстракапсулярной экстензии [17, 29], что важно для точного местного стадирования заболевания и принятия клинических решений.

Методологические ограничения текстурного анализа

Ретроспективные исследования более склонны к смещениям и путанице переменных, что может повлиять на статистическую обработку и внести ошибки в интерпретацию результатов, приводя к ошибочным выводам. Неоднородность исследований затрудняет обеспечение воспроизводимости, поэтому для решения этой проблемы необходимы большие наборы данных. E. Sala и соавт. [6] рекомендуют использовать информатику и аналитику для формирования единых наборов данных и обеспечения больших размеров выборки. На практике может быть трудно добиться этого из-за законов об охране данных и затрат на инфраструктуру. Большинство исследований, проведённых до настоящего времени, представляют собой одноцентровые пилотные испытания с небольшим размером выборок, различными методами сбора данных и текстурного анализа изображений, что затрудняет сравнение результатов и объясняет низкую воспроизводимость результатов.

Более существенной проблемой, характерной для некоторых исследований, является дисбаланс классов, т.е. извлечение большего количества признаков, чем число участников. Тестирование многих текстурных признаков требует статистической коррекции для устранения погрешности первого типа (false discovery). Использование сложных регрессионных моделей для поиска значимых признаков увеличивает риск передискретизации данных [30]. Регрессионные модели могут показать эффективные результаты в одном исследовании, но вряд ли могут быть воспроизведены в других исследованиях. Использование только одного текстурного признака на 10 пациентов в

нескольких регрессионных моделях снизит риск чрезмерного обучения (overfitting) в будущих исследованиях.

Будущее радиомики рака предстательной железы

Радиомика предстательной железы является быстроразвивающейся областью, где ранние исследования изначально были сосредоточены на локализации опухоли. Обзор исследований в области радиомики предстательной железы позволяет выявить закономерности развития и перспективные направления текстурного анализа. Рассмотрим три ключевых аспекта направления развития радиомики предстательной железы, а именно особенности сбора данных, их анализа и связь с биологическими маркерами.

Применение радиомики при раке предстательной железы прошло путь развития уровней от макроскопического до микроскопического. Наивысшим этапом развития радиомики является индивидуальный прогноз рисков и результатов лечения у конкретного пациента. Одной из первоначальных вех считается изучение МР-спектроскопии в оценке риска биохимического рецидива после радиотерапии [31]. В работе К. Спер и соавт. [32] выявлена взаимосвязь между текстурными характеристиками Харалика по данным мультипараметрической МРТ предстательной железы и риском биохимического рецидива после лучевой терапии. Результаты показали, что три параметра текстурного анализа, рассчитанные из T2-взвешенных изображений и карт ИКД, демонстрируют статистически значимые корреляции с частотой биохимического рецидива [32]. В исследовании S.B. Ginsburg и соавт. [33] эта идея получила развитие в виде разработки модели мультивариантной логистической регрессии с использованием параметров T2-взвешенных изображений: описываемая модель достигла AUC 0,83 (англ. Area under the curve — *площадь под кинетической кривой концентрация–время*).

Несколько схожих по дизайну исследований, в частности ретроспективная работа S.Y. Park и соавт. [34], показали возможности карт ИКД в предсказании биохимического рецидива после хирургического лечения рака предстательной железы (AUC 0,76).

В настоящее время исследования радиомики сфокусированы главным образом на раке лёгкого и нейрорадиологии; количество исследований рака предстательной железы относительно небольшое. Но следует понимать, что большинство подходов к радиомическому анализу, которые изучаются на раке лёгкого, могут быть в будущем применены и к прочим онкологическим заболеваниям.

Вторая категория исследований в области радиомики относится к выявлению взаимосвязи с гистопатологическими параметрами. Убедительно показана отрицательная обратная связь между ИКД и агрессивностью опухоли, которая оценивается по шкале Глисона [35]. Дополнительное применение параметров текстурного анализа позволяет разработать прогностические модели для оценки степени злокачественности опухоли, в том числе с использованием T2-взвешенных изображений [16, 23].

В части исследований была выявлена отрицательная обратная связь между ИКД и клеточностью опухоли [14]. Тем не менее большинство работ по оценке биологии опухоли остаются на этапе оценки корреляций, а прогностические модели доступны только для предсказания агрессивности опухоли. Интеграция радиомики и генетики получила название «радиогеномика», цель которой — корреляция между количественными показателями диагностического изображения и экспрессией специфических опухолевых рецепторов [36]. Несмотря на относительно недавнее появление, радиогеномике посвящено большое количество исследований. Следует понимать, что как количественные показатели мультипараметрической МРТ, так и генетическая информация отражают патоморфологический статус опухоли.

В работе N. Jamshidi и соавт. [37] оценивались количественные параметры мультипараметрической МРТ и генетические варианты неизменённой ткани и опухолевых

очагов предстательной железы: выявлена взаимосвязь между количественными маркерами диагностического изображения и генетическими особенностями тканей.

В исследовании R. Stoyanova и соавт. [38] показана значимая корреляция между некоторыми наборами генов и количественными показателями изображений, что позволило распределить пациентов по группам риска.

Результаты исследований демонстрируют потенциал радиогеномики для оценки генетических характеристик, которые могут быть использованы в персонализированном лечении опухолей. Таким образом, современные исследования в области радиомики предстательной железы сосредоточены прежде всего на гистопатологическом уровне, с большой перспективой для обнаружения опухолей и стратификации агрессивности, в то время как для других биологических характеристик опухолей ещё предстоит разработка прогностических моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диагностика рака предстательной железы основывается на сочетании гистологических данных и медицинской визуализации, в первую очередь мультипараметрической МРТ. Текстуальный анализ предлагает возможность объективной, неинвазивной стратификации пациентов с точки зрения возможных вариантов лечения. Несмотря на ограниченное число исследований, получены многообещающие данные о возможности дифференциальной диагностики клинически значимого рака предстательной железы, включая градацию по шкале Глисона.

Для внедрения радиомики в рутинную практику в будущем необходимы крупные проспективные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Вклад авторов. П.Б. Гележе — поиск публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; И.А. Блохин — редактирование текста рукописи; С.С. Семенов — редактирование текста рукописи, создание изображений; D. Caruso — экспертная оценка, утверждение финальной версии. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Authors' contribution. P.B. Gelezhe — search for publications, writing the text of the manuscript; I.A. Blokhin — editing the text of the manuscript; S.S. Semenov — editing the text of the manuscript, creating images; D. Caruso — expert opinion, approval of the final version. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turkbey V., Rosenkrantz A.B., Haider M.A., et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2 // European Urology. 2019. Vol. 76, N 3. P. 340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033

2. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M., et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 19. P. 1767–1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993
3. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study // *The Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10071. P. 815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
4. Purysko A.S., Rosenkrantz A.B., Barentsz J.O., et al. PI-RADS version 2: a pictorial update // *Radiographics*. 2016. Vol. 36, N 5. P. 1354–1372. doi: 10.1148/rg.2016150234
5. Patel N., Henry A., Scarsbrook A. The value of MR textural analysis in prostate cancer // *Clin Radiol*. 2019. Vol. 74, N 11. P. 876–885. doi: 10.1016/j.crad.2018.11.007
6. Sala E., Mema E., Himoto Y., et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging // *Clin Radiol*. 2017. Vol. 72, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.013
7. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas // *Cancer Chemother Rep*. 1966. Vol. 50, N 3. P. 125–128.
8. Young J.C., Jeong K.K., Kim N., et al. Functional MR imaging of prostate cancer // *Radiographics*. 2007. Vol. 27, N 1. P. 63–75. doi: 10.1148/rg.271065078
9. Nketiah G., Elschot M., Kim E., et al. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results // *Eur Radiol*. 2017. Vol. 27, N 7. P. 3050–3059. doi: 10.1007/s00330-016-4663-1
10. Morone M., Bali M.A., Tunariu N., et al. Whole-body MRI: current applications in oncology // *AJR Am J Roentgenol*. 2017. Vol. 209, N 6. P. W336–W349. doi: 10.2214/AJR.17.17984
11. Nowak J., Malzahn U., Baur A.D., et al. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer // *Acta Radiol*. 2016. Vol. 57, N 1. P. 107–114. doi: 10.1177/0284185114561915
12. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data // *Radiology*. 2016. Vol. 278, N 2. P. 563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
13. Summers R.M. Texture analysis in radiology: does the emperor have no clothes? // *Abdominal Radiology*. 2017. Vol. 42, N 2. P. 342–345. doi: 10.1007/s00261-016-0950-1
14. Bleker J., Kwee T.C., Dierckx R.A., et al. Multiparametric MRI and auto-fixed volume of interest-based radiomics signature for clinically significant peripheral zone prostate cancer // *Eur radiol*. 2020. Vol. 30, N 3. P. 1313–1324. doi: 10.1007/s00330-019-06488-y
15. Scalco E., Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications // *Br J Radiol*. 2017. Vol. 90, N 1070. P. 20160642. doi: 10.1259/bjr.20160642
16. Wibmer A., Hricak H., Gondo T., et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores // *Eur Radiol*. 2015. Vol. 25, N 10. P. 2840–2850. doi: 10.1007/s00330-015-3701-8
17. Losnegard A., Reisæter L., Halvorsen O.J., et al. Magnetic resonance radiomics for prediction of extraprostatic extension in non-favorable intermediate- and high-risk prostate cancer patients // *Acta Radiol*. 2020. Vol. 61, N 11. P. 1570–1579. doi: 10.1177/0284185120905066
18. Larue R.T., Defraene G., Ruyscher D., et al. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures // *Br J Radiol*. 2017. Vol. 90, N 1070. P. 20160665. doi: 10.1259/bjr.20160665
19. Court L.E., Fave X., Mackin D., et al. Computational resources for radiomics // *Translational Cancer Research*. 2016. Vol. 5, N 4. P. 340–348. doi: 10.21037/tcr.2016.06.17

20. Laplacian of Gaussian Filter [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://academic.mu.edu/phys/matthysd/web226/Lab02.htm>. Дата обращения: 21.11.2021.
21. Fehr D., Veeraraghavan H., Wibmer A., et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. Vol. 112, N 46. P. E6265–E6273. doi: 10.1073/pnas.1505935112
22. Sidhu H.S., Benigno S., Ganeshan B., et al. Textural analysis of multiparametric MRI detects transition zone prostate cancer // *Eur Radiol*. 2017. Vol. 27, N 6. P. 2348–2358. doi: 10.1007/s00330-016-4579-9
23. Vignati A., Mazzetti S., Giannini V., et al. Texture features on T2-weighted magnetic resonance imaging: new potential biomarkers for prostate cancer aggressiveness // *Phys Med Biol*. 2015. Vol. 60, N 7. P. 2685–2701. doi: 10.1088/0031-9155/60/7/2685
24. Sierra P.S., Damodaran S., Jarrard D. Clinical and pathologic factors predicting reclassification in active surveillance cohorts // *Int Braz J Urol*. 2018. Vol. 44, N 3. P. 440. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0320
25. Murciano-Goroff Y.R., Wolfsberger L.D., Parekh A., et al. Variability in MRI vs. ultrasound measures of prostate volume and its impact on treatment recommendations for favorable-risk prostate cancer patients: a case series // *Radiat Oncol*. 2014. Vol. 9. P. 200. doi: 10.1186/1748-717X-9-200
26. Engels R.R., Israël B., Padhani A.R., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer: what urologists need to know. Part 1: acquisition // *Eur Urology*. 2020. Vol. 77, N 4. P. 457–468. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.021
27. Min X., Li M., Dong D., et al. Multi-parametric MRI-based radiomics signature for discriminating between clinically significant and insignificant prostate cancer: cross-validation of a machine learning method // *Eur J Radiol*. 2019. Vol. 115. P. 16–21. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.03.010
28. Westphalen A.C., McCulloch C.E., Anaokar J.M., et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel // *Radiology*. 2020. Vol. 296, N 1. P. 76–84. doi: 10.1148/radiol.2020190646
29. Xu L., Zhang G., Zhao L., et al. Radiomics based on multiparametric magnetic resonance imaging to predict extraprostatic extension of prostate cancer // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. P. 940. doi: 10.3389/fonc.2020.00940
30. Kuess P., Andrzejewski P., Nilsson D., et al. Association between pathology and texture features of multi parametric MRI of the prostate // *Phys Med Biol*. 2017. Vol. 62, N 19. P. 7833–7854. doi: 10.1088/1361-6560/aa884d
31. Riaz N., Afaq A., Akin O., et al. Pretreatment endorectal coil magnetic resonance imaging findings predict biochemical tumor control in prostate cancer patients treated with combination brachytherapy and external-beam radiotherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. Vol. 84, N 3. P. 707–711. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.009
32. Gnep K., Fargeas A., Gutiérrez-Carvajal R.E., et al. Haralick textural features on T2-weighted MRI are associated with biochemical recurrence following radiotherapy for peripheral zone prostate cancer // *J Magn Reson Imaging*. 2017. Vol. 45, N 1. P. 103–117. doi: 10.1002/jmri.25335
33. Ginsburg S.B., Rusu M., Kurhanewicz J., et al. Computer extracted texture features on T2w MRI to predict biochemical recurrence following radiation therapy for prostate cancer // *SPIE*. 2014. Vol. 9035. P. 903509. doi: 10.1117/12.2043937
34. Park S.Y., Kim C.K., Park B.K., et al. Prediction of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with prostate cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Initial results // *European Radiology*. 2011. Vol. 21, N 5. P. 1111–1118. doi:

10.1007/s00330-010-1999-9

35. Woo S., Kim S.Y., Cho J.Y., et al. Preoperative evaluation of prostate cancer aggressiveness: Using ADC and ADC ratio in determining gleason score // *AJR Am J Roentgenol.* 2016. Vol. 207, N 1. P. 114–120. doi: 10.2214/AJR.15.15894
36. Incoronato M., Aiello M., Infante T., et al. Radiogenomic analysis of oncological data: a technical survey // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 4. P. 805. doi: 10.3390/ijms18040805
37. Jamshidi N., Margolis D.J., Raman S., et al. Multiregional radiogenomic assessment of prostate microenvironments with multiparametric MR imaging and DNA whole-exome sequencing of prostate glands with adenocarcinoma // *Radiology.* 2017. Vol. 284, N 1. P. 109–119. doi: 10.1148/radiol.2017162827
38. Stoyanova R., Pollack A., Takhar M., et al. Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, N 33. P. 53362–53376. doi: 10.18632/oncotarget.10523

REFERENCES

1. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
2. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767–1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993
3. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 2017;389(10071):815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
4. Puryrsko AS, Rosenkrantz AB, Barentsz JO, et al. PI-RADS version 2: a pictorial update. *Radiographics.* 2016;36(5):1354–1372. doi: 10.1148/rg.2016150234
5. Patel N, Henry A, Scarsbrook A. The value of MR textural analysis in prostate cancer. *Clin Radiol.* 2019;74(11):876–885. doi: 10.1016/j.crad.2018.11.007
6. Sala E, Mema E, Himoto Y, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clin Radiol.* 2017;72(1):3–10. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.013
7. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125–128.
8. Young JC, Jeong KK, Kim N, et al. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics.* 2007;27(1): 63–75. doi: 10.1148/rg.271065078
9. Nketiah G, Elschot M, Kim E, et al. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results. *Eur Radiol.* 2017;27(7):3050–3059. doi: 10.1007/s00330-016-4663-1
10. Morone M, Bali MA, Tunariu N, et al. Whole-body MRI: current applications in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(6):W336–W349. doi: 10.2214/AJR.17.17984
11. Nowak J, Malzahn U, Baur AD, et al. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer. *Acta Radiol.* 2016;57(1):107–114. doi: 10.1177/0284185114561915
12. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology.* 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
13. Summers RM. Texture analysis in radiology: Does the emperor have no clothes? *Abdom Radiol.* 2017;42(2):342–345. doi: 10.1007/s00261-016-0950-1

14. Bleker J, Kwee TC, Dierckx RA, et al. Multiparametric MRI and auto-fixed volume of interest-based radiomics signature for clinically significant peripheral zone prostate cancer. *Eur Radiol.* 2020;30(3):1313–1324. doi: 10.1007/s00330-019-06488-y
15. Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160642. doi: 10.1259/bjr.20160642
16. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol.* 2015;25(10):2840–2850. doi: 10.1007/s00330-015-3701-8
17. Losnegard A, Reisæter L, Halvorsen OJ, et al. Magnetic resonance radiomics for prediction of extraprostatic extension in non-favorable intermediate- and high-risk prostate cancer patients. *Acta Radiol.* 2020;61(11):1570–1579. doi: 10.1177/0284185120905066
18. Larue RT, Defraene G, Ruyscher DD, et al. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: A review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160665. doi: 10.1259/bjr.20160665
19. Court LE, Fave X, Mackin D, et al. Computational resources for radiomics. *Translational Cancer Research.* 2016;5(4):340–348. doi: 10.21037/tcr.2016.06.17
20. Laplacian of Gaussian Filter [Electronic resource]. Available from: <https://academic.mu.edu/phys/matthysd/web226/Lab02.htm>. Accessed: 21.11.2021.
21. Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(46):E6265–E6273. doi: 10.1073/pnas.1505935112
22. Sidhu HS, Benigno S, Ganeshan B, et al. Textural analysis of multiparametric MRI detects transition zone prostate cancer. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2348–2358. doi: 10.1007/s00330-016-4579-9
23. Vignati A, Mazzetti S, Giannini V, et al. Texture features on T2-weighted magnetic resonance imaging: new potential biomarkers for prostate cancer aggressiveness. *Phys Med Biol.* 2015;60(7):2685–2701. doi: 10.1088/0031-9155/60/7/2685
24. Sierra PS, Damodaran S, Jarrard D. Clinical and pathologic factors predicting reclassification in active surveillance cohorts. *Int Braz J Urol.* 2018;44(3):440. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0320
25. Murciano-Goroff YR, Wolfsberger LD, Parekh A, et al. Variability in MRI vs. ultrasound measures of prostate volume and its impact on treatment recommendations for favorable-risk prostate cancer patients: a case series. *Radiat Oncol.* 2014;9:200. doi: 10.1186/1748-717X-9-200
26. Engels RR, Israël B, Padhani AR, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer: what urologists need to know. Part 1: acquisition. *Eur Urology.* 2020;77(4):457–468. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.021
27. Min X, Li M, Dong D, et al. Multi-parametric MRI-based radiomics signature for discriminating between clinically significant and insignificant prostate cancer: cross-validation of a machine learning method. *Eur J Radiol.* 2019;115:16–21. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.03.010
28. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology.* 2020;296(1):76–84. doi: 10.1148/radiol.2020190646
29. Xu L, Zhang G, Zhao L, et al. Radiomics based on multiparametric magnetic resonance imaging to predict extraprostatic extension of prostate cancer. *Front Oncol.* 2020;10:940. doi: 10.3389/fonc.2020.00940
30. Kuess P, Andrzejewski P, Nilsson D, et al. Association between pathology and texture features of multi parametric MRI of the prostate. *Phys Med Biol.* 2017;62(19):7833–7854. doi: 10.1088/1361-6560/aa884d

31. Riaz N, Afaq A, Akin O, et al. Pretreatment endorectal coil magnetic resonance imaging findings predict biochemical tumor control in prostate cancer patients treated with combination brachytherapy and external-beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):707–711. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.009
32. Gnep K, Fargeas A, Gutiérrez-Carvajal RE, et al. Haralick textural features on T2-weighted MRI are associated with biochemical recurrence following radiotherapy for peripheral zone prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(1):103–117. doi: 10.1002/jmri.25335
33. Ginsburg SB, Rusu M, Kurhanewicz J, et al. Computer extracted texture features on T2w MRI to predict biochemical recurrence following radiation therapy for prostate cancer. *SPIE*. 2014;9035:903509. doi: 10.1117/12.2043937
34. Park SY, Kim CK, Park BK, et al. Prediction of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with prostate cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Initial results. *Eur Radiol*. 2011;21(5):1111–1118. doi: 10.1007/s00330-010-1999-9
35. Woo S, Kim SY, Cho JY, et al. Preoperative evaluation of prostate cancer aggressiveness: Using ADC and ADC ratio in determining gleason score. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(1):114–120. doi: 10.2214/AJR.15.15894
36. Incoronato M, Aiello M, Infante T, et al. Radiogenomic analysis of oncological data: a technical survey. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):805. doi: 10.3390/ijms18040805
37. Jamshidi N, Margolis DJ, Raman S, et al. Multiregional radiogenomic assessment of prostate microenvironments with multiparametric MR imaging and DNA whole-exome sequencing of prostate glands with adenocarcinoma. *Radiology*. 2017;284(1):109–119. doi: 10.1148/radiol.2017162827
38. Stoyanova R, Pollack A, Takhar M, et al. Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies. *Oncotarget*. 2016;7(33):53362–53376. doi: 10.18632/oncotarget.10523

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
Автор, ответственный за переписку:	The author responsible for the correspondence:
Гележе Павел Борисович , к.м.н.; адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1072-2202 ; eLibrary SPIN: 4841-3234; e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com	Pavel B. Gelezhe , MD, Cand. Sci. (Med.); address: 24-1 Petrovka street, 127051 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1072-2202 ; eLibrary SPIN: 4841-3234; e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com
Соавторы:	Co-authors:
Блохин Иван Андреевич ; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2681-9378 ; eLibrary SPIN: 3306-1387; e-mail: i.blokhin@npcmr.ru	Ivan A. Blokhin ; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2681-9378 ; eLibrary SPIN: 3306-1387; e-mail: i.blokhin@npcmr.ru
Семёнов Серафим Сергеевич ; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2585-0864 ; eLibrary SPIN: 4790-0416; e-mail: s.semenov@npcmr.ru	Serafim S. Semenov , MD; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2585-0864 ; eLibrary SPIN: 4790-0416; e-mail: s.semenov@npcmr.ru
Damiano Caruso , MD, PhD; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9285-4764 ; e-mail: dcaruso85@gmail.com	Damiano Caruso , MD, PhD; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9285-4764 ; e-mail: dcaruso85@gmail.com