Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В СЕГМЕНТАЦИИ ГЛИОМ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹А. В. Далечина, ²М. Г. Беляев, ³А. Н. Тюрина, ³С. В. Золотова, ³И. Н. Пронин, ³А. В. Голанов ¹АО «Деловой центр нейрохирургии» (Центр «Гамма-нож»), Москва, Россия ²Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия ³НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Глиома является одной из наиболее распространенных первичных опухолей головного мозга среди взрослого населения. Наиболее агрессивная форма глиомы — глиобластома — характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Медиана общей выживаемости пациентов с глиобластомами составляет около 15 месяцев. Лечение глиом требует комплексного подхода, сочетающего применение хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. Определение границ опухоли — важнейший этап планирования лучевого лечения. Стремительно развивающиеся методы диагностики позволили существенно шагнуть вперед в решении этой проблемы. Однако выбор оптимального объема облучения по-прежнему остается спорным вопросом в силу сложной биологической природы и высокой инвазивности опухоли, а также субъективности восприятия данных нейровизуализации специалистом. Применение методов машинного обучения для анализа медицинских изображений на сегодняшний день представляет собой многообещающий инструмент для решения проблемы сегментации глиом на основании данных различных МРТ-последовательностей. Работа посвящена обзору наиболее современных методов, используемых для автоматической сегментации глиом различной степени злокачественности.

Ключевые слова: глиома, глиобластома, сегментация, радиотерапия, глубокое обучение, машинное обучение, сверточная нейронная сеть

MACHINE LEARNING IN GLIOMA SEGMENTATION FOR STEREOTACTIC RADIATION THERAPY PLANNING

¹A. V. Dalechina, ²M. G. Belyaev, ³A. N. Tyurina, ³S. V. Zolotova, ³I. N. Pronin, ³A. V. Golanov ¹JSC «Neurosurgery business Center» (Moscow Gamma Knife Center), Moscow, Russia ²Skolkovo institute of science and technology, Moscow, Russia ³Burdenko neurosurgical institute, Moscow, Russia

Glioma is one of the most common primary tumors among adults. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive form of glioma with very poor prognosis. The median patient survival is about 15 months. Treatment of glioma requires a complex approach combining surgical resection, chemotherapy and radiation therapy. Definition of the tumor border is the important step of radiation therapy treatment planning. The rapid development of the diagnostic methods made it possible to address this challenging task. However, the optimal treatment volume is still a matter of debate due to the complex biological behavior and high invasiveness of the tumor. Furthermore, the subjective interpretation of the visual information by the expert existed. So far, the application of machine learning in image analysis is a promising tool for glioma segmentation in multimodal MRI imaging. This review aims to summarize recent works using machine learning in high — and low — grade glioma segmentation.

Key words: glioma, glioblastoma, segmentation, radiation therapy, deep learning, machine learning, convolutional neural network

Для цитирования: Далечина А. В., Беляев М. Г., Тюрина А. Н., Золотова С. В., Пронин И. Н., Голанов А. В. Методы машинного обучения в сегментации глиом для планирования стереотаксической лучевой терапии // Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 2. С. 24–31, DOI: http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-24-31.

Введение. Глиома является одной из наиболее распространенных первичных опухолей головного мозга

среди взрослого населения. Наиболее агрессивная форма глиомы, глиобластома, характеризуется крайне

неблагоприятным прогнозом. Медиана общей выживаемости пациентов с глиобластомами составляет около 15 месяцев. Хирургическое удаление и комбинированная химиолучевая терапия позволяют лишь на определенный срок обеспечить контроль роста опухоли. При этом лучевые методы лечения существенно влияют на продолжительность и качество жизни пациента. На сегодняшний день не существует общепринятой стратегии лучевой терапии для пациентов с глиобластомами. При всей вариабельности подходов достоверно неизвестно, какая методика облучения наиболее эффективна, не определены оптимальные режимы фракционирования и дозы, целевые объемы и краевые захваты. Не оценено в полной мере влияние биологических особенностей опухоли, клинических параметров, данных нейровизуализации, а также проведенного ранее лечения на результаты стереотаксического облучения. Проблемы комплексного лечения глиобластом связаны со сложностями в понимании процессов, происходящих в тканях, на которые влияют как сама опухоль, так и последствия хирургического, химиотерапевтического, лучевого воздействия. Прогрессирование глиом высокой степени злокачественности является сложным биологическим феноменом, который зависит от многих факторов: локализации опухоли, тотальности микрохирургического удаления, применения химиотерапии, молекулярно-биологических характеристик опухолевой ткани, особенностей оконтуривания клинических объемов и т.д.

За последние 5–10 лет в радиационной онкологии произошли значительные изменения, появились новые современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний. Технологический прогресс привел к увеличению количества различной информации о пациенте и его заболевании, включающей молекулярно-генетические характеристики опухоли, данные нейровизуализации, дозиметрические параметры облучения. Для того чтобы выбрать оптимальную тактику лечения, необходимо учитывать весь объем доступной информации. Машинное обучение является многообещающим инструментом в решении задач оптимизации выбора лечебной тактики глиом высокой степени злокачественности, способным изменить существующие подходы к лечению.

Большинство публикаций по проблеме использования машинного обучения в контексте лечения глиом посвящены задачам анализа данных визуализации. Изображения магнитно-резонансной томографии содержат множество информации о структуре тканей, форме, размере, локализации патологического очага. Машинное обучение позволяет систематизировать сбор этих данных и выявить закономерности, которые крайне трудно обнаружить человеку.

Представленная работа посвящена анализу литературы по одному из основных направлений, представляющих интерес для лучевой терапии, — сегментации глиом на основании данных различных MPT-последовательностей.

Подходы к определению контуров глиомы для планирования лучевой терапии. Процесс выбора объема облучения является важнейшим этапом планирования лучевой терапии и состоит из определения видимой части опухоли (англ. GTV, Gross Tumor Volume) и зоны субклинического распространения опухоли (англ. CTV, Clinical Tumor Volume). В планируемую зону облучения входят различные компоненты, такие как контрастируемая часть опухоли (зона остаточного фрагмента после хирургической резекции), не накапливающая контрастное вещество часть опухоли, зоны инфильтрации, некроза, отека [1].

Несмотря на совершенствование методов визуализации и лучевой терапии, определение оптимального объема облучения глиом остается крайне спорным вопросом, ответ на который варьируется в зависимости от исследовательских групп и нейроонкологических центров. К примеру, в рекомендациях Онкологической группы по лучевой терапии RTOG (англ. Radiation Therapy Oncology Group) лучевое лечение состоит из двух фаз: облучение СТУ, объема, включающего область перитуморального отека с краевым захватом 2 см, с последующим бустом на остаточную часть опухоли с краевым захватом 2 см (согласно исследованиям RTOG 0525 и RTOG 0825) [2, 3]. При этом Европейская организация по исследованию и лечению рака (англ. European Organization for Research and Treatment of Cancer — EORTC) придерживается подхода, при котором лучевое лечение реализуется в одну фазу без последующего изменения объема очага. Краевой захват в 2 см добавляется вокруг мишени, визуализируемой по МРТ.

В университетской клинике MD Anderson Cancer Center краевой захват относительно GTV составляет 2 см. В GTV входят ложе удаленной опухоли и зона повышенного контрастирования, однако область отека игнорируется [4]. Кроме того, с 2004 г. в нескольких исследования консорциума «New Approaches to Brain Tumor Therapy» CTV включал только видимую часть опухоли и краевой отступ в 5 мм.

Единого стандарта оконтуривания не существует даже внутри одного центра. Опрос радиационных онкологов в Канаде показал, что при планировании облучения глиом в режиме стандартной однофазной лучевой терапии 61 % клиницистов выбирали в качестве объема для облучения ложе удаленной опухоли и область повышенного накопления контраста с краевым захватом, 33% брали в объем облучения область отека в дополнение к послеоперационной полости и контрастирующей части опухоли [2].

Один из путей снижения субъективности интерпретации визуальной информации заключается в создании алгоритма автоматического оконтуривания. Автосегментация опухолей с применением методов машинного обучения — стремительно развивающееся направление. Под термином «машинное обучение» понимается методика, позволяющая компьютерной программе совершенствоваться по мере накопления опыта и данных. В работе С. Dupont и соавт. [1] отмечено, что подобный подход постепенно может стать стандартом создания контуров, поскольку применение данных методов позволяет создавать алгоритмы, способные анализировать изображения различных модальностей, обучаться на исторических данных и предсказывать контур мишени на новых данных, значительно сокращая временные затраты на сегментацию мишени вручную.

Машинное обучение в сегментации глиом. С точки зрения машинного обучения сегментацию тканей головного мозга можно рассматривать как задачу воксельной классификации, где определяется, к какой области (здоровые ткани, опухоль или отек) принадлежит тот или иной воксель. Методы, применяемые для решения этой задачи, условно можно разделить на два класса: методы «классического» машинного обучения (метод опорных векторов, деревья принятия решений и др.) и глубокие сверточные сети. Оба подхода основываются на выявлении важных признаков, необходимых для классификации каждого вокселя, извлечения этих признаков, моделирования взаимосвязей между ними, а также на предварительной разметке изображений экспертом.

Классические методы машинного обучения используют вручную сконструированные признаки, такие как интенсивность и градиенты изображения, морфологические свойства и т.д. Согласно данным литературы метод опорных векторов, деревья решений, метод ближайших соседей долгое время оставались крайне популярным решением в задаче сегментации МР-изображений, как в случае сегментации здоровых тканей головного мозга (белое, серое вещество), так и в определении границ патологического образования [5]. Однако этим методам свойственны следующие недостатки [6]: 1) чувствительность к нормализации интенсивности и текстурным признакам исходных изображений 2) подобранные признаки могут быть неоптимальными для построения модели классификации, при этом даже эксперту не всегда очевидно, как определить оптимальные 3) установленные признаки не могут быть изменены в процессе обучения модели [7].

Глубокое обучение является частным случаем машинного обучения, позволяющим решить проблему обучения, вводя представления, выражающиеся через более простые концепции, при этом более абстрактные свойства определяются через менее абстрактные. К примеру, для распознавания изображения, представленного в виде набора множества значений пикселей, необходимо разбить «сложное» изображение на ряд более простых вложенных изображений, каждое из которых описывается отдельным слоем модели. Входной слой содержит параметры исходного изображения, за ним идут «скрытые» слои, которые извлекают из изображения более абстрактные признаки, а выходной слой принимает финальное решение на основании полученных признаков [8].

Примером модели глубокого обучения является сверточная нейронная сеть (англ. Convolutional neural network). Сверточная нейронная сеть — специальная модель искусственной нейронной сети, показавшая наилучшие результаты в распознавании образов. Свое название сверточная сеть получила из-за наличия операции свертки, которая заключается в умножении каждого фрагмента изображения на матрицу (ядро) свертки поэлементно, а результат суммируется и записывается в аналогичную позицию выходного изображения. Глубокие сверточные нейросети ушли далеко вперед в задачах сегментации изображений, продемонстрировав свои преимущества (более высокие показатели чувствительности и специфичности модели и меры сходства исходного контура и модельного, dice коэффициент) над методами опорных векторов и деревьями решений [9].

В силу высокой клинической значимости и сложной природы патологического очага проблема компьютерной сегментации опухолей головного мозга в течение последних нескольких лет привлекала особое внимание специалистов. В результате было создано множество различных алгоритмов для полуавтоматической и автоматической сегментации глиом.

В 2012 г. впервые совместно с одной из крупнейших международных конференций в области применения компьютерных технологий в медицине МІС-CAI (англ. International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention) было организовано масштабное ежегодное исследование BRATS (англ. Multimodal Brain Tumor Segmentation Challenge) по оценке и сравнению алгоритмов сегментации глиом различной степени злокачественности. Участникам предоставлялся набор нативных данных магнитно-резонансной томографии глиом высокой и низкой степени злокачественности. Выборки для обучения моделей и для последующей оценки результатов сегментации (процедура валидации) включали МРТ-изображения глиом до операции (в первые годы проведения конкурса присутствовали и послеоперационные МРТ-исследования) различной модальности (Т1 без и с к/у, Т2-ВИ (взвешенные изображения), T2 Flair), на которых были определены контуры каждой области глиомы несколькими экспертами. Характеристики анализируемых данных визуализации и размеры выборок (количество пациентов) представлены в табл. 1 и 2.

Одна из задач заключалась в разработке собственного метода оконтуривания различных зон глиом (зона повышенного сигнала, некротическая часть, зона контрастирования, отек и неконтрастируемая часть опухоли), используя предоставленную обучающую выборку. Зоны глиом представлены на рисунке.

Таблица 1

Название	МРТ-последовательность	Свойство	Плоскость сканирования	Толщина среза
T1	Т1-взвешенные	Без контрастного усиления	Сагиттальная или аксиальная	Различна (1–5 мм)
T1+Gd	Т1-взвешенные	С контрастным усилением (гадолиний)	Аксиальная 3D	Различна (1–3 мм)
Τ2	Т2-взвешенные	Без контрастного усиления	Аксиальная 2D	Различна (2–4 мм)
T2-FLAIR	Т2-взвешенные	Без контрастного усиления	Аксиальная или коронарная или сагиттальная 2D	Различна (1–5 мм)

Характеристики выборки для BRATS [10]

Таблица 2

Распределение данных для обучения и проверки моделей по годам [10]

Год	Общее количество пациентов	Количество пациентов для обучения модели	Количество пациентов для проверки модели	Задачи	Тип данных
2012	50	35	15	Сегментация	Только МРТ до операции
2013	60	35	25	Сегментация	Только МРТ до операции
2014	238	200	38	Сегментация Прогрессия опухоли	MPT до и после операции
2015	253	200	53	Сегментация Прогрессия опухоли	MPT до и после операции
2016	391	200	191	Сегментация Прогрессия опухоли	MPT до и после операции
2017	477	285	192	Сегментация Прогнозирование выживаемости	Только МРТ до операции
2018	542	285	257	Сегментация Прогнозирование выживаемости	Только МРТ до операции



Рисунок. Вся опухоль (желтая маска), ядро опухоли (красная маска), контрастируемая часть опухоли (синяя маска), некротические/кистозные компоненты в контрастируемой части опухоли (зеленая маска)

Результаты оценивались с помощью известных метрик: коэффициента Дайса (англ. Dice), чувствительности и специфичности.

Анализ ежегодных итогов этого исследования позволяет выявить работы авторов, продемонстрировавшие лучшие алгоритмы сегментации глиом.

Основные подходы, используемые для сегментации опухолей головного мозга с применением глубокого обучения, представлены в обзоре Е. Lotan и соавт. [6]. Их можно разделить на три основных класса в зависимости от архитектуры сети: разделение изображения на патчи (patch based подход: изображение разбивается на небольшие участки вокруг определенного вокселя, содержащие несколько других вокселей), полновсверточные нейросети, каскадные модели (каждый следующий слой сети улучшает результат предыдущего).

Большинство моделей на основе сверточных нейросетей сейчас используют подход, основанный на выделении патчей [11–13]. Такой подход позволяет выявить более сложные и абстрактные признаки нелинейного представления данных. Регеіга и соавт. представили 2D-архитектуру с нормализацией интенсивности патчей. Данные для обучения были дополнены с помощью поворота патчей и использования 3×3 сверточных ядер, расположенных в несколько сверточных слоев, что позволило создать более глубокую архитектуру, минимизируя вычислительные ресурсы. Использование предложенного подхода в работах Р. Dvorak, B. Menze [14] и L. Zhao, K. Jia [15] позволило достичь результатов, сравнимых с лучшими на соревновании BRATS 2013 и 2014.

В работе М. Наvaei и соавт. [16] реализуется подход на основе многоуровневой архитектуры, получаемой в результате комбинации признаков из двух нейросетей с разными параметрами свертки. Результаты были улучшены путем построения каскадов из разработанных моделей. Для устранения дисбаланса между классами, а именно возникновения большего количества вокселей, принадлежащих к нормальным тканям, чем к опухоли, было реализовано двухфазное обучение. На первом этапе модель обучалась на данных с равной вероятностью классов, и только последние слои обучались на несбалансированных данных, сохраняя веса всех предыдущих слоев зафиксированными. Авторами отмечено, что такой подход превзошел лучшие результаты на соревновании по сегментации опухолей BRATS и даже на этапе тестирования был значительно быстрее.

В работе G. Urban и соавт. продемонстрирована хорошая точность, несмотря на использование гораздо меньшей выборки для обучения (10 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и 20 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности) при построении трехмерной сверточной нейросети [17]. Построение трехмерной сети позволило использовать информацию от трехмерного МРТ-исследования, но увеличило вычислительные затраты.

Метод, основанный на разбиении на патчи, показал высокую эффективность в сегментации структур головного мозга. В 2014 г. Ј. Long и соавт. представили полносверточную нейросеть для семантической сегментации изображений [18]. В 2016 г. полносверточная нейронная сеть была использована в работе Р. Chang для сегментации патологий головного мозга, продемонстрировав лучшие результаты на BRATS 2016 [19].

Следующим этапом развития нейросетевых архитектур для сегментации медицинских изображений была работа О. Ronneberger и соавт. [20], в которой авторы предложили сверточную нейронную сеть Unet, имеющую преимущества в использовании небольшого количества данных для обучения, но показывающую значительно лучшие результаты в решении реальных задач, чем остальные алгоритмы. В отличии от классических полносверточных сетей, U-net содержит пробросы — дополнительные соединения слоев сети, которые позволяют передавать информацию из энкодера декодеру и тем самым уточнять пространственную локализацию найденных паттернов.

В 2017 г. К. Катпіtsas и соавт. [21] представили архитектуру Deep Medic. Deep Medic — одна из специализированных архитектур для сегментации MPT-изображений. Эта сеть является полносверточной нейронной сетью с двумя входами: один вход стандартного разрешения, второй вход дает больше пространственной информации за счет низкоразмерного представления. При этом предполагается, что изображение изотропно, и для анализа используются стандартные трехмерные свертки.

На данный момент комбинации этих архитектур показывают лучшие результаты при сегментации глиом. Так, например, комбинация двух сетей Deep Medic [21], модель на основе трех полносверточных нейросетей [18] и U-net [20] заняли первое место на Brats 2017 с Dice коэффициентом 0,76, 0,82; 0,90; чувствительностью 79; 78; 91% и специфичностью больше чем 99% для областей повышенного накопления контраста, некроза и для всей опухоли, соответственно.

В 2018 г. лучший результат BRATS был достигнут в работе А. Мугопепко [22]. Для сегментации областей глиомы была использована архитектура нейросети автокодера с добавлением вариационного автоэнкодера для восстановления входного изображения для регуляризации общего декодера и введения дополнительных ограничений на его слои. Средние Dice коэффициенты на тестовых данных 0,76, 0,88 и 0,82 для зоны повышенного сигнала, всей опухоли и контрастирующей части соответственно.

Хотя алгоритмы автоматического оконтуривания глиом имеют высокие показатели эффективности применения в модельных задачах, имплементация этих алгоритмов в рутинную клиническую практику вызывает много сложностей. Модельные задачи характеризуются ограниченным числом выборок как для обучения, так и для валидации результатов. При этом модельные данные значительно отличаются от реальных, используемых в клинике. Например, для соревнования BRATS были подготовлены MPTизображения, подвергшиеся предварительной обработке для исключения костей черепа. Это упростило последующий анализ и сегментацию изображений, но дальнейшее применение методов автоматической сегментации, разработанных с использованием таких изображений, для оконтуривания реальных клинических случаев затруднительно.

Для планирования лучевой терапии глиом и оценки результатов проведенного лечения используются данные с нескольких томографов, что приводит к различию в технических особенностях аппаратуры, протоколах сканирования и т.д. Несмотря на активную работу в этой области, отсутствие стандартизации подходов к контрастированию по-прежнему остается проблемой для создания универсальных алгоритмов автосегментации [16, 23, 24]. Постоянно разрабатываемые новые МРТ-последовательности вносят дополнительную гетерогенность в данные [25].

Один из подходов к преодолению этих ограничений заключается в построении генеративных (порождающих) сетей, которые после обучения на множестве примеров способны генерировать такие примеры самостоятельно. В работе М. Адп и соавт. [26] представлен метод одновременной сегментации как глиомы, так и критических структур для планирования лучевой терапии на основе генеративного подхода, использующего априорные знания анатомии и байесовскую статистику. В предложенном подходе алгоритм для сегментации всего головного мозга, устойчивый к изменениям контрастности на различных МРТ-изображениях, объединен с моделью пространственной регуляризации формы мишени, используя генеративные нейросети. Для обучения модели использовался набор данных, предоставленный для соревнования BRATS 2015. Данные содержали 220 глиом высокой степени злокачественности и 54 глиомы низкой степени злокачественности различных типов. Экспертами было размечено четыре зоны глиомы на основе полученных данных при проведении МРТ-исследования в режимах: T2, T2 FLAIR, T1, T1 3D с контрастным усилением. Исследования получены из центров с различными характеристиками МР-томографов.

Для оценки метода авторы использовали три набора данных: 1) МРТ-серии (T1 3D с к/у, T2 FLAIR, T2-ВИ) 70 пациентов с глиобластомой, получивших радиотерапевтическое лечение в центре Rigshospitatet (Копенгаген, Дания), 2) данные соревнования BRATS 2015, содержащие МРТ-серии (Т1-ВИ, Т1 3D с к/у, T2 FLAIR, T2-BИ) до и после операции 53 пациентов с глиом высокой и низкой степени злокачественности 3) МРТ-изображения 7 пациентов с глиомами различной степени злокачественности из Национальной клиники неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания). В третьем эксперименте использовались T2-ВИ и новая последовательность, полученная с помощью метода двойной инверсии (англ. Double inversion recovery), при этом последовательность Т1-ВИ отсутствовала.

Несмотря на различия в томографах и различный набор последовательностей, модель показала хорошие результаты автосегментации, которые были оценены как визуально, так и с использованием метрик Dice коэффициента и расстояния Хаунсдорфа. Предложенный метод был устойчив к различию формы, локализации опухоли, интенсивности изображения. При тестировании на выборке из Дании контур, созданный с помощью модели, в некоторых случаях охватывал большую область, чем контур, созданный специалистом. Хотя авторы отмечают множество преимуществ используемого метода и высокую клиническую значимость, время сегментации опухоли составило около 40 минут, что превышает время оконтуривания вручную.

Другим важным вопросом внедрения алгоритмов автосегментации глиом в рутинную практику является система валидации предложенных методов на ретроспективных данных. Нарастающие вычислительные возможности и развитие нейросетевых алгоритмов в скором времени приведут к огромному числу различных методов автосегментации, которые потенциально могут быть использованы в клинике. Однако отсутствует единая система оценки эффективности и клинической значимости разрабатываемых методов для оконтуривания глиом.

Авторы работ [27, 28] по автоматической сегментации критических структур по КТ-изображениям для планирования лучевой терапии рака легкого и головы/шеи демонстрируют подходы к валидации применяемых методов в реальных клинических условиях. В работе проведено сравнение временных затрат на создание контура вручную и при использовании «автоматического» контура, а также степени согласованности контуров, сгенерированных нейросетевыми архитектурами, с экспертными. Авторы отмечают, что представленные в работе методы могут быть использованы для оценки клинической значимости и экономической эффективности любого алгоритма автоматического оконтуривания.

Создание оптимального алгоритма автоматического оконтуривания глиомы является более сложной задачей, чем сегментация других патологий головного мозга или органов риска. Клиническую значимость использования автоматически сгенерированных контуров невозможно оценить без исследования влияния особенностей определения контуров на последующий продолженный рост глиобластомы после лучевого лечения.

Повышение эффективности использование методов сегментации для определения оптимальных объемов облучения невозможно без использования дополнительных методов визуализации. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе появились работы, посвященные использованию методов молекулярной визуализации (ПЭТ, ОФЭКТ) и современных последовательностей МРТ (3D-спектроскопия, MP- диффузия и т.д.) для дифференциации продолженного роста и формирования объемов облучения [29, 30].

Методика МР-спектроскопии (МРС) занимает отдельную нишу в нейродиагностике. На основе данных, получаемых при использовании МР-спектроскопии, возможно неинвазивно получать сведения о метаболическом профиле опухолевой ткани. Существуют несколько разновидностей МРС: одновоксельная, мультивоксельная 2D и мультивоксельная 3D МР-спектроскопия. Наиболее информативной является 3D МР-спектроскопия, которая за одну серию позволяет исследовать весь объем опухолевой ткани, получить сведения о метаболическом профиле из различных участков опухоли, с захватом всего объема исследуемой области. Преимуществом 3D MPC является возможность наложения цветных параметрических карт распределения метаболитов опухолевого роста и их соотношений (Cho/NAA, NAA/Cr, Cho/Cr) на анатомические изображения (T1, T2, T2 Flair). Это позволяет определить границы опухоли и неизменного вещества головного мозга, что существенно повышает диагностическую эффективность данной методики.

Заключение. Анализ литературы и собственный опыт показывают, что на практике невозможно достичь согласия между экспертами в оконтуривании глиомы, особенно при определении границ опухоли для проведения лучевой терапии. Применение алгоритма автоматического создания контура позволит снизить вариабельность контуров между экспертами, однако по-прежнему не решит задачу точного определения границ патологического образования. В основе алгоритма автоматического оконтуривания должны лежать не только данные визуализации, но и морфологические, генетические особенности опухоли, а также клинические характеристики пациентов. При формировании открытых наборов данных для построения моделей автосегментации следует внедрить систему экспертной оценки как контуров, использующихся для обучения, так и результатов автоматического анализа.

**

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант РФФИ № 18-29-01054).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dupont C., Betrouni N., Reyns N. et al. On image segmentation methods applied to glioblastoma: state of art and new trends // *IRBM, Elsevier Masson.* 2016. Vol. 37 (3). P. 131–143.
- Zhao F., Li M., Kong L. et al. Delineation of radiation therapy target volumes for patients with postoperative glioblastoma: A review // Onco Targets Ther. 2016. Vol. 9. P. 3197–3204.
- Colman H., Berkey B.A., Maor M.H. et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 66 (3). P. 818–824.
- Chang E.L., Akyurek S., Avalos T. et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (1). P. 144–150.
- Akkus Z., Galimzianova A., Hoogi A. et al. Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions // J. Digit. Imaging. 2017. Vol. 30. P. 449–459.
- Lotan E., Jain R., Razavian N. et al. State of the Art: Machine Learning Applications in Glioma Imaging // AJR. Am. J. Roentgenol. 2019. Vol. 212. P. 26–37.
- Bauer S., Wiest R., Nolte L. et al. A survey of MRI-based medical image analysis for brain tumor studies // *Phys. Med. Biol.* 2013. P. 58. R97–R129.
- Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. *Deep Learning*. MIT Press, 2016.
- LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning // Nature. 2015. Vol. 521 (7553). P. 436.
- 10. Bakas S. et al. *Identifying the best machine learning algorithms* for brain tumor segmentation, progression assessment, and overall survival prediction in the BRATS challenge. arXiv preprint arXiv:1811.02629. 2018.
- Pereira S., Pinto A., Alves V., Silva C.A. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images // *IEEE Trans Med Imaging*. 2016. Vol. 35. P. 1240–1251.
- Kamnitsas K., Ledig C., Newcombe V.F.J. et al. Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation // Med. Image Anal. P. 2017. Vol. 36. P. 61–78.

- Zhang W., Li R., Deng H. et al. Deep convolutional neural networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation // *Neuroimage*. 2015. Vol. 108. P. 214–224.
- 14. Dvorak P., Menze B. Structured prediction with convolutional neural networks for multimodal brain tumor segmentation // Proceedings of the Multimodal Brain Tumor Segmentation Challenge (MICCAI-BRATS). Munich: Springer, 2015. P. 13–24.
- Zhao L., Jia K. Deep feature learning with discrimination mechanism for brain tumor segmentation and diagnosis // IEEE Xplore Digital Library website. ieeexplore.ieee.org/document/7415818/. Published 2015. Accessed August 15, 2018.
- Havaei M., Davy A., Warde-Farley D. et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks // *Med. Image Anal.* 2017. Vol. 35. P. 18–31.
- Urban G., Bendszus M., Hamprecht F.A. et al. Multi-modal brain tumor segmentation using deep convolutional neural networks // *Proceedings of the Multimodal Brain Tumor Segmentation Challenge (MICCAI-BRATS)*. Boston, MA, 2014. P. 31–35.
- Long J., Shelhamer E., Darrell T. Fully convolutional networks for semantic segmentation // *IEEE Xplore Digital Library website*. Ieeexplore.ieee. org/document/7298965/. Published 2015.
- Chang P. Fully convolutional deep residual neural networks for brain tumor segmentation. // Proceedings of Brainlesion: glioma, multiple sclerosis, stroke and traumatic brain injuries. Athens, Greece: Springer, 2016. P. 108–118.
- 20. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: convolutional networks for biomedical image segmentation // MICCAI: International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Munich, Germany: Springer, 2015. P. 234–241.
- 21. Kamnitsas K., Bai W., Ferrante S. et al. Ensembles of multiple models and architectures for robust brain tumour segmentation // *Proceedings of Brainlesion: glioma, multiple sclerosis, stroke and traumatic brain injuries.* Quebec City, Canada: Springer, 2017. P. 450–462.
- Myronenko A. 3D MRI brain tumor segmentation using autoencoder regularization // arXiv preprint arXiv:1810.11654. 2018.

- Ghafoorian M., Mehrtash A., Kapur T. et al. *Transfer learning for* domain adaptation in MRI: application in brain lesion segmentation. arXiv preprint arXiv:1702.07841. 2017.
- 24. Valindria V. V., Lavdas I., Bai W. et al. Domain adaptation for MRI organ segmentation using reverse classification accuracy // arXiv preprint arXiv:1806.00363. 2018.
- Mabray M.C., Barajas R.F., Cha S. Modern brain tumor imaging Brain Tumor // Res. Treat. 2015. Vol. 3. P. 8–23.
- Agn M., Munck P., Puonti O. et al. A modality-adaptive method for segmenting brain tumors and organs-at-risk in radiation therapy planning // Medical Image Analysis. 2019. Vol. 54. P. 220–237.
- Lustberg T., van Soest J., Gooding M. et al. Clinical evaluation of atlas and deep learning based automatic contouring for lung cancer // Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 2017. Vol. 126. P. 312–317.

- 28. Nikolov S. et al. Deep learning to achieve clinically applicable segmentation of head and neck anatomy for radiotherapy // arXiv preprint arXiv:1809.04430. 2018.
- Masch W.R. et al. Comparison of Diffusion tensor imaging and magnetic resonance perfusion imaging in differentiating recurrent brain neoplasm from radiation necrosis // Acad Radiol. 2016. Vol. 23 (5). P. 569–576.
- 30. Тюрина А.Н., Фадеева Л.М., Пронин И.Н. 3D-протонная MPспектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга // Научные материалы III Съезда национального общества нейрорентгенолов, СПб., 2016. С. 116–117. [Tyurina A.N., Fadeeva L.M., Pronin I.N. 3D-proton MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Scientific materials of the III Congress* of the National Society of Neuro X-ray Genol, St. Petersburg, 2016, pp. 116–117 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: *17.06.2019 г.* Контакт: *Тюрина Анастасия Николаевна, aturina@nsi.ru*

Сведения об авторах:

Далечина Александра Владимировна — кандидат физико-математических наук, медицинский физик, АО «Деловой центр нейрохирургии»; 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской переулок, д. 13/5; e-mail: adalechina@nsi.ru;

Беляев Михаил Геннадьевич — кандидат физико-математических наук, старший преподаватель, Сколковский институт науки и технологий, 121205, МО, ул. Нобеля, д. 3; e-mail: m.belyaev@skoltech.ru;

Тюрина Анастасия Николаевна — младший научный сотрудник, ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко; 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., д. 13/5; e-mail: aturina@nsi.ru;

Золотова Светлана Вячеславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии и радиохирургии, ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им.акад. Н. Н. Бурденко; 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., д. 13/5; e-mail: szolotova@nsi.ru; Пронин Игорь Николаевич — доктор медицинских наук. профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, академик РАН, ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко; 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., д. 13/5; e-mail: pronin@nsi.ru;

Голанов Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корр РАН, заведующий отделения радиотерапии и радиохирургии, ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко; 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., д. 13/5; e-mail: golanov@nsi.ru.

> Министерство здравоохранения РФ Министерство здравоохранения Самарской области Самарский государственный медицинский университет Российское Общество рентгенологов и радиологов информируют, что 19–20 сентября 2019 года в г. Самара состоится

поволжская радиологическая конференция

Приглашаются все желающие!

По вопросам участия обращаться: Мария Кисилева +7 (495) 646-01-55, доб 203 Моб.: +7 (915) 335-36-11 e-mail: *radiology2016@ctogroup.ru* www.radiology-school.ru