



Изкуствен интелект в радиогеномиката: Иновации в подкрепа на диагностика, терапевтични решения и прогностика в онкологията

от

Мария Димитрова Митева

Автореферат

на дисертация за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“
в професионално направление: 4.6. Информатика и компютърни науки
Докторска програма: Компютърни науки – Машинно самообучение

Ръководител: Професор д-р Мария Нишева-Павлова

София, България

Април 2025

Съдържание

1. Въведение	4
1.1. Описание на проблема	4
1.3. Комплексност на проблема.....	5
1.4. Изследователски области и методи.....	6
1.5. Цели и задачи на дисертацията.....	7
2. Теоретични основи и актуално състояние на изследванията по проблема	8
2.1. Теоретична рамка на компютърните науки и изкуствения интелект.....	8
2.1.1. Конволюционни невронни мрежи.....	8
2.1.2. CapsNets.....	9
2.1.3. Метод на ансамблите в машинното обучение	10
2.1.4. Метод на опорните вектори.....	10
2.2. Анализ на данни при медицински изображения.....	11
3. ЯМР и DICOM в контекста на анализ на медицински изображения с помощта на дълбочинно обучение	11
3.1. Обзор на ЯМР.....	11
3.2. Разбиране на координатни системи в ЯМР.....	12
3.2.1. Декартова координатна система.....	13
3.2.2. Ориентация на изображенията и равнини.....	14
4. Етика в медицинската образна диагностика в ерата на ИИ	15
5. Спецификация на данни и дизайн на експеримента.....	15
5.1. Набор от данни UPenn-GBM	16
5.1.1. Клинични и демографски данни.....	17
5.1.2. Радиомни данни	18
5.1.3. Данни от образна диагностика и генериране на изображения	20
5.2. Набор от данни BraTS.....	21
5.3. Дизайн на експеримента	22
6. Резултати и интерпретативен анализ	23
6.1. Общ преглед на набора от данни UPenn-GBM	23
6.1.1. Клинични и демографски данни: обобщение и анализ	23
6.1.2. Радиомни характеристики: извличане и основни резултати	26
6.1.3. Параметри на образна диагностика : технически преглед и изводи	27
6.1.4. Предиктивно моделиране: ансамблови подходи за предсказване на MGMT метилиране.....	28

6.1.4.1. Stacking класификатор: интеграция и оценка на представянето	28
6.1.4.2. Класификатор с Hard Voting: реализация и анализ на резултатите.....	31
6.1.5. Влияние на методите за предварителна обработка върху представянето на моделите	34
6.2. Резултати от набора от данни BraTS	36
7. Приноси и перспективи	36
7.1. Теоретични и методологични приноси на дисертационната работа.....	36
7.2. Експериментални приноси на дисертационната работа	37
7.3. Перспективи за бъдещо развитие	38
7.4. Декларация за оригиналност	39
7.5. Публикации по темата на дисертацията.....	39
7.6. Участие в конференции и научни сесии	40
Литература	40

1. Въведение

Радиоеномиката е иновативна и развиваща се научна област, която комбинира радиология и геномика с цел подобряване диагностиката, прогнозирането (по-точно прогностиката) и персонализираното лечение. Тя се прилага в онкологията, включително при мозъчни тумори, но не е ограничена само до тях – използва се и за други видове рак. Радиоеномиката се стреми да интегрира образни данни, като ядрено магнитен резонанс (ЯМР), с геномни и клинични данни, за да разкрие значими биологични зависимости. Например, един от ключовите биомаркери при глиобластом – агресивен вид мозъчен тумор с най-лоша прогноза и средна преживяемост под една година – е статусът на метилиране на Об-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза (MGMT) [1, 2]. MGMT е жизненоважен ензим за възстановяване на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), който играе роля в устойчивостта на раковите клетки към химиотерапия. Определянето на статуса на метилиране на MGMT при пациенти с глиобластом предоставя ценна информация, която може да помогне на лекарите да прогнозира отговора на химиотерапията и да оценят прогнозата на заболяването. Този биомаркер показва обещаващ потенциал за персонализирана медицина и целенасочена терапия, което подчертава значението на точната му прогноза.

1.1. Описание на проблема

Понастоящем генетичният анализ на рака изисква хирургическа интервенция за извличане на тъканна проба. Определянето на генетичните характеристики на тумора може да отнеме няколко седмици. Ако бъде разработен надежден метод за прогнозиране на генетичните особености на рака само чрез образна диагностика, това би могло значително да намали броя на хирургичните интервенции и да подобри избора на подходяща терапия [3].

Водещи научноизследователски екипи и организации вече работят в тази посока. Радиологичното дружество на Северна Америка (RSNA) си партнира с Организацията за обработка на медицински изображения и компютърно подпомагани интервенции (MICCAI), за да подобри диагностиката и планирането на лечението на пациенти с глиобластом чрез Kaggle състезание през 2021 г. На този етап задачата остава предизвикателство, като настоящите модели за машинно (ML) и дълбоко обучение (DL), както и наличните набори от данни, все още не могат да предскажат състоянието на MGMT промотора само чрез ЯМР изображения на пациенти. Други биомаркери или прогностични фактори ще бъдат фокус на бъдещи изследвания.

1.2. Значимост и актуалност на проблема

Точната и навременна прогноза на генетични биомаркери при рак, като статуса на MGMT метилиране при глиобластом, е от критично значение за съвременната медицина. Глиобластомът е агресивен и изключително хетерогенен мозъчен тумор, при който процентът на преживяемост често е под една година след поставяне на диагнозата. Традиционните методи за определяне на генетичните характеристики на туморите включват инвазивни хирургически процедури, последвани от сложни лабораторни анализи, които могат да отнемат седмици. През този период вземането на ключови терапевтични решения може да бъде забавено, което да доведе до по-малко ефективно лечение.

Развитието на неинвазивни техники за прогнозиране на генетичните характеристики чрез образна диагностика, като тези, изследвани в радиоеномиката, предлага

революционен подход към персонализираната медицина. Ако лекарите успеят точно да предскажат генетичния профил на тумора чрез образни методи като ЯМР, това ще доведе до по-бърза диагностика, по-ранна интервенция и възможност за избягване на хирургически операции в определени случаи. Освен това, този подход може да насочва по-прецизно и персонализирано лечение, подобрявайки прогнозата за пациентите и потенциално намалявайки разходите, свързани с продължителен болничен престой и ненужни хирургични интервенции.

Освен клиничното си значение, този проблем е изключително актуален за напредъка в областта на изкуствения интелект (ИИ) и ML. Техниките на ИИ вече са доказали своята ефективност в различни области на медицинската образна диагностика, но точната прогноза на генетични характеристики като метилацията на MGMT промотора само на базата на ЯМР изображения все още е предизвикателство, поради комплексността на данните [4]. Решаването на този проблем може да отвори нови възможности на пресечната точка между ИИ, медицинската образна диагностика и геномиката, създавайки условия за развитие на персонализирани онкологични терапии.

1.3. Комплексност на проблема

Комплексността на предсказването на генетични биомаркери, като статуса на MGMT метилиране, на база ЯМР сканирания произтича от множество фактори, много от които са присъщи както на геномните, така и на образните данни [5]. На първо място, хетерогенната природа на глиобластомите представлява сериозно предизвикателство. Те показват значителни генетични и морфологични вариации, което затруднява генерализацията на моделите за машинно обучение спрямо различни пациенти и подтипове на тумори.

Освен това, макар ЯМР данните да предоставят богата анатомична информация, често липсват необходимата молекулярна детайлност, която би позволила директно извеждане на генетични характеристики. Например, мозъчните ЯМР изображения отразяват макроскопични промени в структурата на тъканите, но не осигуряват информация на клетъчно или молекулярно ниво. Извличането на детайлни закономерности от ЯМР изображения, които корелират с генетични изменения като MGMT метилиране, е изключително сложна задача, тъй като тези зависимости често са скрити в шумни, с висока размерност данни [6-8].

Интегрирането на мултимодални данни (например комбиниране на радиомни характеристики с геномни и клинични данни) също въвежда допълнителни нива на сложност. За да могат моделите за ML успешно да обединяват тези разнородни типове данни, е необходимо прецизно предварително обработване на данните, извличане на релевантни характеристики и използване на усъвършенствани архитектури на моделите. Освен това, ограничената наличност на големи, аотирани набори от данни създава пречка при обучението и валидирането на моделите. Много от съществуващите биомедицински бази от данни са малки и с недостатъчно разнообразие, което може да доведе до проблеми с пренасяне на моделите (overfitting) и ниска генерализация [9].

Накрая, интерпретируемостта на моделите за ML остава сериозно предизвикателство. Лекарите трябва да могат да разчитат на предсказанията, направени от базирани на ИИ системи, особено в критични ситуации като лечението на рак. Осигуряването на прозрачност и разработването на модели, които не само демонстрират висока точност,

но и предоставят интерпретируеми обяснения за своите прогнози, допълнително усложнява проблема [10].

1.4. Изследователски области и методи

Решаването на проблема с предсказването на статуса на MGMT метилиране използвайки медицински изображения изисква обединяване на няколко изследователски направления:

1. **Радиогеномика:** Тази област се фокусира върху интеграцията на радиология и геномика с цел откриване на значими корелации между характеристики, извлечени от медицински изображения и генетични маркери. Радиогеномните изследвания включват извличането на радиомни характеристики от ЯМР изображения, последвано от тяхното анализиране в комбинация с геномни данни за идентифициране на модели, които могат да предсказват молекулярни изменения в туморите. За анализ на тези данни обикновено се използват усъвършенствани модели за ML и DL [11].
2. **Машинно обучение в медицинската образна диагностика:** Техники за машинно обучение, включително фундаментални методи като случайни гори (Random Forests, RF) и метод на опорните вектори (Support Vector Machines, SVM), както и архитектури на дълбоко обучение като конволюционни невронни мрежи (CNNs), са от съществено значение за автоматизирания анализ на медицински изображения. Изследователите в тази област са фокусирани върху разработването на модели, които могат да извлекат и интерпретират сложни, многомерни данни от медицински изображения, с цел подобряване на диагностичната и прогностичната точност [12].
3. **Дълбоко обучение и невронни мрежи:** През последните години моделите за дълбоко обучение са показали огромен потенциал в медицинската образна диагностика. По-специално, CNNs демонстрират способността да учат йерархични представяния на визуални данни, което ги прави особено подходящи за задачи като сегментация на изображения и извличане на характеристики. Други архитектури, като рекурентни невронни мрежи (RNN) и мрежи с дълга краткосрочна памет (LSTM), се изследват за тяхната способност да разпознават времеви зависимости и модели в данни с последователни измервания на медицински изображения [13].
4. **Интеграция на мултимодални данни:** Развиваща се изследователска област е интеграцията на различни данни, като комбинирането на ЯМР данни с генетични, клинични и дори екологични данни. Този холистичен подход се очаква да подобри точността на предсказанията, като позволява на моделите да улавят по-широк спектър от характеристики на туморите. Множество техники за комбиниране на данни, трансферирано обучение и ансамблови методи се изследват с цел подобряване на ефективността на моделите [14].
5. **Предварителна обработка на медицински изображения:** Предварителната обработката играе ключова роля в подобряването на качеството на медицинските изображения, което от своя страна влияе на точността на последващите модели за ML. Техники като нормализиране на изображения, извличане на мозъчна тъкан

(brain extraction) и сегментация на тумори са от съществено значение за осигуряване на извличането на значими характеристики от ЯМР сканирания. Предварителната обработка също така помага за намаляване на шума, коригиране на артефакти от изображения и стандартизиране на изображенията спрямо различни протоколи за сканиране [15].

1.5. Цели и задачи на дисертацията

Основната цел на тази дисертация е да създаде усъвършенствани модели на машинно обучение, които интегрират множество източници на данни с цел предсказване на статуса на MGMT метилиране при пациенти с глиобластом, използвайки неинвазивни методи, като ЯМР изображения в комбинация с геномни и клинични данни. Този подход има за цел да преодолее пропастта между радиологията и геномиката чрез разработване на методи, които могат ефективно да се справят със сложността на мултимодалните набори от данни. Ключовите цели и задачи на това изследване са:

- 1. Изследване на неинвазивни подходи за предсказване на статуса на MGMT метилиране:** Основната задача е да се изследват и разработят решения за предсказване на статуса на MGMT метилиране чрез неинвазивни методи. Тази цел се фокусира върху идентифицирането на алгоритми или методологии, които могат точно да предсказват статуса на метилиране използвайки неинвазивни подходи и посредством ЯМР изображения, като същевременно се включват клинични и геномни данни като допълнителна информация. Дисертацията ще разгледа ефективността на различни техники за машинно обучение с цел подобряване на точността и надеждността на неинвазивните прогнози, като в същото време ще насърчи клиничната приложимост на тези методи в реални условия.
- 2. Дизайн и разработка на нова мултимодална рамка за машинно обучение:** Ключова цел на дисертацията е да се разработи нов алгоритъм или рамка, която може да комбинира данни от ЯМР сканирания, геномни профили и клинични записи за предсказване на статуса на метилиране на MGMT промотора. Традиционните модели на машинно обучение често имат затруднения в интегрирането на различни типове данни, които се различават по структура и мащаб (например, медицински изображения срещу геномни последователности). Това изследване ще се фокусира върху създаването на мултимодална архитектура, способна да извлече и обедини значими характеристики от тези разнообразни източници на данни. Това изследване ще се съсредоточи върху разработването на мултимодална архитектура, която да може да извлича и интегрира ключови характеристики от различните източници на данни.
- 3. Оценка на техники за интеграция на данни:** Тъй като различните източници на данни често носят различна информация, тяхната интеграция представлява сериозно предизвикателство. Дисертацията ще изследва и сравни различни техники за интеграция на данни, включително ранна интеграция (комбиниране на сурови данни преди моделирането), междинна интеграция (комбиниране на характеристики, извлечени от различни типове данни) и късна интеграция (комбиниране на предсказания от различни модели). Целта е да се намери най-ефективната стратегия за комбиниране на ЯМР сканирания с геномни и клинични данни, като се максимизира предиктивната способност на модела.

4. **Комплексна валидация на мултимодалния подход:**

Финалните модели преминават през строг независим процес на валидация, включващ крос-валидация, бутстрапинг (bootstrapping) и използване на външни набори от данни, като например отделни ЯМР последователности от местна болница в България. Тези техники са особено полезни в биомедицинските приложения, където крос-валидацията и бутстрапингът играят ключова роля в предотвратяването на пренасищането на моделите (overfitting) и в осигуряването на надеждни резултати, дори при ограничен обем от данни. Тестовите с външни набори от данни, които включват разнообразни ЯМР последователности (напр. T1, T2-FLAIR) за избрани пациенти, предоставят информация за генерализацията на модела при различни профили на изображения. Този многослоен процес на валидация гарантира стабилността, адаптивността и клиничната релевантност на модела при предсказване на статуса на MGMT метилиране с разнообразни източници на данни.

2. Теоретични основи и актуално състояние на изследванията по проблема

2.1. Теоретична рамка на компютърните науки и изкуствения интелект

Областта на изкуствения интелект и компютърните науки предоставя солидни теоретични основи за решаване на сложни проблеми в различни области, включително медицинската образна диагностика. Основният фокус е върху разработването на изчислителни методи и алгоритми, които позволяват на машините да извършват задачи, които обикновено изискват човешки интелект, като разпознаване на закономерности, анализ на изображения и вземане на решения на база набори от данни. Тази част разглежда четири ключови компонента на изкуствения интелект в медицинската образна диагностика: CNNs, Capsule Networks (CapsNets), трансферирано обучение и ансамблово машинно обучение.

2.1.1. Конволюционни невронни мрежи

CNNs са специализиран клас изкуствени невронни мрежи, предназначени да обработват данни с мрежова структура, като изображения или времеви редове. Те са вдъхновени от йерархичната структура на човешката зрителна кора, което им позволява да се отличават в задачи, които изискват пространствено и йерархично извличане на характеристики. Те постигат разпознаване на модели чрез използване на пространствени зависимости и йерархични представяния на данни, което ги отличава от традиционните напълно свързани мрежи. Използвайки локални връзки, споделяне на тегла и пространствена инвариантност, CNNs постигат изчислителна ефективност, като същевременно надеждно обработват данни с висока размерност. Това ги прави незаменими за множество области, включително компютърно зрение, разпознаване на реч и медицинска образна диагностика.

CNNs имат дълга история, която води началото си от ранните опити за симулиране на механизмите на човешкото зрение. Архитектурата им води началото си от представянето на Неокогнитрон от Кунихико Фукушима през 1980-те години, което поставя основите на концепцията за йерархично обучение на характеристики [16]. Въпреки това, CNNs получават широко признание със значимата работа на Ян Лекун върху LeNet през 1998 г., която прилага конволюционни мрежи за разпознаване на ръкописни цифри [17].

През 2010-те години CNNs претърпяват възраждане благодарение на постиженията и прогреса в хардуерните технологии, по-специфично графичните процесори (GPU) и алгоритмите, което води до важен повратен момент в DL [18]. Успехът на AlexNet в ImageNet състезанието през 2012 г. демонстрира тяхната ненадмината способност да работят с големи набори от данни и дълбоки архитектури [19]. Оттогава CNNs са в основата на новаторски постижения в различни области, от разпознаването на обекти и обработка на естествен език до медицинска диагностика. Тяхната адаптивност и ефективност продължават да определят най-новите постижения в DL, правейки ги основен фактор на съвременния ИИ.

2.1.2. CapsNets

CapsNets са нов клас невронни мрежи, въведени от Джефри Хинтън и колегите му през 2017 година като алтернатива на CNNs [20]. Те адресират основни ограничения на традиционните CNNs, като тяхната ограничена способност да се справят с пространствени трансформации и вариации в позиционирането на характеристиките. CapsNets подобряват представянето на характеристиките, като запазват отношенията част-цяло, пространствените йерархии и еквивариантността, вместо инвариантност към трансформации. Вдъхновени от биологичните визуални системи, Хинтън предлага капсулите като метод за кодиране както на самите характеристики, така и на тяхното пространствено разположение в даден вход.

Капсулата представлява група от неврони, които заедно представят определена характеристика и нейни атрибути, като например позиция, ориентация и мащаб. Вместо да използва скаларни активации, CapsNet използва векторни или тензорни изходи, което позволява по-богато представяне на информацията. Чрез динамично маршрутизиране (dynamic routing) на данни между капсулите, този подход осигурява ефективна комуникация в мрежата. Така CapsNet преодолява някои ограничения на традиционните CNN, като прекомерната зависимост от максимално агрегиране (max-pooling), което води до загуба на пространствена информация.

Основните идеи на CapsNet бяха въведени в статията „Dynamic Routing Between Capsules“ (2017) [20], която демонстрира тяхната способност да постигат отлични резултати в MNIST набор от данни с по-малък брой параметри и подобрена интерпретируемост. Това доведе до съществено изменение, преминавайки от едномерни карти на характеристики (feature maps) към организирани представяния, които отразяват йерархични взаимовръзки. Оттогава CapsNet демонстрират голям потенциал в области, които изискват висока прецизност при обработката на пространствени зависимости, като 3D разпознаване на обекти, медицинска визуализация и детайлни визуални анализи. Те са успешно използвани при задачи като сегментиране на изображения, оценка на позата и 3D моделиране, където традиционните мрежи често не успяват да моделират изрично пространствените йерархии и трансформации.

2.1.3. Метод на ансамблиите в машинното обучение

Метод на ансамблиите в машинното обучение е мощен подход, който комбинира прогнозите на множество модели, за да подобри общото представяне, често надминавайки възможностите на всеки индивидуален модел поотделно [21-23]. Тази методология използва принципа, че отделните модели, въпреки своите уникални предимства, могат да срещнат различни грешки или пристрастия при извършването на прогнози. Чрез комбиниране на техните изходи – чрез техники като гласуване (majority voting) за класификационни задачи или изчисляване на средно за регресионни задачи – ансамбловите методи могат ефективно да намалят тези грешки и да осигурят по-точна крайна прогноза.

В контекста на медицинските изображения, методът на ансамблиите е особено ценен, тъй като подобрява устойчивостта и генерализацията на диагностичните модели [24-26]. Това е изключително важно в здравеопазването, където вариациите в пациентските данни и качеството на изображенията могат да доведат до значителни предизвикателства. Чрез използването на разнообразието от различни алгоритми, ансамблиите не само подобряват прогностичната точност, но и увеличават устойчивостта на модела към шум и отклонения, което в крайна сметка подпомага по-надеждното вземане на клинични решения.

Тази основополагаща концепция за ансамблов обучение е пряко свързана с една от основните цели на настоящата дисертация: проектиране и разработка на нова мултимодална рамка за ML с цел прогнозиране на статуса на MGMT метилация. Традиционните модели за ML често срещат трудности при интегрирането и синхронизирането на данни от различни модалности, като ЯМР изображения, геномни профили и клинични записи, всяка от които представя уникални предизвикателства относно структурата и мащаба. За да се справи с това, предложената рамка ще изследва комплексни ансамблови техники, включително stacking, и по-комплексни архитектури, като част от по-широка мултимодална обучителна стратегия. Чрез използване на ансамблови методи в съчетание с подходи като обединяване на данни (data fusion) и трансферирано обучение, това изследване цели да създаде устойчив и генерализиран модел, който да извлича значими характеристики от тези хетерогенни източници на данни.

2.1.4. Метод на опорните вектори

SVM са мощни алгоритми за машинно обучение, които се използват широко в различни области, включително класификация на изображения, текстови данни и биоинформатика, благодарение на способността им да се справят с многомерни и комплексни данни [27, 28]. SVM функционират като намират оптимална хиперравнина, която разделя данните в различни класове, като едновременно с това максимизира разстоянието между тях, с цел постигане на най-добро разделение. Това разстояние се нарича марж и представлява разстоянието между хиперравнината и най-близките точки от всеки клас, които са известни като опорни вектори. Като максимизира този марж, SVM подобрява способността на модела да генерализира, което го прави ефективен за класифициране на нови, непознати данни.

SVM е особено ефективен при обработка на данни с висока размерност и може да моделира както линейни, така и нелинейни зависимости, използвайки т.нар. функции на ядрото (kernel functions). Тази гъвкавост прави SVM ценен инструмент

за сложни биомедицински приложения, като геномна класификация или медицинска визуализация, където основните разпределения на данните може да не следват праволинейни модели.

В контекста на тази дисертация, SVM предоставя основополагаща перспектива за решаване на задачи по класификация в рамките на мултимодалната рамка за ML. Конкретно, неговите принципи за максимизиране на маржа и трансформации, базирани на функцията на ядрото, ще бъдат изследвани във връзка с интеграцията на множество типове данни, като ЯМР изображения, геномни профили и клинични записи. Въпреки че SVM може да срещне трудности при обработката на хетерогенни данни самостоятелно, използването му в ансамблови модели или като част от мултимодални структури може значително да подобри прогностичната ефективност. По този начин, SVM ще бъде използван както като отправна точка (benchmark), така и като възможен ключов елемент при изграждането на предложената рамка за прогнозиране на метилацията на MGMT промотора.

2.2. Анализ на данни при медицински изображения

Анализът на данни в областта на медицинските изображения е от съществено значение за разбирането на механизмите на заболяванията, наблюдението на тяхното развитие и прогнозиране на клиничните резултати [29-31]. Един стабилен процес на анализ на данни зависи от няколко фактора, включително наличността на данни, тяхното качество, техники за предварителна обработка и усъвършенствани алгоритмични методи. Тази секция разглежда предизвикателствата, свързани с медицинските изображения, напреднали техники за предварителна обработка, използвани за подобряване на качеството на данните, и иновативните алгоритми, които се използват за извличане на значими изводи.

За да се справи с тези предизвикателства, настоящата дисертация използва няколко прогресивни методологии, които са централни за проблема с прогнозиране на статуса на метилацията на MGMT промотора посредством медицински изображения. Например, радиогеномиката улеснява извличането на радиомни характеристики от ЯМР изображения и тяхната интеграция с геномни данни, за да се идентифицират прогностични модели. Техниките за ML позволяват анализ на многомерни и мултимодални данни, докато стъпки за предварителна обработка, като нормализация на изображенията и сегментиране на тумори, осигуряват на тези алгоритми висококачествени входни данни.

Тези методи и техните приложения се разглеждат по-задълбочено в Секция 1.4, "Изследователски области и методи", където те са поставени в контекста на по-общата цел на настоящата дисертация. Това съгласуване осигурява последователен подход за справяне със сложността на интеграцията на изображенията, геномни и клинични данни с цел подобряване на диагностичните и прогностичните резултати.

3. ЯМР и DICOM в контекста на анализ на медицински изображения с помощта на дълбочинно обучение

3.1. Обзор на ЯМР

ЯМР е неинвазивна образна техника, широко използвана в медицинската диагностика за визуализиране на вътрешни структури на тялото с високо ниво на детайлност [32].

Методът използва мощни магнитни полета, компютърно генерирани радиовълни и усъвършенствани изчислителни алгоритми, за да създава изображения с висока резолюция на тъкани и органи. За разлика от други образни методи, като рентгенови лъчи или компютърна томография, той не използва йонизираща радиация, което го прави по-малко рисков при повторно прилагане.

Повечето ЯМР машини представляват големи, тръбовидни магнити. Когато пациентът е поставен вътре в машината, магнитното поле взаимодейства с радиовълните и водородните атоми в тялото, генерирайки напречни изображения, които наподобяват резени хляб. Методът също така има способността да създава 3D изображения, които могат да бъдат разглеждани от различни ъгли, като по този начин значително разширяват диагностичните възможности [33]. Освен това, тези триизмерни визуализации могат да бъдат анализирани от различни перспективи, което допълнително увеличава диагностичния потенциал [33].

В контекста на това изследване, ЯМР играе главна роля като основен образен метод за анализ на мозъчни тумори и прогнозиране на метилационния статус на MGMT промотора [34, 35]. Високата резолюция на образите на меките тъкани, осигурена от технологията, е особено подходяща за заснемане на фините структурни характеристики на туморите, които са от съществено значение за извличането на радиомни характеристики. Тези радиомни характеристики, комбинирани с геномни и клинични данни, служат като критични входни данни за предложената мултимодална рамка за машинно обучение в това изследване. В този контекст, ЯМР не само че играе основна роля във визуализирането на морфологията на туморите, но и генерира образни биомаркери, които са в основата на усилията в настоящото изследване [36].

Методът е широко използван неинвазивен диагностичен инструмент в медицината, който предлага детайлни изображения на вътрешните структури на тялото. За разлика от рентгеновите лъчи и компютърните томографии, той не разчита на йонизираща радиация, което го прави по-безопасен избор за повторно сканиране. Тази образна техника използва комбинация от силни магнитни полета, радиочестотни импулси и прогресивни изчислителни алгоритми, за да генерира изображения с висока резолюция на органи, тъкани и други вътрешни структури [37-39].

Основната технология зад ЯМР е взаимодействието на магнитни полета с атомите на водорода, които са в изобилие в човешкото тяло. Апаратът обикновено е голям тръбовиден магнит, в който пациентът лежи. Прилагането на магнитното поле взаимодействат с атомите на водорода, което кара тях да се подредят в определена посока. След това радиочестотните импулси нарушават това подреждане, а когато атомите на водорода се върнат в първоначалното си състояние, те излъчват сигнали, които се улавят и използват за формиране на детайлни изображения. Тези изображения могат да бъдат представени както в 2D, така и в 3D формат, което дава възможност на лекарите да ги анализират от различни ъгли и да получат задълбочено разбиране за състоянието на пациента [39].

3.2. Разбиране на координатни системи в ЯМР

Координатните системи в ЯМР са съществени за точното представяне и тълкуване на сложните анатомични структури, изобразени в сканираните изображения на тялото. Пространствената ориентация на тези изображения пряко влияе на клиничната диагноза и приложението на изчислителни алгоритми, особено в съвременни области като DL. Добре структурираната координатна система не само улеснява точната локализация на анатомични региони, но също така гарантира, че данните от

изображенията са правилно подравнени с анатомични референтни точки, специфични за пациента. В ЯМР това се постига чрез използването на триизмерна декартова координатна система, известна още като световна координатна система, която предоставя систематична структура за пространственото организиране на вътрешните структури на тялото [40].

Възможността да се картографират и интерпретират изображенията в стандартна координатна система е основна за различни медицински приложения, включително локализация на заболявания, планиране на операции и обучение на модели за МЛ. Тъй като ЯМР скенерите предоставят данни в изключително сложно и многомерно пространство, разбирането на координатната система и нейното интегриране с методи за обработка на изображения е критично за клинични и изчислителни задачи, като сегментиране, регистрация на изображения и автоматизирана диагностика.

3.2.1. Декартова координатна система

Декартовата координатна система, използвана в ЯМР, предоставя рамка за позициониране на анатомични структури в триизмерно пространство чрез три взаимно перпендикулярни оси: X-ос, Y-ос и Z-ос. Всяка от тези оси съответства на специфична посока в рамките на тялото, което позволява ясна дефиниция на пространствените взаимоотношения между тъкани и органи. Тези три оси обикновено се определят въз основа на специфичните анатомични особености на пациента:

- **X-ос (Ляво-дясно измерение):** X-оста е хоризонталната ос, преминаваща от ляво на дясно през тялото, като често се нарича латерална ос. В ЯМР сканирането тя позволява измерване и локализиране на структури в ляво-дясно направление. Особено важна е за разграничаване на анатомични структури от лявата и дясната страна на тялото, като хемисферите на мозъка и левия и десния бял дроб.
- **Y-ос (Предно-задно измерение):** Y-оста отразява посоката от предната (антериорна) към задната (постериорна) част на тялото. Тя позволява локализиране на анатомични структури в тази посока. Например, с нейна помощ се дефинират структури като сърцето (антериорна) и гръбначния мозък (постериорна) в гръдната кухина, както и разграничаване на предните и задни региони на мозъка.
- **Z-ос (Горно-долно измерение):** Z-оста е вертикална и представя горно-долното измерение, преминавайки от главата (горна част) към краката (долна част). Тя е полезна за локализиране на структури в тази посока и разкрива вертикалните взаимоотношения между органи, като например мозъка, коремните органи и гръбначния стълб. Z-оста играе важна роля при разграничаването на горната и долната част на мозъка или при измерването на връзките на гръбначния мозък с околните тъкани.

Взаимодействието между тези три оси формира 3D мрежа, която точно представя всяко местоположение в тялото. Комбинацията от X, Y и Z оси осигурява прецизно локализиране и анализиране на ЯМР изображения в триизмерно пространство, което е от съществено значение за точната анатомична и патологична оценка. Това е особено важно при съвременните образни техники, където пространственото разрешение е критично за откриването и анализирането на фини анатомични структури.

В практиката ЯМР изображенията често се визуализират като последователност от двумерни (2D) срезове или напречни изображения. Всеки срез съответства на определена равнина в триизмерното пространство, дефинирано от декартовата система. Тези срезове се класифицират според тяхната ориентация спрямо анатомичните равнини на тялото: аксиална, сагитална и коронална. Координатите на срезовете спрямо триизмерната мрежа позволяват на лекарите точно да локализируют и интерпретират интересни структури в различни равнини.

3.2.2. Ориентация на изображенията и равнини

В ЯМР генерирането на изображения следва специфични анатомични равнини, което позволява получаването на различни перспективи и напречни изгледи на тялото. Тези равнини са ключови за разбирането на пространствените отношения между анатомични структури и за правилната интерпретация на ЯМР изображения, особено в клиничната практика и приложенията за DL. Възможността за получаване на изображения в различни ориентации дава възможност за детайлно визуализиране на тъкани, органи и аномалии от различни ъгли, което е от съществено значение за точната диагноза и планиране на лечението. Трите основни равнини – аксиална, коронална и сагитална [41, 42] – са показани на Фигура 3.1 [43].

Аксиална равнина

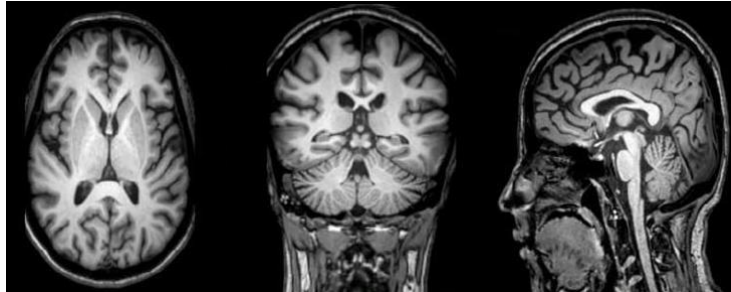
Аксиалната равнина, известна още като хоризонтална или трансверзална равнина, разделя тялото на горна (супериорна) и долна (инфериорна) част. В ЯМР тази равнина нарязва тялото хоризонтално, създавайки напречни изображения от главата към краката. Аксиалните изображения са особено полезни за визуализиране на структури като мозъка, белите дробове и коремните органи. Тези изображения са особено полезни за визуализиране на структури като мозъка, белите дробове и коремните органи, предоставяйки ясен и интуитивен изглед на вътрешността на тялото, който медицинските специалисти лесно интерпретират. Тези изображения са безценни при откриването на аномалии като тумори, хеморагии и лезии, особено когато се използват заедно с други равнини при многомерен анализ.

Коронална равнина

Короналната равнина разделя тялото на предна (антериорна) и задна (постериорна) част. ЯМР изображенията, получени в короналната равнина, предлагат фронтални изгледи на тялото, които обикновено се използват за оценка на анатомичните структури, като акцентират върху предно-задните връзки. Тази равнина е особено полезна за визуализиране на органи като сърцето, белите дробове и корема, както и за оценка на състоянието на мозъка от фронтален изглед. Короналните изображения също играят важна роля при оценка на патологията, тъй като много лезии или структурни аномалии са по-лесно видими от този ъгъл.

Сагитална равнина

Сагиталната равнина разделя тялото на лява и дясна част, като предоставя странични изгледи. Когато изображенията се придобиват в тази равнина, те предлагат латерален изглед на анатомичните структури. Сагиталната равнина е от ключово значение за визуализиране на профила на мозъка, гръбначния мозък и мускулно-скелетната система, както и за оценка на връзките между различни структури по предно-задната ос.



Фигура 3.1: Изгледи при ЯМР сканиране на глава – аксиален, коронален и сагитален

4. Етика в медицинската образна диагностика в ерата на ИИ

Медицинската образна диагностика революционизира съвременното здравеопазване, осигурявайки детайлен поглед в човешкото тяло, който позволява по-ранна и точна диагностика, прецизно планиране на лечението и ефективно проследяване на заболяванията. Интеграцията на ИИ допълнително разширява тези възможности, като алгоритмите, базирани на DL, анализират огромни обеми от данни, разкриват скрити модели и зависимости извън човешкото възприятие и предлагат прогнози, които съперничат или дори надминават експертната оценка.

Въпреки това, внедряването на ИИ повдига сериозни етични въпроси [44-46]. Тези въпроси включват защита на личните здравни данни на пациентите, гарантирането на справедливост в алгоритмичните резултати, осигуряването на прозрачност и отчетност в процеса на вземане на решения, както и предотвратяването на задълбочаване на социалните неравенства, които тези технологии могат неволно да засилят. Балансирането между технологичната иновация и етичните принципи на доброжелателност, избягване на вреда, автономия и справедливост остава ключово предизвикателство.

5. Спецификация на данни и дизайн на експеримента

Тази глава поставя началото на нашето изследване, като очертава целите за разкриване на сложните биологични и радиологични модели, свързани с глиобластома, включително ролята на MGMT и генетичните фенотипове, чрез усъвършенствано компютърно моделиране и прогностичен анализ. Използвайки най-съвременни методи на машинно обучение – усъвършенствани алгоритми за разпознаване на модели, предиктивно моделиране и мултимодална интеграция на данни – нашите експерименти се фокусират върху анализ на туморната хетерогенност, разкриване на клинично значими закономерности и повишаване на прецизността при клиничните решения. За тази цел използваме два подробни и прецизно подбрани набора от данни: **University of Pennsylvania Glioblastoma Imaging, Genomics, and Radiomics (UPenn-GBM)**¹ набор и

¹ <https://www.cancerimagingarchive.net/collection/upenn-gbm/>

RSNA-ASNR-MICCAI-BraTS-2021 (BraTS)² набор от данни, както е описано в [47] и [48] съответно. Те предоставят многомерна информация, обединяваща комплексни образни техники, клинични показатели и молекулярни характеристики, които са от решаващо значение за задълбочен изчислителен анализ на глиобластома.

Тези набори от данни играят ключова роля в изследването на пространствено времевата хетерогенност на глиобластома, идентифицирането на молекулярни и радиомни биомаркери, както и разработването на предиктивни модели за клинични индикатори като преживяемост, отговор на терапията и напредък на заболяването.

5.1. Набор от данни UPenn-GBM

Идентифицирането на представителна извадка, която точно отразява реалната популация, е съществено предизвикателство в биомедицинските изследвания, включително в изследванията на глиобластома [49]. Наборът от данни, използван в нашето изследване, UPenn-GBM, е съвсем нов и прецизно подготвен ресурс. Той предлага ценна комбинация от образни, клинични и молекулярни данни, които са специфично насочени към изследване на статус на метилиране на MGMT промотора при пациенти с глиобластом.

Наборът от данни UPenn-GBM обхваща данни за 630 пациенти с глиобластом, което го прави най-големият публично достъпен набор от данни от този тип. Той включва мултипараметрични магнитно резонансни изображения за пациенти с наскоро диагностициран глиобластом от здравната система на Университета на Пенсилвания. Тези изображения са комбинирани с подробни демографски данни за пациентите, клинични резултати (например, обща преживяемост, геномни данни и развитие на тумора), както и компютърно асистирани и ръчно прецезирани етикети за сегментация на хистологично различни зони на тумора и целия мозък. Също така този набор предоставя радиомни характеристики, синхронизирани (co-registered) мултипараметрични ЯМР обеми в Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI) формат и хистопатологични данни за избрани пациенти.

Ключови характеристики на набора от данни включват:

- **ЯМР и сегментационни данни:**
 - Формат DICOM: 630 пациенти, 3301 изследвания, 3680 серии и 828,234 изображения (139.4 GB).
 - Формат NIfTI: Включва сегментационни данни за региони на тумора, ръчно коригирани и проверени от експери неврорадиолози, сертифицирани в областта (69 GB).
- **Хистопатологични изображения:** 34 пациенти с H&E-оцветени цифровизирани тъканни сечения, обхващащи 71 серии (149 GB, NDPI формат).
- **Клинични и демографски данни:** Молекулярни тестове и демографски данни, предоставени в CSV файл за 671 пациенти (64.93 KB).
- **Допълнителни метаданни:** Допълнителни файлове включват съответствия между файловете на хистопатологията и радиологията (2.52 KB), параметри на генериране на изображения (194.11 KB) и информация за наличността на данни на ниво пациент (125.48 KB).
- **Радиомни данни:** Характеристики, получени от сегментираните региони, форматиращи в ZIP и CSV файлове (15.37 MB). Тези характеристики,

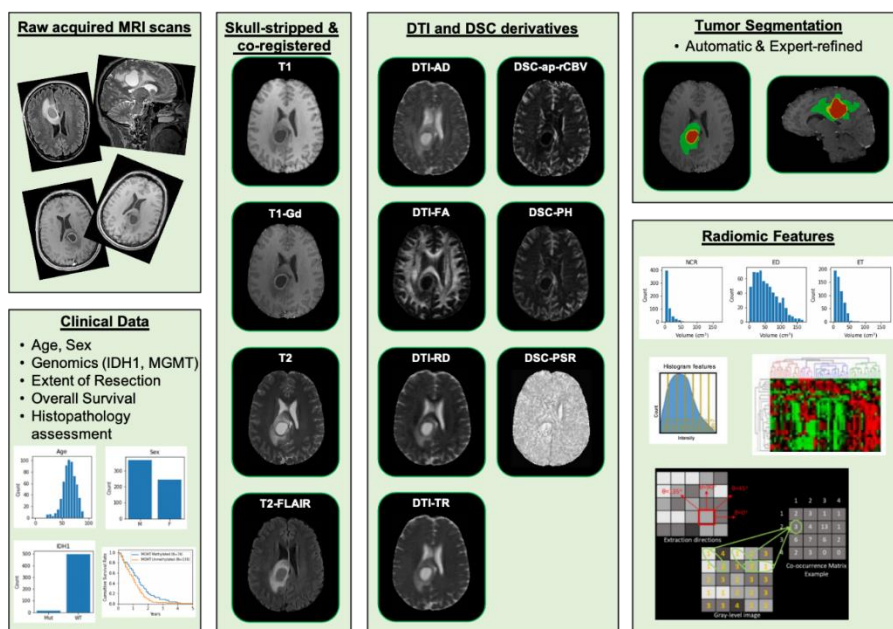
² <https://www.cancerimagingarchive.net/analysis-result/rsna-asnr-miccai-brats-2021/>

извлечени чрез стандартизирани изчислителни процеси, позволяват изследвания в областта на радиогеномиката и предиктивното моделиране.

- **СаРТк радиомни характеристики:** Параметри и списъци с характеристики за радиомни изследвания (5.24 KB и 3.8 KB).

Приложен е стриктен процес за предварителна обработка, който включва премахване на черепа и регистриране на изображенията. След това беше извършено автоматично генериране на етикети за сегментация на тумора с помощта на изчислителни методи, които бяха допълнително коригирани ръчно за осигуряване на висока точност. Извлечените характеристики от етикетите за сегментация включват параметри на интензивност, обем, морфология, хистограма и текстура. Това обстойно етиктиране позволява да извършваме количествени изследвания без да се налага да повтаряме трудоемки процеси на ръчно аотиране, докато наборът от данни служи и като златен стандарт с ръчно аотирани данни за валидиране на изчислителни алгоритми.

Фигура 5.1 предоставя преглед на наборите от данни, включени в колекцията UPenn-GBM, обобщавайки разнообразието и обхвата на наличните типове данни, за да подчертае всеобхватността на ресурса.



Фигура 5.1: Визуално обобщение на данните от “University of Pennsylvania Glioblastoma Advanced Imaging, Clinical, Genomics, and Radiomics” (UPenn-GBM)

Наборът от данни UPenn-GBM предоставя три критични типа данни - **клинични данни, радиомни данни, данни за изображения и данни по генериране на изображения**, всеки от които играе важна роля в нашите експерименти. Тези типове данни са незаменими за изследването на хетерогенността на глиобластома, разбирането на неговите молекулярни основи и изследването на потенциални предиктивни биомаркери. Следващите подраздели ще разгледат всеки тип данни и ще подчертаят неговото значение за нашите изследователски цели.

5.1.1. Клинични и демографски данни

Наборът от данни UPenn-GBM включва подробни клинични данни, които съдържат различни променливи, необходими за описание на демографските характеристики на пациента, особеностите на тумора и факторите, свързани с

лечението. Тези данни, извлечени от файла UPENN-GBM_clinical_info_v1.0.csv, предоставят цялостна основа за разбирането на профилите на пациентите с глиобластом. По-долу е представен преглед на основните клинични променливи, които включваме:

- **ID (Идентификатор на пациента):** Уникален идентификатор, присвоен на всеки пациент, което позволява проследяване и изследване на индивидуално ниво.
- **Пол:** Категорийна променлива, обозначаваща пола на всеки пациент.
- **Възраст при сканирането:** Възрастта на пациента по време на извършване на образната диагностика, представляваща важен демографски фактор.
- **Преживяемост след операция:** Записаното време на преживяване на пациента след операцията.
- **Статус мутация IDH1:** Показва наличието или отсъствието на мутация в гена IDH1, генетичен маркер с известна прогностична значимост при глиобластом.
- **Статус метилация промотора MGMT:** Ключова променлива, показваща дали промоторът на гена MGMT е метилиран.
- **Karnofsky Performance Status (KPS):** Скала за оценка на функционалността, оценяваща способността на пациента да извършва ежедневни дейности и да устоява на лечението.
- **Време от начален предоперативен скенер:** Времето, изминало от първоначалния предоперативен скенер до други ключови точки в лечението.
- **Оценка прогресия тумор след операция:** Оценка на развитието на тумора след операция в определени времеви точки.

5.1.2. Радиомни данни

Осигурена е цялостна колекция от радиомни данни, извлечени от ЯМР последователности, които предлагат количествени фенотипни (QIP) показатели за туморната характеристика. Общо 145 радиомни характеристики бяха извлечени за всеки анотиран сегмент на тумора, като се обхващат различни аспекти на структурата и поведението на тумора. Тези характеристики са разделени в пет основни групи, като всяка от тях акцентира върху различни аспекти на туморната структура: интензитетни показатели, хистограмни параметри, обемни характеристики, морфологични измерители и текстурни дескриптори.

Всяка категория има специфична роля в описанието на свойствата на тумора. Характеристиките, свързани с интензитета, обхващат разпределението и вариациите в интензитета на пикселите, отразявайки разликите в състава на тъканите. Хистограмните мерки обобщават статистическото разпределение на интензитетните стойности в изображението. Обемните параметри се фокусират върху размера и пространственото разширение на туморните региони, докато морфологичните метрики описват формата и детайлите на границите на тумора. Текстурните дескриптори анализират вътрешните модели и хетерогенността на тумора, осигурявайки по-задълбочен поглед върху неговата структурна комплексност. Таблица 5.1 представя обобщение на тези характеристики и тяхната роля в анализа на тумора.

Група характеристики		Описание
Интензитет базирани характеристики		Описват разпределението на интензитета и вариациите на сигнала в туморната тъкан. Примери: коефициент на вариация, енергия, междуквартилен диапазон, ексцес, максимум, средна стойност, медиана, асиметрия, вариация и др.
Параметри, свързани с хистограмата		Статистически мерки, базирани на разпределението на интензитетните стойности в изображението. Примери: честоти на интервали, вероятности, енергия, ентропия, персентили, еднородност и др.
Обемни параметри		Измерват размера и формата на туморните региони. Примери: брой пиксели, обем.
Морфологични характеристики		Оценяват формата и граничните характеристики на тумора. Примери: ексцентричност, периметър, кръглост, плоскост, размер на ориентирана ограничаваща кутия (Oriented Bounding Box Size) и др.
Текстурни характеристики	GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix)	Улавя текстурни модели, отразяващи хетерогенността в туморната тъкан. Примери: автокорелация, контраст, корелация, енергия, ентропия, хомогенност и др.
	GLRLM (Gray Level Run Length Matrix)	Улавя текстурни модели, отразяващи хетерогенността в туморната тъкан. Примери: Short Run Emphasis, Long Run Emphasis, Run Length Nonuniformity, и др.
	GLSZM (Gray Level Size Zone Matrix)	Улавя текстурни модели, отразяващи хетерогенността в туморната тъкан. Примери: Small Zone Emphasis, Large Zone Emphasis, Zone Percentage, и др.
	NGTDM (Neighborhood Gray Tone Difference Matrix)	Улавя текстурни модели, отразяващи хетерогенността в туморната тъкан. Примери: неравност на текстурата, контраст, сила, сложност и др.
	LBP (Local Binary Patterns)	Улавя текстурни модели, отразяващи хетерогенността в туморната тъкан. Примери: радиус на LBP, брой интервали и др.

Таблица 5.1: Обобщение на групите радиомни характеристики и техните описания

Наборът от данни премина през строг процес на куриране, за да се гарантира високо качество на данните за последващи приложения. Радиомните характеристики от 67 файла бяха внимателно оценени, като разликите произтичат от вариации в конфигурациите за извличане на характеристиките. Тези разлики включват различни стратегии за квантизация (като фиксиран брой на биновете, размери на биновете и равномерна квантизация), резолюции при повторно дискретизиране и интерполатори както за изображенията, така и за сегментационни маски.

Специфични настройки, като изчисляване на характеристиките в 2D спрямо 3D пространство, обработка на стойности „Not a Number“ (NaN) и изборът дали характеристиките да се изчисляват на ниво отделно изображение или в рамките на дефинирана зона (ROI), също допринасят за вариациите между тези файлове. Освен това, файловете се различават по типовете изчислени радиомни характеристики, включително интензитетни измервания, морфологични

параметри, обемни метрики, хистограмни разпределения и текстурни дескриптори. Тези текстурни дескриптори са извлечени от утвърдени изчислителни методи, включително Матрица на съвпадение на нива на сиво (GLCM), която улавя пространствените взаимоотношения между интензитетите на пикселите; Матрица на дължината на сивите нива на “бягаща” серия (GLRLM), която количествено описва моделите на последователни подобни интензитетни стойности; Матрица на зоната на размера на сивото ниво (GLSZM), която оценява разпределението на хомогенните интензитетни зони; Матрицата на разликите в сивите тонове на съседните пиксели (NGTDM), която анализира контраста и сложността на текстурата; и Локалните бинарни шаблони (LBP), техника, предназначена за откриване на локални текстурни вариации и микромодели в изображенията.

5.1.3. Данни от образна диагностика и генериране на изображения

Образните данни за нашето изследване бяха извлечени от колекцията UPenn-GBM, обхващаща 12-годишен период на прегледи на електронни медицински записи за пациенти с глиобластом. От първоначалната група от 630 пациенти, 611 отговарят на критериите за включване, които изискват участниците да са на възраст над 18 години и да имат налични предоперативни сканирания за четири основни последователности на ЯМР: T1, T1-Gd, T2 и T2- FLAIR.

Тази колекция включва мултипараметрични магнитно резонансни изображения заедно със сегментационни означения на хистологично различни туморни региони. Нашите стъпки за предварителна обработка включват премахване на черепа и съвместна регистрация, като сегментационните означения са генерирани чрез автоматизирани компютърни методи и валидирани от сертифицирани неврорадиолози, ангажирани от създателите на набора от данни. Тези висококачествени анотации позволиха детайлни компютърни и сравнителни изследвания, елиминирайки необходимостта от многократни ръчни анотации.

От групата от 611 пациенти, отговарящи на критериите за включване, използвахме 256 структурни NifTI изображения от набора данни Radiomic_Features_CaPTk_automaticsegm_FLAIR_NC, представляващи пресечната точка на пациенти с налични FLAIR изображения и пълни радиомни анотации за детайлна характеристика на тумора. Те включват 109 случая с метилиран MGMT промотор и 147 случая с неметилиран MGMT промотор.

От анотирани региони беше извлечен богат набор от радиомни характеристики, обхващащи параметри, базирани на интензитет, обем, морфология, хистограми и текстура, подпомагайки количествения анализ на туморната хетерогенност.

Сред ключовите наблюдения, FLAIR последователностите бяха идентифицирани като изключително чувствителни при откриването и очертаването на едем (оток) и некроза в туморните области. Това откритие, постигнато чрез анализ на радиомни данни, подчертава значимостта на FLAIR базираната образна диагностика при идентифицирането на туморната хетерогенност и нейните взаимовръзки с предсказването на MGMT метилационния статус. Наборът от данни улеснява интегрирани изследвания, свързващи образните фенотипи с молекулярните маркери, клиничните резултати и отговора на лечението.

Освен това, данните за генериране на изображения, съхранявани в UPENN-GBM_acquisition.csv, са свързани с уникален пациентски идентификатор за всяко

вписване. Този набор от данни обхваща 44 ключови параметъра на образната диагностика, които са от съществено значение за характеризирането на невроизображенията. Включени са детайли за използваното оборудване, като производител, модел, сканиращи протоколи, времена на придобиване и силата на магнитното поле за всяка сесия на образна диагностика, осигурявайки прозрения за използваната технология.

Структурирахме данните за генериране на изображения, за да обхванем различни ЯМР последователности, включително T1, T1-Gd, T2, FLAIR, DTI и DSC. За всяка последователност включихме параметри на образната диагностика, като честота, време на повторение, време на ехо, време на инверсия, ъгъл на наклон, разстояние между пикселите и дебелина на среза. Тези параметри са от съществено значение за разбирането на техническите аспекти на образните данни, допринасяйки за точността и прецизността на нашите предиктивни модели.

Чрез интегрирането на тези разнообразни набори от данни предоставяме ценна информация за туморната хетерогенност и създаваме основата за подобро неинвазивно предсказване на MGMT метилационния статус, което е от критично значение за разбирането на клиничните резултати и персонализирането на терапевтичните стратегии.

5.2. Набор от данни BraTS

Наборът от данни BraTS, използван в състезанието Kaggle през 2021 г. за разпознаване на MGMT метилационен статус, представлява значителен ресурс за изследвания върху глиобластом. Той включва мозъчни ЯМР изображения от 2,040 възрастни пациенти с диагноза глиобластом, като в това изследване са включени 1,480 участници. BraTS предлага четири основни структурни ЯМР последователности: native (T1), post-contrast T1-weighted (T1Gd (Gadolinium)), T2-weighted (T2), and T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery (T2-FLAIR). Тези образни модалности, придобити от различни клинични институции според различни протоколи, предоставят хетерогенна колекция, отразяваща реалната клинична практика. Освен това, три различни кохорти бяха използвани в рамките на BraTS набора от данни: обучаваща, публична валидация и частна тестова. Обучаващата и валидационната кохорти, достъпни за участниците, позволяват разработване и оценка на модели, докато тестовата кохорта остава скрита по време на състезанието и след това, за да се осигури безпристрастна оценка на представянето на моделите.

Основната сила на BraTS набора от данни е неговата подробна анотация на туморните зони, включително тумор с повишено усилване, некроза и едем. Тези анотации са критични за напредъка в сегментацията и осигуряват точността на изчислителните модели, обучени върху данни, като предлагат прецизни дефиниции на хистологично различими туморни региони, необходими за ефективен анализ. Включването на метилационния статус на промотора на MGMT като бинарен класификационен етикет допълнително усилва набора от данни, като добавя ценна радиогеномна измеримост и позволява интеграцията на образни характеристики с молекулярна информация за по-персонализирани терапевтични подходи.

Туморните подрегиони бяха сегментирани с помощта на напълно автоматизиран подход, базиран на техники за сливане на етикети, произтичащи от най-добрите алгоритми за DL в BraTS предизвикателството. По-конкретно, ние идентифицирахме усилващия се тумор, некротичния туморен център и перитуморния едем с висока точност, използвайки техните характерни радиографски характеристики. Усилващият се тумор се характеризира с хиперинтензивни области на T1-Gd изображенията,

показващи активно усилващи се региони, докато некротичния туморен център е изведен с хипоинтензивни области на T1-Gd, които представляват неусилващи се или некротични компоненти на тумора, които могат да включват преходни и преднекротични региони. Тези области, заедно с усилващите се региони, често се изрязват хирургически. Накрая, ние определихме перитуморния едем като аномална хиперинтензивност на T2-FLAIR изображенията, отразяваща инвазивния и околния едем около тумора.

BraTS наборът от данни е основно форматиран в NIfTI файлове, осигурявайки съвместимост с изчислителни работни процеси за анализ на изображения. Наборът от данни беше подготвен, за да подкрепя широк спектър от изследователски дейности, свързани с глиобластома, като сегментация на тумори, предсказване на метилацията на MGMT промотора и радиогеномни изследвания. Тренировъчните и валидационните набори бяха предварително обработени, за да се премахнат разпознаваеми лицеви характеристики, минимизирайки рисковете за конфиденциалността, като същевременно се запази цялостта на изображението за задачите по сегментация. Част от тестовия набор също беше обработен по подобен начин, като допълнителни исторически данни от предишни BraTS предизвикателства са налични при поискване.

5.3. Дизайн на експеримента

Използвайки структурираната и мултимодална база данни, описана в предходната секция, експерименталната рамка на това изследване е проектирана да предсказва метилационния статус на MGMT промотора при пациенти с глиобластом чрез неинвазивен, предоперативен подход (вижте Раздел 2.1.4.). Използвани са мултимодални набори от данни, включващи образни, радиомни и клинични данни, за да обхванем пълноценно характеристиките на тумора и демографските данни на пациентите (вижте Раздели 5.1.1, 5.1.2 и 5.1.3) [50].

Интегрираме предсказанията от модели, обучени върху индивидуални модалности на данни, като използваме усъвършенствани ансамблови методи. Ансамбловият подход “stacking” комбинира тези предсказания в единна рамка (вижте Раздели 2.1.4.1, 2.1.5 и 6.1.4.1). Моделите, обучени върху образни, радиомни и клинични данни, независимо учат характеристики, специфични за всеки източник на данни, които допринасят за предсказването на метилационния статус. След това обединяваме тези предсказания чрез мета-модел, като осигуряваме подобрена точност и консистентност, като улавяме допълнителни зависимости, които не са очевидни в рамките на един източник на данни.

Освен това, ние прилагаме Hard Voting Classifier, за да подобрим надеждността на предсказанията, съсредоточавайки се върху предоперативни данни (вижте Раздел 6.1.4.2). Чрез комбиниране на модели, обучени върху различни набори от данни, този метод добре се съчетава с целите на изследването, като позволява неинвазивно предсказване преди хирургическа или терапевтична интервенция [50, 51]. Voting Classifier консолидира решения от RF, SVM и XGBoost [52] модели, като разчита на механизъм на гласуване по мнозинство за произвеждане на надеждни класификационни резултати (вижте Раздели 2.1.4 и 2.1.5).

Нашият компонент за анализ на изображения използва 3D CNN (вижте Раздел 6.1.3), специално проектирана да обработва ЯМР изображения. Тази архитектура е създадена да извлича сложни пространствени характеристики от туморните зони, като използва настройки, които оптимизират улавянето на структурни и текстурни вариации, свързани с метилационния статус [53]. Нашият анализ на радиомни и клинични данни използва традиционни техники на машинно обучение за

идентифициране на ключови предсказващи характеристики (вижте Раздели 6.1.1 и 6.1.2).

За да осигурим всеобхватна оценка, прилагаме методи за крос-валидация, за да балансираме разпределенията на класовете и да валидираме представянето на моделите през няколко итерации. Тази експериментална конфигурация подчертава важността на интеграцията на мултимодални данни и предоперативни набори от данни в напредъка на изследванията върху глиобластом, като предлага обещаваща перспектива за подобряване на предсказателната прецизност и подкрепя персонализираното планиране на лечението.

Нашето изследване подчертава значението на неинвазивни, предоперативни подходи за напредък в изследванията и планирането на лечението на глиобластом [54-56]. Чрез интеграция на мултимодални данни и ансамблово обучение, ние демонстрираме потенциала за предсказване на метилационния статус на промотора на MGMT с висока точност. Зависимостта от образни, радиомни и клинични набори от данни осигурява пълноценно характеризирани на туморните и пациентски специфични характеристики, докато усъвършенстваните ансамблови техники като стекване и гласуване на класификатори подобряват надеждността и устойчивостта. Чрез фокусиране изключително върху предоперативни данни, подкрепяме персонализирането на решения, базирани на данни, като намаляваме нуждата от инвазивни процедури и предлагаме обещаващ подход за подобряване на резултатите при лечението на глиобластом.

6. Резултати и интерпретативен анализ

6.1. Общ преглед на набора от данни UPenn-GBM

6.1.1. Клинични и демографски данни: обобщение и анализ

Нашият анализ на клинични данни в UPenn-GBM набора от данни е фокусиран върху половите различия, възрастта и резултатите от преживяемостта на пациентите, свързани с метилационния статус на MGMT промотора. Метилационният статус на MGMT промотора е от съществено значение, тъй като оказва влияние върху отговора на тумора към темозоломид (TMZ), като демографските и клиничните фактори могат да повлияят на тази връзка [57].

Както е описано в Раздел 5.1.1, структурираме този набор от данни така, че да включва клинично релевантни променливи, което позволява предиктивното моделиране на метилационния статус на MGMT. Чрез изследване както на демографските характеристики на пациентите, така и на характеристиките на тумора, целим да оптимизираме терапевтичните стратегии и да допринесем за персонализирана и ефективна грижа за пациенти с глиобластом.

Полово базиран анализ към метилацията на MGMT

Наблюдаваме полови различия в метилационния статус на MGMT, като при мъжете се наблюдава по-висок процент на метилация в сравнение при жените. Това откритие подчертава необходимостта от изследване на възможни полови вариации в риска от рак и отговора на лечението [58]. За подобряване на здравните резултати е от съществено значение да се адресират полови свързаните неравенства в клиничните изследвания и практики [59].

Таблица 6.1 показва разпределението на метилационния статус на MGMT по четири категории. Нашият анализ е фокусиран върху групите с метилиран и неметилиран статус, които са най-релевантни за отговора към TMZ. Данните

показват, че мъжете имат по-висок процент на метилация на MGMT (61.98%) в сравнение с жените (38.02%). От друга страна, жените показват по-висок процент на неопределен статус (53.12%) в сравнение с мъжете (46.87%), което може да се дължи на ограничения в размера на извадката или биологични различия в метилацията на MGMT.

MGMT статус	Неопределен		Метилиран		Неналичен		Неметилиран	
	Абсолютна стойност	Процентна стойност	Абсолютна стойност	Процентна стойност	Абсолютна стойност	Процентна стойност	Абсолютна стойност	Процентна стойност
Жени	17	53.12	46	38.02	141	40.52	63	37.06
Мъже	15	46.87	75	61.98	207	59.48	107	62.94

Таблица 6.1: Разпределение на метилационния статус на MGMT по пол

Нашите резултати съвпадат с изследвания, които показват, че разпространението и въздействието на метилацията на промотора на MGMT може да бъде специфично за пола [60, 61]. Някои изследвания сочат, че жените с глиобластом може да имат по-високи нива на метилация на промотора на MGMT и по-добри отговори към лечението с TMZ. Това може да обясни увеличеното ниво на неопределен статус на метилацията на MGMT при жените и по-ниския процент на метилиран MGMT статус в сравнение с мъжете. Въпреки това, използваният набор от данни сам по себе си не може да потвърди или отхвърли тези открития, което налага допълнителни изследвания върху потенциални полови различия в метилацията на MGMT и тяхното значение за резултатите от лечението на глиобластом.

Резултати от преживяемост в зависимост от метилацията на MGMT

Допълнително анализирахме връзката между метилацията на MGMT и преживяемостта на пациентите след операция [52]. Нашият статистически анализ предостави важни изводи относно връзката между метилационния статус на MGMT и резултатите за преживяемостта на пациентите след операция. Тези резултати са очаквани, като се има предвид установената роля на MGMT в процесите на ДНК възстановяване и влиянието на метилационния му статус върху прогнозата на пациентите.

Статистическото обобщение в Таблица 6.2 показва значителна разлика в разпределението на времето за преживяемост между пациентите с метилация и без метилация на MGMT. Пациентите с метилиран MGMT промотор имат по-висока средна стойност на времето за преживяемост от 456.50 дни (Q1: 249.75, Q3: 687.00), с междуквартилен интервал (IQR) от 437.25 дни. Горният обхват достига до 1227.00 дни, а долният – до 32.00 дни. Междувременно пациентите с неметилиран MGMT имат по-ниска средна стойност на времето за преживяемост от 351.00 дни (Q1: 169.00, Q3: 526.00), с IQR от 357.00 дни. Горният обхват достига до 922.00 дни, а долният – до 13.00 дни.

Резултатите от t-теста предоставят убедителна подкрепа за хипотезата, че съществува значима разлика във времето за преживяемост между пациентите с метилиран и неметилиран MGMT, което представлява силно доказателство за

резултатите от изследването. t-статистиката от 2.761 и p-стойността от 0.006 показват статистически значима разлика между двете групи.

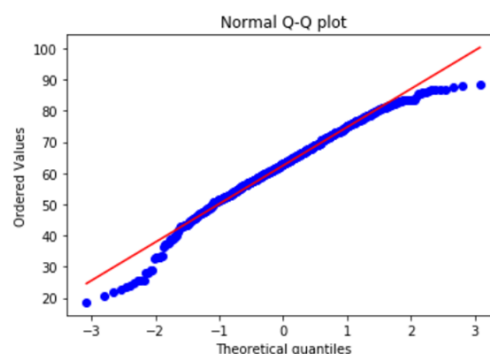
MGMT статус	Медиана	Кв. 1	Кв. 3	ИКР (интерквартилен размах)	„Горен мустак“ (Upper whisker)	„Долен мустак“ (Lower whisker)
Метилиран	456.50	249.75	687.00	437.25	1227	32
Неметилиран	351.00	169.00	526.00	357.00	922	13

Таблица 6.2: Обобщение на метилационния статус на MGMT и резултати от преживяемостта на пациентите

Възрастово базиран анализ на статуса на метилация на MGMT

В нашия първоначален предиктивен модел с използване на RF върху клинични данни, възрастта по време на сканирането се оказва най-значимата променлива за предсказване на метилационния статус на MGMT промотора. Ранкирането на важността на характеристиките в нашия модел идентифицира възрастта по време на ЯМР сканирането като най-високо оценената променлива, подчертавайки нейното ключово значение при разграничаването на метилираните и неметилираните случаи на MGMT. Заедно с пола и KPS, възрастта значително допринесе за предиктивната точност на модела.

За да оценим статистически разликите във възрастта между групите с различен метилационен статус на MGMT, проведехме Mann-Whitney U тест, тъй като разпределението на възрастта не следва нормално разпределение (Shapiro-Wilk тест, p-стойност: 2.578e-05). Q-Q графиката на Фигура 6.1 допълнително потвърди това отклонение. Този непараметричен тест даде U-статистика от 11,902.500 и съответна p-стойност от 0.022, което потвърди статистически значимата разлика във възрастта между двете групи на MGMT. Mann-Whitney U тестът, който може да се прилага към както непрекъснати, така и категорийни данни, осигури надежден подход за оценка на възрастта като разграничаващ фактор, като същевременно съвпада с разпределението на данните, което не съвпада с нормалното разпределение [61, 62].



Фигура 6.1: Q-Q графика на разпределението на възрастта

Нашите статистически анализи и модели показват важността на възрастта като предиктивен фактор за метилацията на MGMT, предоставяйки нови възможности

за изследвания в контекста на глиобластома. Тези резултати потвърдиха съществуващите наблюдения в литературата относно влиянието на демографските фактори върху вариацията в отговорите на тумора. Чрез включването на възрастта като ключова променлива, в допълнение към пола и KPS [63, 64], успяваме да подобрим предиктивната сила на нашия модел, което води до по-добри стратегии за предоперативно вземане на решения при лечението на глиобластом.

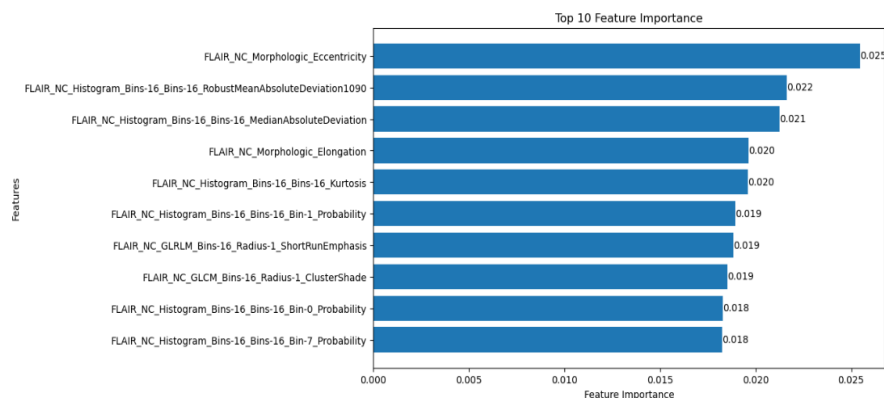
6.1.2. Радиомни характеристики: извличане и основни резултати

Радиомният анализ, използващ QIP характеристики, извлечени от ЯМР последователности, играе основна роля в разкриването на детайли за туморната микро среда и биологичното поведение [65]. Както е подробно описано в Раздел 5.1.2, ние анализирахме усъвършенствани радиомни набори от характеристики с цел да получим по-задълбочено разбиране за особеностите на глиобластом.

ЯМР последователността FLAIR, особено в областите на некротичното туморно ядро (NCR), демонстрира по-добра предсказателна в сравнение с T1, T1-Gd и T2 при разграничаването на туморните граници и хетерогенността. Сред анализирания ЯМР модалности FLAIR постига най-висока точност, подчертавайки нейната надеждност при характеризиране на туморната морфология и микросредата. Характеристиките, извлечени от набора данни **Radiomic_Features_CaPTk_automaticsegm_FLAIR_NC**, демонстрират изключителна предиктивна способност, което затвърждава превъзходството на FLAIR в анализа и класификацията на мозъчни тумори. Това откритие подчертава по-добрата способност на тази модалност да улавя туморната хетерогенност – ключов фактор за разработването на надеждни предиктивни модели и персонализирани терапевтични стратегии при глиобластом.

По време на фазата на предсказване, ние строго оценихме радиомните характеристики от 67 курирани файла, като се уверихме, че те са в съответствие с мозъчните сегментационни маски и етикетите за сегментиране на тумора. Тази прецизност гарантира, че само висококачествени данни са включени в анализа, значително повишавайки надеждността на предсказанията. Характеристиките, базирани на FLAIR, се оказаха особено ефективни при разграничаването на оточни и некротични зони, осигурявайки солидна основа за точна класификация на тумора.

Методологията за класифициране на характеристиките, както е показано на Фигура 6.2, идентифицира набор от радиомни атрибути във FLAIR данни, които са критични за точни предсказания, като **FLAIR_NC_Morphologic_Eccentricity**, който се оказа най-значимата характеристика [66]. Тази метрика улавя морфологична асиметрия в некротичния център, като корелира с агресивността на тумора и отговорността му към лечението. Освен това, анализът на значимостта на характеристиките идентифицира **FLAIR_NC_Histogram_Bins-16_Bins-16_RobustMeanAbsoluteDeviation1090** и **FLAIR_NC_Histogram_Bins-16_Bins-16_MeanAbsoluteDeviation** като едни от най-важните параметри, подчертавайки тяхната роля в характеристиката на глиобластом.



Фигура 6.2: Топ 10 радиомни характеристики - графика за значимостта на характеристиките (FLAIR и NCR)

Тези хистограмно-базирани характеристики играят ключова роля в улавянето на вариациите в разпределението на интензитета в некротичното туморно ядро, отразявайки вътрешната хетерогенност на тумора. **Robust Mean Absolute Deviation** е устойчива статистическа мярка, която оценява разсейването на интензитетните стойности, като същевременно минимизира влиянието на отклоненията. Това я прави особено ценна за разграничаване на фини текстурни разлики в областите на глиобластом. По подобен начин **Mean Absolute Deviation** предоставя оценка за общото разпределение на интензитета, като допълнително повишава прецизността на класификацията на тумора. Значимостта на тези характеристики подчертава техния потенциал за подобряване на интерпретируемостта на моделите и подпомагане на клиничното вземане на решения чрез по-прецизно очертаване на туморните граници и разграничаване на подтипозите.

6.1.3. Параметри на образна диагностика : технически преглед и изводи

В това проучване използвахме 3D CNN за извличане и обработка на сложни пространствени характеристики от ЯМР образни данни, като използвахме изображения с висока резолюция от FLAIR последователност, за да увеличим точността на класификацията на метилацията на MGMT [67]. CNN мрежите са особено подходящи за тази задача поради способността им да улавят сложни пространствени модели, които са основни за разграничаване на структурни и текстурни характеристики на тумора, свързани с метилацията на MGMT.

За да осигурим ефективно изчисление и бързо обучение на модела, работихме на високопроизводителна хардуерна конфигурация, включваща процесор **Intel Core i7-13700HX (1.5/5.0GHz, 30M cache)** и графична карта **NVIDIA RTX 4070 (8GB)**, подкрепена от **32GB RAM**. Графичната карта **RTX 4070** значително ускори изчисленията с тензори, като позволи ефективна обработка на мащабни 3D ЯМР данни. Процесорът Intel i7-13700HX, с голям брой ядра и повишена тактова скорост, улесни безпроблемната предварителна обработка и оптимизация на модела. Освен това, приложихме **batch processing**, за да оптимизираме разпределението на паметта, подобрим стабилността на обучението и ускорим

конвергенцията, ефективно балансирайки изчислителната ефективност с предиктивната производителност.

За да поддържаме консистентност в радиомния анализ, използвахме набора данни `Radiomic_Features_CaPTk_automaticsegm_FLAIR_NC`, осигурявайки съгласуваност в предварителната обработка на FLAIR ЯМР изображенията и сегментирането на туморите. Този набор съдържа предварително обработени FLAIR ЯМР скенери с автоматично сегментиране на туморите, което гарантира консистентност в представянето на данните.

Създадохме CNN архитектура, за да извлечем пространствени характеристики с различни мащаби, като същевременно запазим важната туморна информация. **Конволюционните слоеве с ReLU** активация уловиха йерархични пространствени характеристики и въведоха нелинейност за подобро откриване на зависимости за метилацията на MGMT. **Max-pooling** и **global average pooling** слоевете намалиха излишните пространствени детайли и подобриха ефективността на модела. **Batch normalization** стабилизира активациите по време на обучението, предотвратявайки проблеми с градиентите и подобрявайки обучението. **Dense layers** събраха извлечените характеристики за класификация, докато слоевете за отпадане намалиха пренасищането (overfitting), като случайно деактивираха неврони, подобрявайки генерализацията.

Исходният слой, състоящ се от един единствен неврон, със сигмоидна активация, улесни бинарната класификация между метилирани и неметилирани случаи на MGMT. Обучихме модела с 1,352,897 обучаващи параметри, оптимизирани с помощта на оптимизатора **Adam**, известен със своите адаптивни корекции на стъпката на учене (**learning rate**) и **momentum-based** актуализации. За да подобрим ефективността и стабилността, приложихме експоненциално намаляваща (**exponentially decaying**) стъпка на учене (0.96 на всеки 100,000 стъпки), което позволява по-фини актуализации на теглата по време на обучението.

6.1.4. Предиктивно моделиране: ансамблови подходи за предсказване на MGMT метилиране

6.1.4.1. Stacking класификатор: интеграция и оценка на представянето

Интеграция на мултимодални данни

Значително подобрихме представянето на предсказанията чрез интеграция на радиомни и образни данни, като демонстрирахме, че мултимодалният подход надминава предиктивната точност на всеки от типовете данни поотделно. Чрез комбинирането на радиомни характеристики, извлечени от ЯМР изображения, с клинични и молекулярни данни, създадохме по-богат и по-комплексен набор от данни, което позволи на нашия модел да прави по-прецизни предсказания за състоянието на метилацията на MGMT. Това интегриране на мултимодални данни предостави допълнителни перспективи за характеристиките на тумора, като позволи на модела да улови по-широк спектър от комплексни характеристики, които в противен случай биха били пропуснати при използването на само един набор от данни.

В процеса на разработка на модела бяха тествани различни алгоритми, включително SVM и XGBoost, поради тяхната доказана ефективност при

обработка на данни с висока размерност, като медицински изображения и геномни данни. Въпреки това, след задълбочена оценка установихме, че алгоритъмът Random Forest дава най-обещаващите резултати по отношение на стабилност, интерпретируемост и предсказателна точност. Поради това избрахме Random Forest като основен модел за допълнителни изследвания, особено за задачи по избор на характеристики и класификация.

Избор на характеристики с RFECV

За да усъвършенстваме процеса на избор на характеристики и да оптимизираме ефективността на модела, използвахме рекурсивно премахване на характеристики с крос-валидация (RFECV), както е описано в Раздел 6.1.2 (Резултати от радиомните данни). RFECV е метод за избор на характеристики, който итеративно премахва най-малко значимите характеристики, като запазва тези, които най-много допринасят за предиктивната точност на модела. Този метод е особено ефективен за набори от данни с висока размерност, където незначителните или излишни характеристики могат да намалят както точността на модела, така и изчислителната му ефективност.

Процесът на избор на характеристики започна с тренирането на модела върху целия набор от характеристики и класифицирането им според важността им. По време на всяка итерация премахвахме най-малко значимите характеристики и третинирахме модела отново върху останалия набор, като продължавахме този процес, докато не открихме оптималния набор от характеристики. За да осигурим безпристрастен избор на характеристики, включихме крос-валидация, разделяйки набора от данни на различни партии/части и оценявайки представянето на модела върху различни набори от тези части, което намалява вариациите и помага за предотвратяване на пренасищането на модела (overfitting).

За това проучване зададохме стъпка от 2, премахвайки по две характеристики при всяка итерация, за да осигурим контролирано и подробно селектиране на характеристики. За да гарантираме, че поне две основни характеристики ще бъдат запазени, зададохме параметъра `min_features_to_select` на 2. Използвахме стратегия за 3-степенна крос-валидация, ефективно разделяйки данните и оценявайки обобщеното представяне на модела върху различни поднабори от данни. Този автоматизиран процес за премахване на характеристики помогна за опростяване на набора от данни, като подобри както ефективността, така и интерпретируемостта на избраните радиомни и геномни атрибути.

Оценка на представянето на класификатора със Stacking

За да максимизираме ползите от интеграцията на мултимодални данни, приложихме метода **stacking generalization**, който е добре известен с това, че подобрява предиктивната точност при медицинските изображения [51].

Този подход включва обучение на няколко базови модела върху различни типове данни и след това комбиниране на техните предсказания с помощта на мета-модел. Чрез включване на предсказанията от модели, разработени както върху радиомни, така и върху образни данни, създадохме комбиниран набор от данни (stacked dataset), който улавя допълнителната информация,

предоставена от предсказанията на индивидуалните модели, и по този начин подобрява възможностите за обучение на мета-модела.

Избрахме GradientBoostingClassifier от библиотеката scikit-learn [68] за мета-модел поради способността му ефективно да обработва хетерогенни данни, да се справя с дисбаланс в класовете и сложни взаимовръзки между характеристиките. Gradient Boosting изгражда ансамбъл от слаби модели (дървета на решения) по последователен начин, при който всяко ново дърво коригира грешките на предходния модел, водейки до подобрена предиктивна ефективност. Този подход е особено подходящ за радиомни и геномни набори от данни с висока размерност, тъй като помага да се усъвършенства важноста на характеристиките, намалява пренасищането (overfitting) и поддържа способността за генерализация.

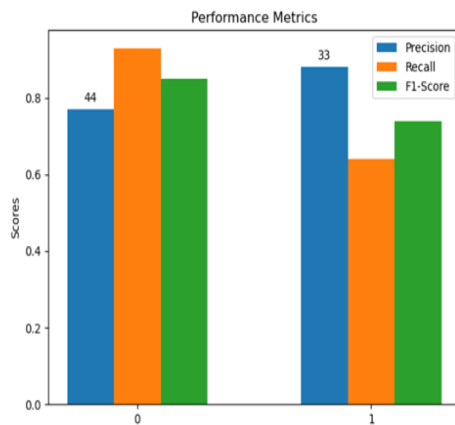
За метилираните случаи (Class 1) моделът показва precision от 0.88, recall от 0.64 и F1-score от 0.74, с 33 примера. Докато precision за Class 1 остава висока, recall е по-нисък, което предполага, че някои метилирани случаи са били неправилно класифицирани. Въпреки това, както е показано в Таблица 6.3³, средни стойности за precision, recall и F1-score на модела са съответно 0.82, 0.78 и 0.79, а претеглените средни стойности са 0.82, 0.81 и 0.80, което демонстрира балансирано предиктивно представяне въпреки лекия дисбаланс между класовете.

Тези резултати валидират ефективността на GradientBoostingClassifier като мета-модел, тъй като успешно е използвал както радиомни, така и геномни данни за подобряване на точността на класификацията. Диаграмата в Фигура 6.3 визуално показва тези резултати, като подчертава по-добрия recall и F1-score за неметилираните случаи (Class 0) в сравнение с Class 1. Комбинирайки мултимодални данни и избор на характеристики чрез RFECV, Gradient Boosting осигури развитието на стабилен и интерпретируем предиктивен модел за състоянието на метилация на MGMT.

	Precision	Recall	F1-score	Support
Class 0	0.77	0.93	0.85	44
Class 1	0.88	0.64	0.74	33
Accuracy			0.81	77
Macro avg	0.82	0.78	0.79	77
Weighted avg	0.82	0.81	0.80	77

Таблица 6.3 Резултати от класификацията за stacking generalization модел, комбиниращ радиомни и образни данни

³ Таблицата е запазена на английски език, тъй като използваните термини представляват стандартизирани метрики в областта на машинното обучение и класификацията. Преводът им би могъл да доведе до нееднозначност или загуба на терминологична точност.



Фигура 6.3: Метрики за представянето на *stacking generalization* модел

6.1.4.2. Класификатор с Hard Voting: реализация и анализ на резултатите

Фокусираме се върху алтернативни ансамблови архитектури в предиктивното моделиране, с особен акцент върху тези, разработени за неинвазивни медицински приложения. В тази част представяме Hard Voting Classifier, ансамблов метод, специално разработен за подобряване на предиктивната точност и устойчивост при предсказване на статуса на метилация на MGMT. Нашата ансамблова стратегия използва комбинираните предимства на класификаторите RF, XGB и SVM, приложени върху два различни набора от данни: предоперативни клинични данни и данни, необходими за генериране на изображения (извлечени от ЯМР медицинските изображения).

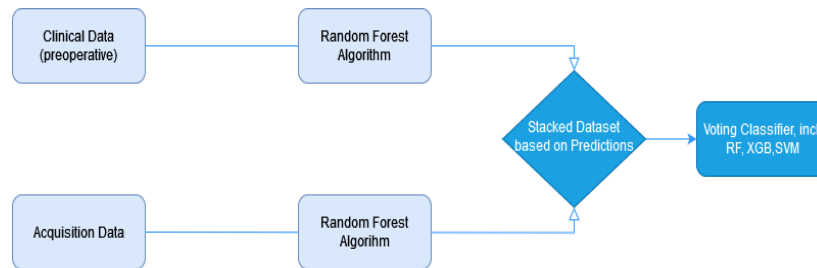
В този подход "Hard" се отнася до механизма на гласуване на мнозинството (majority voting), при който всеки модел дава отделен глас за конкретен клас, а крайното предсказание се определя на базата на най-често избрания клас. Това осигурява по-стабилни и надеждни резултати, като намалява ефекта от грешките на отделните модели.

Интегриране и структура на ансамбловия метод

Започнахме с обучението на два отделни RF класификатора – един върху клиничните данни и друг върху данните, необходими за генериране на изображения (както е описано в секции 5.1.1 и 5.1.3). Този независим процес на обучение позволява на всеки RF модел да улавя специфични характеристики на съответния набор от данни ефективно. След това комбинирахме прогнозите от двата RF класификатора в нов набор от данни, интегрирайки ключови изводи както от предоперативни клинични характеристики, така и от характеристики на изображенето. Тази стъпка предоставя цялостна основа за развитието на модела.

След като беше подготвен обединеният набор от данни, приложихме Voting Classifier, за да създадем устойчив и надежден предиктивен модел. Нашият ансамбъл се състои от RF, XGB и SVM, като всеки класификатор допринася за финалния процес на вземане на решения чрез механизма на гласуване на мнозинствено. Този подход гарантира, че резултатът се определя въз основа на гласовете на мнозинството от отделните модели, ефективно обединявайки техните различни предимства.

Работният процес и структурата на този ансамблов подход са илюстрирани на фигура 6.4, която предоставя визуално представяне на целия процес на интеграция – от индивидуалните прогнози на RF модели до финалния механизъм за гласуване на мнозинството, който комбинира изходите от RF, XGB и SVM.



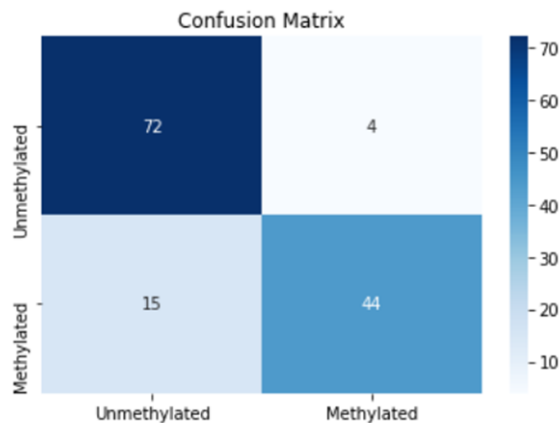
Фигура 6.4: Стратегия за ансамброво моделиране с Hard Voting Classifier

Оценка на прогностичната ефективност

За да осигурим стабилни и надеждни резултати, оценихме Hard Voting Classifier чрез bootstrapping. В този процес многократно извличахме случайни подмножества от данни, обучавахме модела върху тях и оценявахме неговата предсказателна точност. Този итеративен подход отчита вариабилността на данните и осигурява стабилност в представянето на модела.

Нашият Hard Voting Classifier показва средна точност от 85.9%, със стандартно отклонение от 0.8%, което показва стабилност в представянето му както върху клиничните, така и върху данните от генериране на изображения. Тази висока точност отразява способността на модела ефективно да интегрира релевантни характеристики от двата набора от данни.

Матрицата на грешките (Confusion matrix), показана на фигура 6.5, допълнително потвърждава силната предсказателна способност на модела. Тя показва точни прогнози за 72 случая на не метилация и 44 случая на метилация, като грешните класификации са само 4 за не метилация и 15 за метилация. Тези резултати потвърдиха подобрената способност на Voting Classifier да разграничава метилираните и неметилираните състояния на MGMT.



Фигура 6.5: Матрица на грешките за Hard Voting Classifier върху комбиниран набор от данни

Сравнителен анализ на представянето на моделите

За да подчертаем ефективността на нашия Hard Voting Classifier, сравняваме неговото представяне с индивидуалните модели (Random Forest, XGBoost и SVM) в таблица 6.4 по-долу:

Model	Accuracy (%)	Precision (Methylated)	Recall (Methylated)	F1-Score (Methylated)
Random Forest	59.3%	0.54	0.49	0.51
Extreme Gradient Boosting	62.1%	0.57	0.52	0.54
Support Vector Machine	60.5%	0.56	0.51	0.53
Hard Voting Classifier	85.9%	0.79	0.65	0.72

Таблица 6.4: Сравнение на представянето на моделите за предсказване на метилацията на MGMT

Нашият сравнителен анализ подчертава предимствата на ансамбовия подход за предсказване на метилацията на MGMT. Индивидуалните класификатори – RF, XGBoost и SVM – показаха умерено представяне, с точност в диапазона от 59.3% до 62.1%. Сред тях XGBoost постигна най-висока точност (62.1%), показвайки леко предимство пред RF (59.3%) и SVM (60.5%).

Precision, recall и F1-score за класа на метилираните случаи също варираха между моделите. XGBoost надмина другите индивидуални класификатори по всичките три метрики, постигайки прецизност от 0.57, пълнота от 0.52 и F1-скор от 0.54. Това предполага, че Extreme Gradient Boosting е бил малко по-ефективен в идентифицирането на метилираните случаи в

сравнение с RF и SVM, които имаха по-ниски стойности на пълнотата. Струва си да се отбележи, че всички модели имаха трудности с recall, което показва проблеми в правилното идентифициране на метилираните случаи.

В този контекст, нашият Hard Voting Classifier, който интегрира RF, XGBoost и SVM, показва значително подобрене по всички метрики, които оценяват представянето на моделите. Точността (accuracy) се увеличава значително до 85.9%, представлявайки значителен напредък спрямо най-добре представящия се индивидуален модел. Освен това, прецизността (precision) за метилираните случаи се увеличава до 0.79, подчертавайки подобрената способност на ансамбловия модел да класифицира правилно метилираните случаи.

6.1.5. Влияние на методите за предварителна обработка върху представянето на моделите

В нашето изследване методите за предварителна обработка играят ключова роля в подобряването на представянето на моделите за прогнозиране на състоянието на метилация на MGMT от мозъчни ЯМР сканирания. ЯМР медицинските изображения често съдържат шум, артефакти и вариации в интензитета, които могат да възпрепятстват точността и надеждността на предиктивните модели. Чрез прилагане на ефективни методи за предварителна обработка, ние подобряваме качеството на изображенията, стандартизираме входните данни и елиминираме нерелевантни вариации, което в крайна сметка подобрява стабилността и прецизността на нашите модели за ML.

Предоставяме сравнителен анализ на техниките за предварителна обработка, използвани в изследвания, които разглеждат предсказването на метилацията на MGMT промотора от ЯМР сканирания на мозъка. Осигуряването на качество и консистентност на входните данни е критично, тъй като това директно влияе върху представянето на моделите за ML и DL, използвани за прогнозиране [69]. Този анализ подчертава ключови изследвания, подробно описващи характеристиките на наборите от данни, методите за предварителна обработка, архитектурите на моделите и метрики, които оценяват представянето им.

Тези изследвания разглеждат различни техники за предварителна обработка, архитектури на модели и набори от данни с цел предсказване на подтипове на глиоми, включително метилацията на MGMT промотора, използвайки ЯМР данни. Въпреки че се фокусират върху различни подтипове на тумори и използват различни набори от данни, общата цел на тези изследвания остава същата – използването на данни от изображения за точно предсказване на молекулярното състояние на тумора чрез усъвършенствани техники за ML.

Признаваме, че предварителната обработка на ЯМР данни е критична стъпка в нашия процес на анализ на медицински изображения, особено за приложения за ML [70]. Тя гарантира, че изображенията са стандартизирани, без шум и подравнени и съгласувани, като така подобрява представянето и надеждността на моделите. Подходите към предварителната обработка варират значително между изследванията, отразявайки нуждата да се адаптират методите към специфичните данни, модалности на изображения и използвани модели.

Нашият анализ показва, че тези изследвания подчертават важността на предварителната обработка в процесите на машинно обучение, базирани на ЯМР,

и демонстрират как изборът на подходящи техники може да има значително влияние върху представянето на моделите. Сравнителният анализ разкрива няколко ключови точки, подчертавайки, че методите варират от обикновена нормализация до сложни многостъпкови процеси, всеки адаптиран към специфичните нужди на данните и изследователските цели:

1. **Консистентност между модалности:** Нашият преглед на изследванията на Chang et al. [71] и Chen et al. [73] показва важността на консистентната регистрация (съгласуваност) и извличане на характеристики между различни ЯМР модалности. Тези стъпки позволяват на моделите да интерпретират мултимодални данни по-ефективно, като по този начин подобряват метриците за оценка представянето на моделите.
2. **Сложни срещу опростени етапи на обработка:** По-сложните процеси за предварителна обработка, използвани от Yogananda et al. [73] и Do et al. [75], обикновено подобряват представянето на моделите чрез отстраняване на артефакти и стандартизиране на изображенията. Въпреки това, по-опростените процеси, като тези, използвани от Korfiatis et al. [72], които се фокусират само върху нормализация и корекция на систематична грешка, също могат да доведат до висока точност, когато се комбинират с дълбоки модели като ResNet50. Това предполага, че за малки набори от данни, по-опростените методи могат да са достатъчни, докато за по-големи и разнообразни набори от данни се възползваме повече от комплексна предварителна обработка.
3. **Извличане на характеристики:** Нашият анализ показва, че изследванията, които поставят акцент върху извличането на характеристики от радиомни данни, като тези на Chen et al. [73] и Do et al. [74], показват, че комбинирането на предварителна обработка на изображения с комплексни методи за селекция на характеристики може да доведе до подобрена точност. В частност, използването на генетичен алгоритъм от Do et al. [74] подчертава потенциала на интегрирането на специфични за областта знания (радиомика) в процеси за ML.
4. **Размер на набора от данни и пренасищане (overfitting):** Едно от ключовите наблюдения в нашия анализ е представянето на модела на Korfiatis et al. [72], който постигна най-висока точност въпреки малкия набор от данни. Това повдига възможността на проблема с пренасищане при малки набори от данни, при които моделите могат да показват изключително добро представяне върху обучителните данни, но да имат затруднения с генерализирането на нови, непознати данни. Необходими са бъдещи изследвания с по-големи набори от данни, за да се потвърди генерализирането на такива модели.

Получените резултати демонстрират, че изборът на методи за предварителна обработка може значително да повлияе на представянето на моделите за ML. Както опростените, така и сложните стратегии за предварителна обработка могат да бъдат ефективни в зависимост от размера и естеството на набора от данни. Освен това, комбинирането на изображения с геномни данни, както показва Do et al. [75], предлага перспективен подход за повишаване на представянето на моделите при предсказване на метилацията на MGMT. В бъдеще проръчваме изследвания в областта на автоматизираните и мащабируеми методи за предварителна обработка, особено за по-големи набори от данни, за да се улесни прилагането на тези техники в клиничната практика. Освен това, интегрирането на методи за селекция на характеристики като генетични алгоритми може да подобри допълнително интерпретируемостта и стабилността на моделите.

6.2. Резултати от набора от данни BraTS

Тази секция представя резултатите от използването единствено на алгоритми за DL за предсказване на състоянието на метилация на MGMT промотора, използвайки данни от BraTS набора от данни (повече информация в секция 5.2). Този набор от данни служи като важен ресурс за прогрес на радиогеномния анализ, свързвайки характеристики на изображения с генетични маркери, специално предназначени за изследвания на глиобластом.

В това изследване беше внедрена 3D CNN, базирана на архитектурата ResNet-50, за анализ на пространствени характеристики от ЯМР сканирания (детайлно описано в секция 2.1.1.5). Моделът се фокусира върху T1Gd изображения, които визуализират туморното усилване – ключов биомаркер за биологията на глиобластома. Основната цел беше да се разкрият закономерности в изображенията, които корелират с метилацията на промотора на MGMT – генетичен маркер, асоцииран с по-добра прогноза и по-ефективен отговор на химиотерапия. Най-доброто представяне на модела беше постигнато при T1Gd изображения, като въпреки тестването на други модалности, нито една не ги превъзхождаше.

Конфигурацията за обучение на модела включваше бинарна крос-ентропия като функция на загуба и Adam оптимизатор за ефективна градиентно-базирана адаптивна оптимизация. Стъпката на учене беше зададена на 0.0001 за първите 10 епохи и намалена до 0.00005 за последните 5, което позволи по-фина настройка на модела. Всяко ЯМР изображение беше предварително обработено до резолюция 256×256 пиксела, което оптимизира изчислителната ефективност, без да компрометира важни визуални детайли. Обучението се проведе с batch размер 8, тъй като по-големи стойности доведоха до влошено представяне при валидация.

Моделът постигна AUC (площ под ROC кривата) от 0.696 за валидационния набор от T1Gd изображения, демонстрирайки умерена предиктивна способност. Този резултат подчертава потенциала на дълбоките модели за идентифициране на радиогеномни маркери чрез неинвазивна образна диагностика, но също така акцентира върху необходимостта от допълнителна оптимизация за постигане на клинична приложимост.

7. Приноси и перспективи

7.1. Теоретични и методологични приноси на дисертационната работа

- Разработихме методология за синтез на образни, геномни и радиомни данни с цел подобряване на предсказването на метилацията на промотора на MGMT. Тази рамка ефективно обединява различни източници на информация, демонстрирайки добавената стойност от комбинирането на изображения с генетични и клинични данни за по-добра характеристика на туморите (повече в секция 5.3).
- Избор и ранкиране на радиомни характеристики за предсказване на MGMT метилацията: Използвана е надеждна методология за ранкиране на радиомни характеристики, с цел идентифициране на най-предиктивните атрибути. Сред тях, *FLAIR_NC_Morphologic_Eccentricity* се появява като ключова характеристика. Извлечена от некротичните области във FLAIR изображенията, тя подчертава значението на морфологичната асиметрия при глиобластом, допринасяйки за усъвършенстване на неинвазивните стратегии в прецизната онкология (секции 5.1.3, 6.1.2, 6.1.3).
- Stacking Generalization в предиктивното моделиране на MGMT метилацията: Разработена е усъвършенствана рамка за предиктивно моделиране, базирана на

stacking generalization, която интегрира изображения, геномни и радиомни данни. Този ансамблов метод комбинира хетерогенни източници на информация, подобрявайки предиктивната точност и преодолявайки несъответствията между различните модалности (секции 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.3).

- Напредък в техниките за предварителна обработка: Проведена е задълбочена оценка на методите за предварителна обработка на ЯМР изображения с фокус върху предизвикателствата, свързани с липсата на стандартизация. Чрез систематично сравнение на техники като нормализация на интензитета, bias field correction и регистрация (съгласуване) на изображения, изследването разкрива тяхното въздействие върху качеството на радиомните характеристики и точността на предиктивното моделиране (секция 6.1.5).

7.2. Експериментални приноси на дисертационната работа

- Подобряване на качеството на радиомните характеристики: Извършена е стриктна оценка на 67 радиомни характеристични файла, осигурявайки висококачествени данни за предиктивно моделиране. Анализирани са различията в методите за извличане на характеристики, включително квантизация, ресемплиране на резолюции (resampling resolutions) и изчисляване на характеристики в 2D и 3D пространство. Оптимизираните настройки позволиха по-добро улавяне на туморната хетерогенност, като същевременно намалиха шума и несъответствията, което подобри изследванията върху глиобластома (секции 5.1.2, 6.1.2).
- Формирани изводи от FLAIR изображенията: Представени са експериментални доказателства, че характеристиките, извлечени от FLAIR изображенията, в частност *FLAIR_NC_Morphologic_Eccentricity*, ефективно откриват туморната хетерогенност и дефинират некротичните области в тумора. Тези характеристики значително подобряват предиктивната точност на модела (секции 5.1.3, 6.1.2, 6.1.3).
- Оценка на ансамблови методи: Сравнени са различни ансамблови техники за обучение, със специален фокус върху RF и XGBoost, които са комбинирани чрез Hard Voting Classifier, като SVM е използван като индивидуален класификатор в ансамбъла. Изследването показва, че ансамбловите методи подобряват предиктивната точност и устойчивост при предсказването на MGMT метилацията, надминавайки отделните класификатори и намалявайки пренасищането (секции 5.3, 6.1.4.2).
- Бенчмаркинг на предиктивните модели: Оценена е ефективността от комбинирането на структурирани и неструктурирани данни, включително клинични данни, данни от изображения, данни от генериране на изображения и радиомни характеристики, като това води до подобро представяне на модела в два независими набора от данни (секции 5.3, 6.1.4, 6.2.1).
- Изследване на предварителна обработка на ЯМР изображения с цел подобрене представянето на алгоритмите за предсказване: Проведено е систематично изследване на стратегии за предварителна обработка и моделиране, като се

идентифицират оптималните подходи за радиогеномна класификация, обобщени в таблица 6.5 от дисертацията (секция 6.1.5).

7.3. Перспективи за бъдещо развитие

През последните две до три години напредъкът в базираните на ИИ решения и радиомни анализи показва значителен потенциал за предсказване на метилацията на MGMT промотора. Въпреки това, тези подходи се сблъскват със специфични предизвикателства, като ограничена генерализиция поради хетерогенност на данните, трудности в интегрирането на мултимодални набори от данни и изчислителни неефективности при обработката на големи набори от ЯМР изображения. За бъдещото развитие е необходимо да се фокусираме върху изграждането на стабилни процеси за предварителна обработка на данни, които да стандартизират протоколите за ЯМР изображения, да усъвършенстваме методите за избор на характеристики с цел улавяне на биологично значими фенотипи и да разработим мащабируеми архитектури на ИИ, които да анализират мултимодални входни данни, включително ЯМР сканирания, геномни и клинични данни. Адресирането на тези предизвикателства може съществено да подобри точността, надеждността и клиничната приложимост на диагностика и лечение на глиобластом.

Една от ключовите области за бъдещо развитие е подобряването на генерализирането на моделите. Настоящите изследвания подчертават предизвикателства, свързани с хетерогенността на данните, произтичаща от различия в протоколите за изображения, типовете скенери и демографските данни на пациентите. Решаването на този проблем изисква създаването на стандартизирани процеси за предварителна обработка на данни и техники за унифициране, които да гарантират консистентност и съвместимост на данните. Освен това, трябва да се създадат по-големи и разнообразни набори от данни, за да се подобри устойчивостта и приложимостта на предиктивните модели в различни клинични условия.

Интеграцията на мултимодални данни е важна насока за бъдещото развитие. Комбинирането на радиомни характеристики, извлечени от ЯМР, с геномни, клинични и патологични данни е обещаващо, но изисква допълнително усъвършенстване за ефективно справяне със сложността на тези набори от данни. Разширените хибридни модели, които безпроблемно обединяват структурирани и неструктурирани данни, могат да отворят нови възможности, като предоставят по-пълни представяния на туморните характеристики и подобряват предсказателната точност.

Що се отнася до архитектурите на алгоритми за предсказване, използващи изображения, преминаването отвъд CNNs към по-усъвършенствани техники, като CapsNets, Vision Transformers и Diffusion Models, предлага значителен потенциал. CapsNets могат да запазят йерархични пространствени връзки в ЯМР данни, преодолявайки основни ограничения на CNNs в улавянето на фини анатомични структури. Vision Transformers, от своя страна, могат да обработват глобална контекстуална информация, като се фокусират върху отношенията между характеристиките, което може да засили неясната все още връзка между ЯМР изображенията и състоянието на метилацията. Освен това, Diffusion Models - които напоследък набират популярност в генеративни и предиктивни задачи - биха могли ефективно да моделират сложни, мултимодални разпределения на данни, осигурявайки устойчиви представяния на радиомни и геномни характеристики.

Друга обещаваща перспектива е прилагането на новопоявяващи се архитектури за машинно обучение, като невронни мрежи, базирани на графи (GNNs). Тези модели са отлични в улавянето на пространствени взаимоотношения и взаимодействия в структурирани данни, което ги прави подходящи за моделиране на туморната природа. Чрез представянето на туморни региони и техните взаимовръзки като графи, GNNs могат да предложат както подобрена интерпретируемост, така и предиктивна ефективност.

Накрая, подобряването на интерпретируемостта и прозрачността в моделите на ИИ е от решаващо значение за тяхното приемане в клиничната практика. Например, техники като saliency maps, Grad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping) или SHAP (SHapley Additive exPlanations) могат визуално да подчертаят регионите или характеристиките на ЯМР изображенията, които допринасят най-много за предсказанията на модела. Чрез предлагането на ясни визуални обяснения за решенията, тези методи позволяват на медицинските специалисти да валидират резултатите на ИИ спрямо своята собствена експертиза. Освен това, включването на интерпретируеми метрики, като степени на увереност за предсказанията и подробни анализи на грешките, може да помогне за изграждането на доверие и да улесни интеграцията на системи на ИИ в рутинни работни процеси. Бъдещото изследване трябва да се фокусира върху разработването на такива инструменти за интерпретация, които са специално насочени към радиогеномика, за да се гарантира, че моделите не само постигат висока точност, но също така предоставят приложими и разбираеми прозорци за медицинските специалисти.

7.4. Декларация за оригиналност

Декларирам, че резултатите и приноси в моята дисертация, „Изкуствен интелект в радиогеномиката: Иновации за подкрепа на диагностика, терапевтични решения и прогностика в онкологията“, подадена за образователна и научна степен “Доктор” в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, са оригинални и не произтичат от изследвания, в които не съм участвала. Не са използвани никакви материали, защитени с авторски права, без да бъде посочен техният източник. Тази дисертация не е подавана за научна степен в друго учебно заведение и цялата представена информация, включително публикации, документи и експериментални резултати, е точна и вярна.

7.5. Публикации по темата на дисертацията

[1] Mariya Miteva, Maria Nisheva-Pavlova, Clinical and Acquisition Data for Optimizing MGMT Methylation Status Prediction: A Comprehensive Ensemble Strategy Emphasizing Non-invasive Approaches. In: Koprinkova-Hristova, P., Kasabov, N. (eds) Artificial Intelligence: Methodology, Systems, and Applications. AIMS 2024. Lecture Notes in Computer Science, Volume 15462, Springer, Cham., SJR: 0.61 (2023)/Scopus Q2. https://doi.org/10.1007/978-3-031-81542-3_18.

[2] Mariya Miteva, Maria Nisheva-Pavlova, The power of integrating multiple data sources in medical imaging: A study of MGMT methylation status, *Procedia Computer Science*, Volume 239, 2024, Pages 1196-1203, ISSN 1877-0509, SJR: 0.51 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.procs.2024.06.287>.

[3] Mariya Miteva, Maria Nisheva-Pavlova, Preprocessing techniques for brain mri scans: a comparative analysis for radiogenomics applications. Annual of Sofia University St. Kliment Ohridski. Faculty of Mathematics and Informatics (2023) 110. Pages 111-125. 10.60063/gsu.fmi.110.111-125.

7.6. Участие в конференции и научни сесии

[1] **Mariya Miteva**, Maria Nisheva-Pavlova Clinical and Acquisition Data for Optimizing MGMT Methylation Status Prediction: A Comprehensive Ensemble Strategy Emphasizing Non-Invasive Approaches, *International Conference on Artificial Intelligence: Methodology, Systems, Applications – AIMSIA 2024*, Golden Sands resort, Varna, Bulgaria, September 18 – 20, 2024

[2] **Mariya Miteva**, Maria Nisheva-Pavlova The power of integrating multiple data sources in medical imaging: A study of MGMT methylation status, *HCist 2023 - International Conference on Health and Social Care Information Systems and Technologies*, Porto, Portugal, November 08 – 10, 2023

[3] **Mariya Miteva**, Maria Nisheva-Pavlova Preprocessing Techniques for Brain MRI Scans: A Comparative Analysis for Radiogenomics Applications, *Information Systems, Embedded Systems and Intelligent Applications - 2023*, Sofia, Bulgaria, May 26 – 27, 2023

[4] **Mariya Miteva**, Deep Learning Methods for Identifying Gene Expression Patterns Using MRI Image Features, *Spring Scientific Session (SSS) of the Faculty of Mathematics and Informatics (FMI) at Sofia University*, Sofia, Bulgaria, March 26, 2022

Литература

[1] Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Jan 1;18(1):3-9. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3. PMID: 28239999; PMCID: PMC5563115.

[2] Brown, N. et al.: Survival Outcomes and Prognostic Factors in Glioblastoma. *Cancers* 14(13) (2022). <https://doi.org/10.3390/cancers14133161>.

[3] Fernandes C, Costa A, Osório L, et al. Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469987/> doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch11

[4] Saeed, Numan & Hardan, Shahad & Abutalip, Kudaibergen & Yaqub, Mohammad. (2022). Is it Possible to Predict MGMT Promoter Methylation from Brain Tumor MRI Scans using Deep Learning Models?.

[5] Le Guillou Horn XM, Lecellier F, Giraud C, Naudin M, Fayolle P, Thomarat C, Fernandez-Maloigne C, Guillevin R. From Voxel to Gene: A Scoping Review on MRI Radiogenomics' Artificial Intelligence Predictions in Adult Gliomas and Glioblastomas - The Promise of Virtual Biopsy? *Biomedicines*. 2024; 12(9):2156. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092156>

[6] Wu, D., Mori, S. (2022). Structural Neuroimaging: From Macroscopic to Microscopic Scales. In: Thakor, N.V. (eds) *Handbook of Neuroengineering*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2848-4_84-1

- [7] Benjamini D, Basser PJ. Magnetic resonance microdynamic imaging reveals distinct tissue microenvironments. *Neuroimage*. 2017 Dec;163:183–196. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.033. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28943412; PMCID: PMC5716914.
- [8] Mara Cercignani, Samira Bouyagoub, Brain microstructure by multi-modal MRI: Is the whole greater than the sum of its parts?, *NeuroImage*, Volume 182, 2018, Pages 117-127, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.052>.
- [9] Massimo Salvi, Hui Wen Loh, Silvia Seoni, Prabal Datta Barua, Salvador García, Filippo Molinari, U. Rajendra Acharya, Multi-modality approaches for medical support systems: A systematic review of the last decade, *Information Fusion*, Volume 103, 2024, 102134, ISSN 1566-2535, <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2023.102134>.
- [10] Ibomoiye Domor Mienye, George Obaido, Nobert Jere, Ebikella Mienye, Kehinde Aruleba, Ikiomoye Douglas Emmanuel, Blessing Ogbuokiri, A survey of explainable artificial intelligence in healthcare: Concepts, applications, and challenges, *Informatics in Medicine Unlocked*, Volume 51, 2024, 101587, ISSN 23529148, <https://doi.org/10.1016/j.imu.2024.101587>.
- [11] Liu, Z., Duan, T., Zhang, Y. et al. Radiogenomics: a key component of precision cancer medicine. *Br J Cancer* 129, 741–753 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02317-8>
- [12] Ahsan MM, Luna SA, Siddique Z. Machine-Learning-Based Disease Diagnosis: A Comprehensive Review. *Healthcare (Basel)*. 2022 Mar 15;10(3):541. doi: 10.3390/healthcare10030541. PMID: 35327018; PMCID: PMC8950225.
- [13] Prasad, V.K., Verma, A., Bhattacharya, P. et al. Revolutionizing healthcare: a comparative insight into deep learning's role in medical imaging. *Sci Rep* 14, 30273 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71358-7>
- [14] Xu X, Li J, Zhu Z, Zhao L, Wang H, Song C, Chen Y, Zhao Q, Yang J, Pei Y. A Comprehensive Review on Synergy of Multi-Modal Data and AI Technologies in Medical Diagnosis. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Feb 25;11(3):219. doi: 10.3390/bioengineering11030219. PMID: 38534493; PMCID: PMC10967767.
- [15] Trojani V, Bassi MC, Verzellesi L, Bertolini M. Impact of Preprocessing Parameters in Medical Imaging-Based Radiomic Studies: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 26;16(15):2668. doi: 10.3390/cancers16152668. PMID: 39123396; PMCID: PMC11311340.
- [16] Kuniyoshi Fukushima. Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biological cybernetics*, 36(4):193–202, 1980.
- [17] LeCun, Yann et al. "Gradient-based learning applied to document recognition." *Proc. IEEE* 86 (1998): 2278-2324.
- [18] McCorduck, P., Minsky, M., Selfridge, O. G., & Simon, H. A. (1977, August). History of artificial intelligence. In *IJCAI* (pp. 951-954).
- [19] Russakovsky, Olga & Deng, Jia & Su, Hao & Krause, Jonathan & Satheesh, Sanjeev & Ma, Sean & Huang, Zhiheng & Karpathy, Andrej & Khosla, Aditya & Bernstein, Michael & Berg, Alexander & Fei-Fei, Li. (2014). ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *International Journal of Computer Vision*. 115. 10.1007/s11263-015-0816-y.
- [20] Sabour, Sara & Frosst, Nicholas & Hinton, Geoffrey. (2017). Dynamic Routing Between Capsules. 10.48550/arXiv.1710.09829.
- [21] Opitz, D.; Maclin, R. (1999). "Popular ensemble methods: An empirical study". *Journal of Artificial Intelligence Research*. 11: 169–198. arXiv:1106.0257. doi:10.1613/jair.614

- [22] Polikar, R. (2006). "Ensemble based systems in decision making". *IEEE Circuits and Systems Magazine*. 6 (3): 21–45. doi:10.1109/MCAS.2006.1688199. S2CID 18032543
- [23] Rokach, L. (2010). "Ensemble-based classifiers". *Artificial Intelligence Review*. 33 (1–2): 1–39. doi:10.1007/s10462-009-9124-7. hJO:11323/1748. S2CID 11149239
- [24] Akinbo, Racheal & Daramola, Oladunni. (2021). Ensemble Machine Learning Algorithms for Prediction and Classification of Medical Images. 10.5772/intechopen.100602.
- [25] Dang, T., Nguyen, T.T., McCall, J. et al. Two-layer Ensemble of Deep Learning Models for Medical Image Segmentation. *Cogn Comput* 16, 1141–1160 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12559-024-10257-5>
- [26] Hengde Zhu, Wei Wang, Irek Ulidowski, Qinghua Zhou, Shuihua Wang, Huafeng Chen, Yudong Zhang, MEEDNets: Medical Image Classification via Ensemble Bio-inspired Evolutionary DenseNets, *Knowledge-Based Systems*, Volume 280, 2023, 111035, ISSN 0950-7051, <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2023.111035>.
- [27] M. A. Hearst, S. T. Dumais, E. Osuna, J. Platt and B. Scholkopf, "Support vector machines," in *IEEE Intelligent Systems and their Applications*, vol. 13, no. 4, pp. 18-28, July-Aug. 1998, doi: 10.1109/5254.708428.
- [28] Rodríguez-Pérez, Raquel & Bajorath, Jürgen. (2022). Evolution of Support Vector Machine and Regression Modeling in Chemoinformatics and Drug Discovery. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 36. 1-8. 10.1007/s10822-022-00442-9.
- [29] Juan Li, Pan Jiang, Qing An, Gai-Ge Wang, Hua-Feng Kong, Medical image identification methods: A review, *Computers in Biology and Medicine*, Volume 169, 2024, 107777, ISSN 0010-4825, <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.107777>.
- [30] Li, Mengfang & Jiang, Yuanyuan & Zhang, Yanzhou & Zhu, Haisheng. (2023). Medical image analysis using deep learning algorithms. *Frontiers in Public Health*. 11. 10.3389/fpubh.2023.1273253.
- [31] Parmar C, Barry JD, Hosny A, Quackenbush J, Aerts HJWL. Data Analysis Strategies in Medical Imaging. *Clin Cancer Res*. 2018 Aug 1;24(15):3492-3499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0385. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29581134; PMCID: PMC6082690.
- [32] Grover VP, Tognarelli JM, Crossey MM, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJ. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Sep;5(3):246-55. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.001. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26628842; PMCID: PMC4632105.
- [33] Berger A. Magnetic resonance imaging. *BMJ*. 2002 Jan 5;324(7328):35. doi: 10.1136/bmj.324.7328.35. PMID: 11777806; PMCID: PMC1121941.
- [34] Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(1):4-9. doi: 10.1172/JCI19010. PMID: 12840051; PMCID: PMC162295.
- [35] Le Bihan, D. (2020). How MRI Makes the Brain Visible. In: Toyama, Y., Miyawaki, A., Nakamura, M., Jinzaki, M. (eds) *Make Life Visible*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-7908-6_20
- [36] Zahra Khodabakhshi, Hubert Gabrys, Philipp Wallimann, Matthias Guckenberger, Nicolaus Andratschke, Stephanie Tanadini-Lang, Magnetic resonance imaging radiomic features stability in brain metastases: Impact of image preprocessing, image-, and feature-level harmonization, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, Volume 30, 2024, 100585, ISSN 2405-6316, <https://doi.org/10.1016/j.phro.2024.100585>.

- [37] Callaghan P (1994). Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-853997-1.
- [38] Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T (2000). "Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist". Radiographics. 21 (3): 767–79. doi:10.1148/radiographics.21.3.g01ma23767.
- [39] McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR (2007). MRI from Picture to Proton. Cambridge University Press. p. 1. ISBN 978-1-139-45719-4.
- [40] Nikos Makris, Chapter 7 - Anatomical coordinate systems in brain analysis, Editor(s): André J.W. van der Kouwe, Jalál B. Andre, Advances in Magnetic Resonance Technology and Applications, Academic Press, Volume 6, 2022, Pages 83-95, ISSN 2666-9099, ISBN 9780128244609, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824460-9.00004-2>.
- [41] Ardekani, Babak & Kershaw, Jeff & Braun, Michael & Kanno, Iwao. (1997). Automatic detection of mid-sagittal plane in 3D brain images. IEEE transactions on medical imaging. 16. 947-52. 10.1109/42.650892.
- [42] Fabio Galbusera, Frank Niemeyer, Tito Bassani, Luca Maria Sconfienza, Hans-Joachim Wilke, Estimating the three-dimensional vertebral orientation from a planar radiograph: Is it feasible?, Journal of Biomechanics, Volume 102, 2020, 109328, ISSN 0021-9290, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.109328>.
- [43] Padmanaban, Sriramakrishnan & Thiruvankadam, Kalaiselvi & T., Padmapriya & Thirumalaiselvi, M. & Sivasakthivel, Ramkumar. (2020). A Role of Medical Imaging Techniques in Human Brain Tumor Treatment. 8. 565-568. 10.35940/ijrte.D1105.1284S219.
- [44] Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>]
- [45] UNESCO. Recommendation on the Ethics of Artificial Intelligence. Paris: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; 2021. [Available online: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000380455>]
- [46] Lekadir, Karim et al. "FUTURE-AI: international consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare." BMJ (Clinical research ed.) vol. 388 e081554. 5 Feb. 2025, doi:10.1136/bmj-2024-081554
- [47] Bakas, S., Sako, C., Akbari, H. et al. The University of Pennsylvania glioblastoma (UPenn-GBM) cohort: advanced RMP, clinical, genomics, & radiomics. Sci Data 9, 453 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01560-7>
- [48] U.Baid, et al., "The RSNA-ASNR-MICCAI BraTS 2021 Benchmark on Brain Tumor Segmentation and Radiogenomic Classification", arXiv:2107.02314, 2021.
- [49] Turner DP. Sampling Methods in Research Design. Headache. 2020 Jan;60(1):8-12. doi: 10.1111/head.13707. PMID: 31913516.
- [50] Acosta, J.N., Falcone, G.J., Rajpurkar, P. et al. Multimodal biomedical AI. Nat Med 28, 1773–1784 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01981-2>
- [51] Rakesh Chandra Joshi, Rashmi Mishra, Puneet Gandhi, Vinay Kumar Pathak, Radim Burget, Malay Kishore Dutta, Ensemble based machine learning approach for prediction of glioma and multi-grade classification, Computers in Biology and Medicine, Volume 137, 2021, 104829, ISSN 0010-4825, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104829>.

- [52] Leon, Florin & Floria, Sabina-Adriana & Badica, Costin. (2017). Evaluating the effect of voting methods on ensemble-based classification. 1-6. 10.1109/INISTA.2017.8001122.
- [53] Le NQK, Do DT, Chiu FY, Yapp EKY, Yeh HY, Chen CY. XGBoost Improves Classification of MGMT Promoter Methylation Status in IDH1 Wildtype Glioblastoma. *J Pers Med*. 2020 Sep 15;10(3):128. doi: 10.3390/jpm10030128.
- [54] Sylvia Drabycz, Gloria Roldán, Paula de Robles, Daniel Adler, John B. McIntyre, Anthony M. Magliocco, J. Gregory Cairncross, J. Ross Mitchell, An analysis of image texture, tumor location, and MGMT promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging, *NeuroImage*, Volume 49, Issue 2, 2010, Pages 1398- 405, ISSN 10538119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.049>.
- [55] Jiang HH, Feng GY, Liu D, Ren XH, Cui Y, Lin S. Foundation of preoperative prognosis estimation model for glioblastoma multiforme. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017 Aug 15;97(31):2447- 2450. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376- 2491.2017.31.013. PMID: 288 35047.
- [56] Pierscianek D, Ahmadipour Y, Michel A, Chihi M, Oppong MD, Kebir S, Glas M, Stuschke M, Sure U, Jabbarli R. Preoperative Survival Prediction in Patients With Glioblastoma by Routine Inflammatory Laboratory Parameters. *Anticancer Res*. 2020 Feb;40(2):1161-1166. doi: 10.21873/anticancer.14058.
- [57] Pranav Mirpuri, Maharaj Singh, Richard A. Rovin, The Association of Preoperative Frailty and Neighborhood-Level Disadvantage with Outcome in Patients with Newly Diagnosed High Grade Glioma, *World Neurosurgery*, Volume 166, 2022, Pages e949-e957, ISSN 1878-8750, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.07.138>.
- [58] Mansouri, A. et al.: MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges. *Neuro-Oncology* 21(2), 167–178 (2019). <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy132>.
- [59] Smits A, Lysiak M, Magnusson A, Rosell J, Söderkvist P, Malmström A. Sex Disparities in MGMT Promoter Methylation and Survival in Glioblastoma: Further Evidence from Clinical Cohorts. *J Clin Med*. 2021 Feb 3;10(4):556. doi: 10.3390/jcm10040556. PMID: 33546098; PMCID: PMC7913151.
- [60] Franceschi E, Tosoni A, Minichillo S, Depenni R, Paccapelo A, Bartolini S, Michiara M, Pavesi G, Urbini B, Crisi G, Cavallo MA, Tosatto L, Dazzi C, Biasini C, Pasini G, Balestrini D, Zanelli F, Ramponi V, Fioravanti A, Giombelli E, De Biase D, Baruzzi A, Brandes AA, The PERNO Study Group, The prognostic role of gender and MGMT methylation status in glioblastoma patients: the female power, *World Neurosurgery* (2018), doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.045.
- [61] E. R. Gerstner, S. Yip, D. L. Wang, D. N. Louis, A. J. Iafrate, T. T. Batchelor: MGMT methylation status may predict survival in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *Journal of Clinical Oncology* 27(5_suppl) (2009). https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e13023.
- [62] Yin AA, Zhang LH, Cheng JX, Dong Y, Liu BL, Han N, Zhang X. The predictive but not prognostic value of MGMT promoter methylation status in elderly glioblastoma patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 13;9(1):e85102. doi: 10.1371/journal.pone.0085102.
- [63] Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013 Jul 19;13:72. doi: 10.1186/1472-6947-13-72.

- [64] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984 Mar;2(3):187-93. doi: 10.1200/JCO.1984.2.3.187.
- [65] Qureshi, S.A., Hussain, L., Ibrar, U. et al. Radiogenomic classification for MGMT promoter methylation status using multi-omics fused feature space for least invasive diagnosis through mpMRI scans. *Sci Rep* 13, 3291 (2023). <https://doi.org/10.1038>
- [66] Tanvi Gupta, Tapan K. Gandhi, R.K. Gupta, B.K. Panigrahi, Classification of patients with tumor using MR FLAIR images, *Pattern Recognition Letters*, Volume 139, 2020, Pages 112-117, ISSN 0167-8655, <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2017.10.037>.
- [67] Saxena S, Jena B, Gupta N, Das S, Sarmah D, Bhattacharya P, Nath T, Paul S, Fouda MM, Kalra M, Saba L, Pareek G, Suri JS. Role of Artificial Intelligence in Radiogenomics for Cancers in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 9;14(12):2860. doi: 10.3390/cancers14122860.
- [68] Scikit-learn: Machine Learning in Python, Pedregosa et al., *JMLR* 12, pp. 2825-2830, 2011.
- [69] Trojani V, Bassi MC, Verzellesi L, Bertolini M. Impact of Preprocessing Parameters in Medical Imaging-Based Radiomic Studies: A Systematic Review. *Cancers*. 2024; 16(15):2668. <https://doi.org/10.3390/cancers16152668>
- [70] Massimo Salvi, U. Rajendra Acharya, Filippo Molinari, Kristen M. Meiburger, The impact of pre- and post-image processing techniques on deep learning frameworks: A comprehensive review for digital pathology image analysis, *Computers in Biology and Medicine*, Volume 128, 2021, 104129, ISSN 0010-4825, <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104129>
- [71] P Chang, J Grinband, BD Weinberg, M Bardis, M Khy, G Cadena, M-Y Su, S Cha, CG Filippi, D Bota, et al. Deep-learning convolutional neural networks accurately classify genetic mutations in gliomas. *American Journal of Neuroradiology*, 39(7):1201–1207, 2018.
- [72] Panagiotis Korfiatis, Timothy L Kline, Daniel H Lachance, Ian F Parney, Jan C Buckner, and Bradley J Erickson. Residual deep convolutional neural network predicts MGMT methylation status. *Journal of digital imaging*, 30(5):622–628, 2017.
- [73] C.G.B. Yogananda, B.R. Shah, S.S. Nalawade, G.K. Murugesan, F.F. Yu, M.C. Pinho, B.C. Wagner, B. Mickey, T.R. Patel, B. Fei, A.J. Madhuranthakam, and J.A. Maldjian. MRIbased deep-learning method for determining glioma MGMT promoter methylation status. *American Journal of Neuroradiology*, 2021. ISSN 0195 6108. doi: 10.3174/ajnr.A7029. URL <http://www.ajnr.org/content/early/2021/03/04/ajnr.A7029>.
- [74] Chen, S.; Xu, Y.; Ye, M.; Li, Y.; Sun, Y.; Liang, J.; Lu, J.; Wang, Z.; Zhu, Z.; Zhang, X.; et al. Predicting MGMT Promoter Methylation in Diffuse Gliomas Using Deep Learning with Radiomics. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 3445. <https://doi.org/10.3390/jcm11123445>
- [75] Do, D.T., Yang, MR., Lam, L.H.T. et al. Improving MGMT methylation status prediction of glioblastoma through optimizing radiomics features using genetic algorithm-based machine learning approach. *Sci Rep* 12, 13412 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17707-w>