

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

Роль маммографии в радиомике рака молочной железы

В.Г. Говорухина¹, С.С. Семенов^{2, 3}, П.Б. Гележе², В.В. Диденко^{2, 4},
С.П. Морозов², А.Е. Андрейченко²

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Маммография — в настоящее время единственный способ скрининга рака молочной железы (РМЖ). Хотя цифровая маммография служит основным и наиболее широкодоступным методом для выявления РМЖ, её эффективность в обнаружении и оценке внутриопухолевой гетерогенности опухоли ограничена. Пункционная биопсия не может отразить гистологической картины опухоли в целом из-за небольшого размера образца ткани или опухоли. По этой причине выбор подходящего лечения и определение прогноза становится затруднительным. В этом случае такой неинвазивный подход, как медицинская визуализация, даёт более полное представление об опухоли, перспективен при «виртуальной биопсии», а также в контроле прогрессирования заболевания и ответа на терапию.

Радиомика с помощью текстурного анализа позволяет взглянуть на снимок как на группу числовых характеристик, выйти за пределы привычного качественного зрительного восприятия интенсивностей и перейти к более глубокому анализу цифровых, пиксельных данных с целью повышения точности дифференциальной диагностики. Метод радиогеномики, являясь естественным продолжением радиомики, фокусируется на определении экспрессии генов исходя из лучевого фенотипа опухоли. В обзоре рассматриваются возможности применения маммографии в радиомике и радиогеномике РМЖ.

В статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, Medline, Springer, eLibrary, а также найденных с помощью Google Scholar актуальных российских научных статей. Полученная релевантная информация объединена, структурирована и проанализирована с целью изучения роли маммографии в радиомике РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; маммография; радиомика; радиогеномика; искусственный интеллект.

Как цитировать

Говорухина В.Г., Семенов С.С., Гележе П.Б., Диденко В.В., Морозов С.П., Андрейченко А.Е. Роль маммографии в радиомике рака молочной железы // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 185–199. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

The role of mammography in breast cancer radiomics

Veronika G. Govorukhina¹, Serafim S. Semenov^{2, 3}, Pavel B. Gelezhe², Vera V. Didenko^{2, 4}, Sergey P. Morozov², Anna E. Andreychenko²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care, Moscow, Russian Federation

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

⁴ City Clinical Oncology Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Mammography is still the only screening method for breast cancer. Although digital mammography is the most common and widely used method for detecting breast cancer, it is ineffective at detecting and assessing intratumoral heterogeneity. Due to the small size of the tissue sample or tumor, biopsies often fail to represent the entire tumor. For this reason, selecting a treatment and determining a patient's prognosis becomes difficult. In this case, medical imaging is a noninvasive approach that can provide a more comprehensive view of the entire tumor, act as a "virtual biopsy," and be useful for monitoring disease progression and response to therapy.

Radiomics with texture analysis allows you to look at an image as a group of numerical data, moving beyond the usual visual perception and into a deeper analysis of digital, pixel data to improve the accuracy of differential diagnosis. Radiogenomics is a natural extension of radiomics that focuses on determining gene expression based on radiologic tumor phenotype. The purpose of this review is to evaluate the role of mammography in breast cancer radiomics and radiogenomics.

The article presents a literature review of relevant Russian scientific articles found in databases such as PubMed, Medline, Springer, eLibrary, and Google Scholar. The information obtained was then pooled, structured, and analyzed to examine the role of mammography in breast cancer screening radiomics.

Keywords: breast cancer; mammography; radiomics; radiogenomics; artificial intelligence.

To cite this article

Govorukhina VG, Semenov SS, Gelezhe PB, Didenko VV, Morozov SP, Andreychenko AE. The role of mammography in breast cancer radiomics. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):185–199. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

Received: 11.05.2021

Accepted: 04.07.2021

Published: 12.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

乳房造影检查在乳腺癌放射学中的作用

Veronika G. Govorukhina¹, Serafim S. Semenov^{2, 3}, Pavel B. Gelezhe², Vera V. Didenko^{2, 4},
Sergey P. Morozov², Anna E. Andreychenko²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care, Moscow, Russian Federation

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

⁴ City Clinical Oncology Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

简评

乳房造影检查是目前筛查乳腺癌的唯一方法。尽管数字乳房x线照相术是检测乳腺癌的主要和最广泛可用的方法，但其在检测和评估肿瘤的肿瘤内异质性方面的有效性有限。由于组织样本或肿瘤体积小，穿刺活检不能反映整个肿瘤的组织学图片。由于这个原因，选择适当的治疗方法和确定预后变得复杂。在这种情况下，医学成像这样的非侵入性方法给出了肿瘤的更完整的画面，是有希望的»虚拟活检«，以及用于监测疾病的进展和对治疗的反应。

使用纹理分析的放射学允许您将图像视为一组数值特征，超越通常的定性视觉感知强度，并继续深入分析数字，像素数据，以提高差分诊断的准确性。放射基因组学方法是放射组学的自然延伸，侧重于根据肿瘤的放射表型确定基因的表达。该综述探讨了在乳腺癌的放射组学和放射基因组学中使用乳房造影照相术的可能性。

本文概述了PubMed, Medline, Springer, eLibrary数据库的文献，以及使用Google学术搜索找到的相关俄罗斯科学文章。将获得的相关信息组合，结构与分析，以研究乳房造影照相术在乳腺癌放射组学中的作用。

关键词：乳腺癌;乳房x光检查;放射学;放射基因组学;人工智能。

引用本文：

Govorukhina VG, Semenov SS, Gelezhe PB, Didenko VV, Morozov SP, Andreychenko AE. 乳房造影检查在乳腺癌放射学中的作用. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):185-199. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD70479>

收到: 11.05.2021

接受: 04.07.2021

发布日期: 12.07.2021

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ХАРАКТЕРИСТИКА

Рак молочной железы (РМЖ) — актуальная проблема современной онкологии, поскольку по частоте развития занимает первое место среди всех злокачественных новообразований у женщин [1]. За 2018 год в России заболеваемость РМЖ составила 89,8 случаев на 100 000 женского населения [1], за 2019 год выявлено 73 366 случаев РМЖ, из них доля пациентов с III и IV стадией составила 27,7% [2].

РМЖ — гетерогенное заболевание, что подразумевает различие в типах морфологии опухоли и экспрессионных подтипах в зависимости от рецепторного статуса РМЖ [3, 4]. Рецепторный статус РМЖ включает экспрессию рецептора эстрогена (estrogen receptors, ER), рецептора прогестерона (progesterone receptors, PR) и рецептора эпидермального фактора роста, тип 2 (human epidermal growth factor receptor 2; HER2). Иммунохимическое окрашивание на маркер пролиферации Ki67 и рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) также используются при определении молекулярного подтипа РМЖ [4].

Выделяют 5 молекулярных подтипов РМЖ:

- 1) люминальный A [ER+, PR+ высокие ($\geq 20\%$), HER2-, Ki-67 низкий ($\leq 20\%$): эстрогензависимые малоагрессивные опухоли; нет избытка экспрессии рецепторов белка HER2; отличается высокой экспрессией гена ER;
- 2) люминальный B [ER+, PR+ низкий ($\leq 20\%$), HER2-, Ki-67 высокий]: эстрогензависимые опухоли; нет избытка экспрессии рецепторов белка HER2;
- 3) люминальный B [ER+, HER2+, уровень Ki-67 любой, PR любые]: эстрогензависимые агрессивные опухоли; выражена амплификация онкогена HER2; выражена экспрессия гена ER;
- 4) HER2 положительный [ER- и PR-, Ki-67 любой, HER2+]: эстрогеннезависимые агрессивные опухоли; выражена амплификация онкогена HER2;
- 5) тройной негативный (базальноподобный): эстрогеннезависимые агрессивные опухоли с наихудшими показателями выживаемости (ER-, PR-, HER2-) [3–5].

Известно, что биология опухоли влияет на подбор терапии, а также на прогноз исхода: пациентки с ER+ и PR+ имеют более длительную безрецидивную выживаемость, в то время как тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ) (ER-, PR-, HER2-) имеет наиболее агрессивное течение и наихудшие показатели выживаемости [3, 6]. Использование биологических маркеров для выявления подтипов РМЖ увеличивает выживаемость пациенток благодаря более точной диагностике заболевания. Например, пациентки с экспрессией ER и PR в опухоли должны получать эндокринную терапию; при экспрессии HER2 — анти-HER2-терапию [7].

Внутриопухолевая гетерогенность — неоднородность морфологического строения и варибельность экспрессии различного рода маркеров отдельными группами клеток в пределах одной опухоли [8, 9]. Морфологическую внутриопухолевую гетерогенность можно описать как различие в разных областях опухоли, т.е. пространственную гетерогенность, или как прогрессирование опухоли во времени — гетерогенность во времени [8]. Из-за такой неоднородности новообразований, а также из-за небольшого размера образца пункционной ткани биопсия не может отражать гистологическую картину опухоли в целом. По этой причине выбор подходящего лечения и определение прогноза становится затруднительным. Проведение биопсии также бывает затруднено при небольшом размере опухоли. В этом случае такой неинвазивный подход, как медицинская визуализация, даёт более полное представление об опухоли, перспективен при «виртуальной биопсии», а также в контроле прогрессирования заболевания и ответа на терапию [7, 10–12].

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ТЕРАПИИ

Эффективный метод снижения смертности пациенток — выявление рака на ранних стадиях [13]. Маммография представляет собой пока единственный способ скрининга и диагностики РМЖ [10]. Хотя цифровая маммография служит основным методом для раннего выявления РМЖ, её эффективность в обнаружении находок ограничена: наблюдается более низкая чувствительность маммографии у пациенток с высокой плотностью молочных желёз (типы ACR-C и D по классификации американской коллегии радиологов (American College of Radiology (ACR)) [14], поскольку существует вероятность перекрытия на изображении патологического образования фиброгландулярными структурами [15, 16]. Несмотря на сниженную чувствительность у одной из групп пациенток, цифровая маммография на данный момент обладает наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности при диагностике РМЖ, однако эти два показателя разнятся в пределах 75–90 и 80–90% соответственно в зависимости от страны [15]. В недавнем исследовании O. Demircioglu и соавт. [17] было показано, что интерпретация изображений низкого качества врачами-рентгенологами с небольшим опытом приводит к гипердиагностике и ненужным болезненным инвазивным процедурам примерно в половине клинических случаев [6, 15, 17].

Последние достижения в области технологий искусственного интеллекта (ИИ), применяемых для анализа изображений, перспективны для обнаружения опухолей и снижения нагрузки на врачей, оценки лечения

и контроля прогрессирования заболевания [6]. Однако при РМЖ раннее определение прогноза заболевания и прогнозирование ответа на терапию — центральные задачи клинической практики и исследований. С этой точки зрения открыты другие возможности ИИ с применением текстурного анализа для определения подтипа рака и прогнозирования ответа на лечение [6, 18, 19].

Анализ маммографических исследований включает в себя интерпретацию изображений врачом-рентгенологом с оценкой структуры опухоли, отношения её к окружающим тканям, особенностей расположения и строения микрокальцинатов. Для создания действительно персонализированной терапии также требуется количественная (объективная) оценка образования [6].

Внутриопухолевая гетерогенность имеет важное значение для точной диагностики, клинических прогнозов (ответ на лечение, выживаемость, прогрессирование заболевания и др.) и лечения онкологических заболеваний [20, 21]. Раннее обнаружение устойчивости опухоли к терапии имеет решающее значение для улучшения исходов, что позволяет вовремя изменить схему лечения [6].

Таким образом, существует необходимость в повышении эффективности выявления, прогнозирования исхода и ответа на лечение РМЖ. Особый набор методов, объединяемых в радиомику и радиогеномику, на данный момент набирает силу в качестве инструмента для максимизации информации, которая может быть извлечена практически из любой модальности цифровых медицинских изображений [15].

РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА

Лучевые диагностические изображения содержат информацию, отражающую патофизиологические процессы, и эта взаимосвязь может быть выявлена с помощью количественного анализа изображений [22]. Иными словами, характеристики опухоли на клеточном и генетическом уровнях отражаются в фенотипических паттернах опухоли, которые могут проявляться и быть обнаружены на изображениях [23].

Радиомика — процесс, состоящий из этапов подготовки и последующего количественного анализа многомерных данных, полученных из цифровых медицинских изображений (суффикс «мик» присутствует в названиях направлений молекулярной биологии, специализирующихся на больших объёмах данных [24]). Радиомика описывается как анализ изображений с использованием определённых алгоритмов, направленных на извлечение числовых характеристик изображений, с целью создания моделей классификации для усовершенствования поддержки принятия медицинских решений, а также для определения прогноза заболевания [25, 26] и лечения [27], что особенно ценно для персонализированной терапии. В радиомике одна область интереса изображения используется

для получения множества (иногда десятков и сотен) числовых характеристик, каждое из которых может нести определённый теоретико-информационный аспект (часто называемый «радиомическим признаком»), который недоступен при обычном просмотре изображений [15]. Радиомика использует алгоритмы автоматического извлечения признаков текстуры цифровых медицинских изображений для преобразования данных медицинской визуализации в набор данных порядковой статистики [28]. Иными словами, радиомика с помощью текстурного анализа позволяет взглянуть на снимок как на группу числовых характеристик, выйти за пределы привычного зрительного восприятия и перейти к анализу многомерных данных.

Радиогеномика — технология, устанавливающая связь между генотипом пациента и фенотипом визуализации. Необходимо отметить, что термин «радиогеномика» может также употребляться по отношению к генетической изменчивости и её связи с ответом на лучевую терапию [29, 30], но чаще используется при оценке взаимосвязи между характеристиками изображения опухоли или какого-то заболевания с его образцами экспрессии генов и мутациями генов [25, 26].

Метод радиогеномики даёт возможность определить экспрессию генов в опухоли исходя из её лучевого фенотипа. Это важно, поскольку опухоли гетерогенны, и радиомические данные извлекаются из области интереса (опухоли) целиком, а не из отдельного образца [22]. Радиогеномика также позволяет оценить ответ на лечение, основываясь не только на традиционном измерении размера опухоли в динамике [25]. Сочетание радиомики и радиогеномики приведёт к обнаружению генных нарушений по изображениям [6]. Радиомика и радиогеномика повышают точность клинического диагноза и имеют прогностическое значение за счёт выявления взаимосвязей между различными типами клинических данных [22].

ЭТАПЫ РАДИОМИКИ

Рассматривая радиомику как процесс, можно выделить несколько основных этапов: получение изображений; выделение области интереса; извлечение радиомических признаков из области интереса (текстурный анализ изображений); анализ текстурных признаков и построение различных моделей прогнозирования и классификации с использованием полученных радиомических данных с вариантом включения дополнительной информации (например, клинических, демографических или геномных данных; наличия коморбидных состояний) [22, 23, 31]. Этапы радиомики продемонстрированы на рис. 1, а более подробная их характеристика описана ниже.

1. Определение клинической проблемы и **получение цифровых медицинских изображений**, исключая исследования низкого качества.



Рис. 1. На схеме продемонстрированы типичные этапы радиомики. После получения медицинских изображений (1) вручную или автоматическим путём проводится их сегментация (2). Радиомические признаки первого и более высоких порядков извлекаются из сегментированных областей интереса с использованием специального программного обеспечения или модулей языков программирования (3). Далее выполняются анализ и отбор наиболее значимых из полученных текстурных признаков. На последнем этапе на основе проанализированных радиомических данных проводится построение различных клинико-диагностических моделей классификации или прогнозирования (4).

2. Сегментация изображений до основных исследуемых зон интереса [32], например до злокачественного новообразования для оценки его внутриопухолевой гетерогенности. Многие опухоли имеют нечёткие границы, что делает воспроизводимость их сегментации сложной задачей [33]. Предпочтительно использование полу- или полностью автоматического выделения области интереса при помощи специального программного обеспечения, однако в некоторых случаях требуется уточнение экспертов и выделение вручную [23, 34]. Процесс выбора области интереса не стандартизован, и область интереса может содержать как всю опухоль, так и некоторые её части [35, 36]. Определение области интереса вручную трудоёмко и вариативно по причине различия интерпретации изображений различными врачами-рентгенологами [33], что в итоге влияет на точность построенных радиомических моделей, однако современные технологии глубокого обучения с использованием больших данных способны минимизировать это влияние [37].

3. Извлечение множества радиомических признаков из сегментированной области интереса с помощью математических операций с цифровыми значениями интенсивностей и взаиморасположения пикселей или вокселей на изображениях. Извлечённые количественные признаки подразделяются на категории: морфологические (объём и форма), гистограммные признаки (описание интенсивности уровней серого тона) первого, второго и более высоких порядков [26, 34].

Морфологические признаки отражают форму области интереса. Для планарных изображений актуальны 2D-признаки формы, например отношение периметра к поверхности и округлость — мера приближения формы области интереса к форме круга. Так, например, отношение поверхности к объёму у опухоли звёздчатой формы будет больше, чем у округлой [31].

Гистограммные признаки первого порядка [38] отражают распределение интенсивностей уровня серого для пикселей области интереса. Наиболее часто встречающиеся признаки этой категории — среднее и медиана — указывают на ширину диапазона интенсивностей; энтропия — мера неравномерности распределения интенсивностей (более высокие значения соответствуют более гетерогенной области) [39]. Однако статистические признаки первого порядка не отражают пространственное расположение пикселей.

Гистограммные признаки второго порядка [38], иначе называемые текстурными признаками, отражают пространственное отношение между двумя соседними пикселями с одинаковым или же различным значением яркости. Наиболее часто применяемый метод для извлечения текстурных признаков основан на использовании матрицы совместной встречаемости уровней серого тона, иначе называемой матрицей совпадения уровня серого (gray level co-occurrence matrix, GLCM) — это матрица, число строк и столбцов которой отражают значения уровня яркости серого; в ячейках матрицы отражается число раз, когда соответствующие значения серого находятся в определённой взаимосвязи (угол и расстояние между анализируемыми пикселями). Например, признаки, получаемые при использовании такой матрицы, включают энтропию второго порядка, указывающую на гетерогенность; энергию, описывающую гомогенность изображения; контрастность, определяющую локальное изменение интенсивностей [10]. В радиомике анализ текстуры предоставляет информацию о мере внутриопухолевой гетерогенности [22, 40].

На рис. 2 приведено сравнение гистограммных признаков первого и второго порядков, продемонстрировано формирование матрицы смежности уровня серого тона: на рис. 2 (а) показаны два исходных изображения,

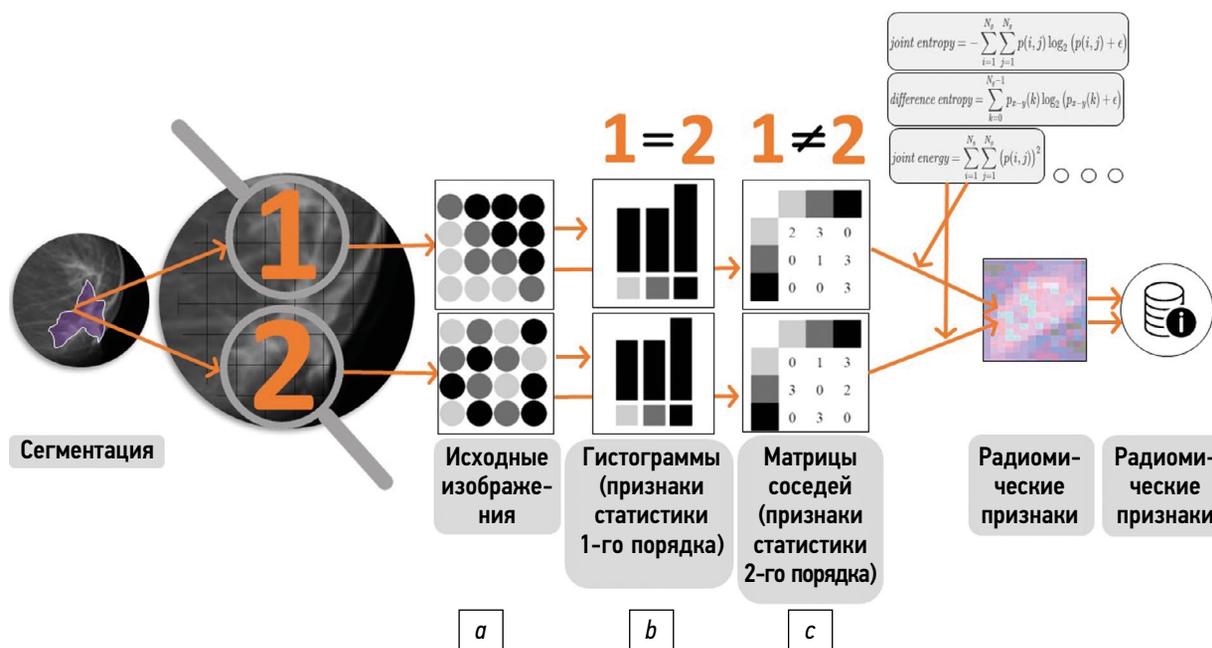


Рис. 2. Сравнение гистограммных признаков первого и второго порядков. Две различные исходные области интереса сегментированного изображения (а) содержат одинаковое количество пикселей светло-серого, тёмно-серого и чёрного оттенков. Гистограммы яркости на основе количества пикселей определённых оттенков (гистограммные признаки первого порядка) одинаковы (b). Эти признаки не отражают взаиморасположения пикселей. Матрицы смежности (гистограммные признаки второго порядка) отражают гетерогенность изображений (с). В дальнейшем математическими алгоритмами из полученных гистограмм интенсивностей и матриц смежностей уровня серого рассчитывается множество радиомических признаков для анализа и моделирования.

на 2 (b) — гистограммы первого порядка; на рис. 2 (с) матрицы смежности уровней серого тона получены для исходных изображений. В заголовках строк и столбцов этих матриц указаны номера оттенка серого цвета. В каждую ячейку таблицы помещено количество горизонтальных пар пикселей, в которых пиксели с оттенком, указанным в заголовке строки и столбца этой ячейки, расположены относительно друг друга под углом 0° [41]. В дальнейшем математическими алгоритмами из полученных гистограмм интенсивностей и матриц смежностей уровня серого рассчитывается множество радиомических признаков для анализа и моделирования.

4. Анализ и моделирование: полученные радиомические признаки в зависимости от поставленного вопроса можно анализировать различными способами — от статистических моделей до методов машинного обучения.

Учитывая большое количество данных, извлекаемых из изображений, первым этапом проводится отбор или сокращение признаков. Следует исключить невозпроизводимые признаки, поскольку они, скорее всего, приведут к ложным результатам построенных моделей [42, 43].

Второй этап — многомерный анализ данных [31] и построение моделей трёх основных групп — предиктивных, объяснительных и описательных [15]. Описательные модели используются для получения общей картины каждого признака, резюмируя основные его

характеристики. Так, часто используемые для биомедицинских данных объяснительные методы сосредоточены на способности модели устанавливать связь между признаком и исходом, например, взаимосвязь текстурных характеристик матрицы совпадений уровня серого и морфологического типа РМЖ внутри области интереса. Формирование предиктивных моделей происходит с помощью методов машинного обучения: такие модели анализируют вероятность определённых исходов на основе полученных входных данных [15], например, радиомическая модель предсказания отсутствия ответа на неоадьювантную химиотерапию РМЖ. Качество и воспроизводимость результатов работы полученных моделей должны быть оценены перед применением в клинических условиях [31].

ОПЫТ, ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАММОГРАФИИ В РАДИОМИКЕ И РАДИОГЕНОМИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Распознавание злокачественного новообразования

Сложный и самый важный шаг в маммографии — это разделение находок на маммограммах

на доброкачественные и злокачественные [44]. В недавнем исследовании N. Мао и соавт. [45] было продемонстрировано, что использование количественных признаков совместно с ИИ может обеспечить большую диагностическую эффективность при использовании маммографии по сравнению с эффективностью выполнения диагностики опытными врачами-рентгенологами [15].

Процесс причисления микрокальцинатов к доброкачественному либо злокачественному процессу по изображениям всё ещё остаётся сложной задачей для врачей-рентгенологов [46]. На данный момент есть возможность проведения текстурного анализа изображений совместно с методами ИИ при обнаружении подозрительных кальцинатов с потенциальным уменьшением количества ненужных биопсий [47, 48].

Особенности паренхимы молочной железы могут отражать биологические факторы риска развития РМЖ. В работе H. Li и соавт. [49] было показано, что использование текстурных признаков, извлечённых из маммограмм поражённой и контралатеральной (с нормальной паренхимой) желез, позволяет повысить точность цифровой маммографии в диагностике РМЖ. Исследования показывают, что радиомика с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет классифицировать злокачественные новообразования молочной железы от доброкачественных [50].

Определение подтипов РМЖ

Исследования в области радиогеномики последних лет подтвердили корреляцию МР-признаков визуализации РМЖ с молекулярными подтипами — люминальным А, люминальным В, HER2 и ТНРМЖ [51]. Хотя из маммографических изображений можно получить меньше информации, чем при магнитно-резонансной томографии (МРТ), на данный момент есть несколько исследований, в которых продемонстрированы возможности маммографии в радиомике и радиогеномике РМЖ. В исследовании W. Ма и соавт. [10] была показана возможность прогноза молекулярного подтипа РМЖ путём извлечения радиомических характеристик из маммографических изображений. Наиболее значимыми оказались следующие признаки: округлость, вогнутость, среднее значение уровня серого и корреляция. Результаты показали, что люминальные и ТНРМЖ обладают особыми текстурными признаками, в отличие от других подтипов, что позволяет количественно отличать их с помощью радиомики.

У некоторых пациенток с РМЖ использование неоадьювантной химиотерапии не даёт эффективного терапевтического ответа, что ведёт к задержке хирургического вмешательства, плохому прогнозу и увеличению затрат на лечение. Было показано, что использование радиомики совместно с независимыми клиническими факторами риска (например Ki-67 индекса, HER2

статуса) улучшает модель предсказания отсутствия ответа на неоадьювантную химиотерапию [52].

Раннее обнаружение с помощью медицинской визуализации более агрессивного подтипа РМЖ, а именно ТНРМЖ, позволит врачам назначать лечение до окончательного подтверждения биопсией [53]. В исследовании H.X. Zhang и соавт. [53] ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами имел большую округлость и вогнутость; площадь под ROC-кривой (Receiver Operating Curve; классическая ROC-кривая: график зависимости чувствительности от специфичности [54]) использовалась для оценки точности этих двух признаков в дифференциации ТНРМЖ от других подтипов РМЖ и составила более 0,70 [53, 55]. В этом исследовании коэффициент асимметрии (гистограммный признак, отражающий асимметрию распределения значений относительно среднего) всех подтипов был менее 0 (отрицательная или левосторонняя асимметрия). Было показано, что значение коэффициента асимметрии ТНРМЖ ниже коэффициентов остальных исследуемых подтипов. Следовательно, вышеуказанные радиомические признаки можно рассматривать как потенциальные маркеры отличия ТНРМЖ от других подтипов РМЖ в будущем [53].

Прогнозирование развития РМЖ и возможность персонализированного скрининга

Технологии на основе радиомики помогут в развитии персонализированного скрининга, т.е. составления индивидуального плана скрининга для пациенток путём создания инструментов индивидуальной оценки риска и включения их в средства поддержки принятия решений при маммографическом скрининге, а также индивидуальных интервалов скрининга [56–58]. Известно, что более высокая плотность молочных желёз связана с большим риском развития РМЖ [59]. Термин «плотность» означает степень ослабления рентгеновского излучения при прохождении через железу и отражает распределение фиброгладулярной ткани. Однако определение только лишь плотности не отражает всей сложности структуры желёз. Текстурные признаки, получаемые из изображений, были предложены в качестве маркеров изменений в паренхиме, которые указывают на связь с развитием РМЖ [57, 59]. В исследовании D. Kontos и соавт. [59] (2019) были выделены радиомические фенотипы, отражающие сложность паренхимы на маммограммах (помимо плотности) и имеющие независимую связь с РМЖ. В отличие от обычного определения плотности, текстурные признаки отразили едва различимую и более локализованную сложность паренхиматозного рисунка. Плотность молочных желёз была различна среди фенотипов низкой и средней сложности паренхимы, но схожа для других фенотипов. Интерес представляют полученные данные о фенотипе с наименьшей сложностью (сложность паренхимы) у женщин

с высокой плотностью молочных желёз из-за большей их гомогенности, тогда как фенотип с низкой и средней степенью сложности паренхимы включал в себя незначительное количество изображений с высокой плотностью [59].

Предоперационное определение метастазов в подмышечных лимфатических узлах

Наиболее частая локализация метастазов РМЖ — подмышечные лимфатические узлы. Статус подмышечных лимфатических узлов — важный фактор для оценки общей и безрецидивной выживаемости пациенток с РМЖ [60]. Точное предоперационное определение статуса подмышечных лимфоузлов может предоставить врачам информацию для решения вопроса о необходимости проведения лимфодиссекции и назначении адъювантной терапии. В настоящее время статус определяется при помощи биопсии сторожевого лимфатического узла, что может привести к осложнениям, в частности повреждению кровеносных сосудов, нервов и развитию лимфедемы; а диагностика с помощью визуализационных методов имеет низкую чувствительность [60]. В работе J. Yang и соавт. [60] была разработана модель с включением извлечённых из маммограмм радиомических признаков, которая при сочетании с дополнительной клинико-патологической информацией способна служить неинвазивным методом для предоперационного определения метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОМИКИ

Хотя радиомика и радиогеномика обладают большим потенциалом для развития персонализированной медицины, для этих технологий необходима валидация на независимом наборе данных для подтверждения их диагностической и прогностической ценности. Необходимо время для того, чтобы эти технологии приобрели существенное практическое значение в онкологических исследованиях, и ещё больше времени потребуется до начала применения их в клинической практике. Такие ограничения связаны с тем, что имеющиеся большие объёмы данных в настоящий момент не содержат полной характеристики пациентов [6]. Сложность воспроизводимости результатов радиомики связана с недостатками на каждом её этапе: на разном оборудовании и протоколах визуализации получаются разные текстурные признаки [61, 62]; золотой стандарт сегментации опухоли вручную требует много времени и зависит от оператора [63]; полу- и автоматическая сегментация, снижающие вариабельность [64, 65], не стандартизированы; между текстурными признаками существует очевидная повторяемость, что приводит к необходимости уменьшения размеров данных [66, 67];

нет чёткого объяснения, какова связь между единичей радиомики (базовым блоком текстуры) и тканями человека. В обстоятельствах, когда основная теория не ясна, а технические методы не стандартизированы, любые полученные «значимые» результаты исследований должны быть пересмотрены [68].

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАДИОМИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Накоплены убедительные данные о том, что МРТ молочных желёз превосходит в диагностической точности традиционные методы диагностики, такие как маммография [69]. Помимо выявления большего количества протокового рака *in situ*, МРТ молочных желёз часто меняет стадию онкологического процесса, что способствует оптимизации лечебного процесса.

Установлено, что радиомические признаки, извлечённые из МР-изображений молочных желёз, отражают гетерогенность опухоли, её васкуляризацию [70], позволяют дифференцировать протоковый рак от доброкачественного очага [71]. Существующие радиомические модели пока отстают от маммологов экспертного уровня по показателю площади под кривой (AUC) для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных очагов [72]. Однако показаны многообещающие результаты в выявлении подозрительных (BI-RADS 4 и 5) очагов с помощью радиомики диффузионно-взвешенных изображений [73].

Радиомика, по-видимому, может помочь в принятии клинических решений, потенциально избегая инвазивных вмешательств в подмышечной области. Два различных исследования показали, что радиомическая модель способна предсказывать метастазы сторожевых лимфатических узлов [74, 75], что имеет колоссальное клиническое значение.

Другое применение радиомики связано с индексом пролиферации Ki-67, который используется в качестве прогностического маркера при РМЖ [72]. Последние исследования изучали возможность прогнозирования экспрессии маркера пролиферации Ki-67 с помощью радиомики серий динамического контрастного усиления [76–79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одна из ключевых концепций радиомики состоит в том, что лучевые диагностические изображения содержат данные, которые могут дать больше информации об области интереса, чем считалось ранее. Маммография — наиболее эффективный метод для раннего обнаружения РМЖ. Маммографические изображения

применимы для радиомического анализа, что может быть использовано для распознавания злокачественного новообразования, определения подтипов РМЖ, прогнозирования развития заболевания и ответа на лечение.

Технологии на основе радиомики, а именно в области маммографии, в будущем могут быть включены в средства поддержки принятия врачебных решений для определения стратегии индивидуального скрининга, наблюдения и, возможно, превентивной терапии. Однако необходимо учитывать, что радиомика находится на ранней стадии развития, и предстоит большой объём исследований перед началом клинического применения.

Маммография с применением радиомики позволяет получать важную диагностическую и прогностическую информацию о РМЖ, что обещает привести к снижению потребности в инвазивных и зачастую трудных для выполнения процедурах. Хотя методы на основе радиомики не заменят биопсию в ближайшем будущем, ожидая подкрепления новыми исследованиями, интеграция радиомики и радиогеномики в клиническую практику станет одной из важных и перспективных задач для достижения цели снижения смертности от РМЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

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

Вклад авторов. В.Г. Говорухина, С.С. Семенов — поиск публикаций по теме, анализ литературы, написание текста; П.Б. Гележе, В.В. Диденко — поиск публикаций по теме, написание текста, экспертная оценка обзора литературы, С.П. Морозов, А.Е. Андрейченко — определение основной направленности обзора, экспертная оценка обзора литературы, систематизация и финальное редактирование обзора. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. V.G. Govorukhina, S.S. Semenov — search for publications on the topic, analysis of literature, writing a text; P.B. Gelezhe, V.V. Didenko — search for publications on the topic, text writing, expert assessment of literature, S.P. Morozov, A.E. Andreychenko — defining the main focus of the review, expert assessment of the literature review, systematization and editing of the review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.
- Гришина К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А., Карпунин А.В. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Vol. 12, N 3. P. 36–42. doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42
- Wu M., Ma J. Association between imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer // Acad Radiol. 2017. Vol. 24, N 4. P. 426–434. doi: 10.1016/j.acra.2016.11.012
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Malig tumours. 2021. Vol. 10. N 3.
- Pesapane F., Suter M.B., Rotili A., et al. Will traditional biopsy be substituted by radiomics and liquid biopsy for breast cancer diagnosis and characterisation? // Med Oncol. 2020. Vol. 37, N 4. P. 29. doi: 10.1007/s12032-020-01353-1
- Januškevičienė I., Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: The importance of interaction between different tumor cell populations // Life Sci. 2019. Vol. 239. P. 117009. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117009
- Turashvili G., Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer // Front Med. 2017. Vol. 4. P. 227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227
- Завьялова М.В., Вторушин С.В., Цыганов М.М. Внутриопухолевая гетерогенность: природа и биологическое значение. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, № 11. С. 1531–1549.
- Ma W., Zhao Y., Ji Y., et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features // Acad Radiol. 2019. Vol. 26, N 2. P. 196–201. doi: 10.1016/j.acra.2018.01.023
- Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach // Nat Commun. 2014. Vol. 5. P. 4006. doi: 10.1038/ncomms5006
- Lin F., Wang Z., Zhang K., et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for identifying benign and malignant breast lesions of Sub-1 cm // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 573630. doi: 10.3389/fonc.2020.573630
- Li X., Qin G., He Q., et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: integration of image modalities enhances deep learning-based breast mass classification // Eur Radiol. 2020. Vol. 30, N 2. P. 778–788. doi: 10.1007/s00330-019-06457-5
- Nazari S.S., Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer // Breast Cancer. 2018. Vol. 25, N 3. P. 259–267. doi: 10.1007/s12282-018-0857-5

15. Conti A., Duggento A., Indovina I., et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction // *Semin Cancer Biol.* 2021. Vol. 72. P. 238–250.
16. Hogg P., Kelly J., Mercer C. Digital mammography: A holistic approach // Springer. 2015. 309 p.
17. Demircioglu O., Uluer M., Aribal E. How many of the biopsy decisions taken at inexperienced breast radiology units were correct? // *J Breast Heal.* 2017. Vol. 13, N 1. P. 23–26. doi: 10.5152/tjbh.2016.2962
18. Valdora F., Houssami N., Rossi F., et al. Rapid review: radiomics and breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* 2018. Vol. 169, N 2. P. 217–229. doi: 10.1007/s10549-018-4675-4
19. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langset G., et al. Introduction to radiomics // *J Nucl Med.* 2020. Vol. 61, N 4. P. 488–495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893
20. Lambin P., Zindler J., Vanneste B.G., et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology // *Adv Drug Deliv Rev.* 2017. Vol. 109. P. 131–153. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.006
21. Wen Y.L., Leech M. Review of the role of radiomics in tumour risk classification and prognosis of cancer // *Anticancer Research.* 2020. Vol. 40, N 7. P. 3605–3618. doi: 10.21873/anticancer.14350
22. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data // *Radiology.* 2016. Vol. 278, N 2. P. 563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
23. Lambin P., Leijenaar R.T., Deist T.M., et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine // *Nat Rev Clin Oncol.* 2017. Vol. 14, N 12. P. 749–762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141
24. Vailati-Riboni M., Palombo V., Loor J.J. What are omics sciences? // *Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach.* 2017. P. 1–7. doi: 10.1007/978-3-319-43033-1_1
25. Porcu M., Solinas C., Mannelli L., et al. Radiomics and “radi-omics” in cancer immunotherapy: a guide for clinicians // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020. Vol. 154. P. 103068. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103068
26. Ognierubov N.A., Shatov I.A., Shatov A.V. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review // *Tambov Univ Reports Ser Nat Tech Sci.* 2017. Vol. 22, N 6-2. P. 1453–1460. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460
27. Nasief H., Hall W, Zhenget C, al. Improving treatment response prediction for chemoradiation therapy of pancreatic cancer using a combination of delta-radiomics and the clinical biomarker CA19-9 // *Front Oncol.* 2020. Vol. 9. P. 1464. doi: 10.3389/fonc.2019.01464
28. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis // *Eur J Cancer.* 2012. Vol. 48, N 4. P. 441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
29. Kerns S.L., Ostrer H., Rosenstein B.S. Radiogenomics: Using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy // *Cancer Discovery.* 2014. Vol. 4, N 2. P. 155–165. doi: 10.1158/2159-8290
30. Neri E., Del Re M., Paiar F., et al. Radiomics and liquid biopsy in oncology: the holons of systems medicine // *Insights Imaging.* 2018. Vol. 9, N 6. P. 915–924. doi: 10.1007/s13244-018-0657-7
31. Rizzo S., Botta F., Raimondi S., et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis // *Eur Radiol Exp.* 2018. Vol. 2, N 1. P. 36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z
32. Kumar V., Gu Y., Basu S., et al. Radiomics: The process and the challenges // *Magn Reson Imaging.* 2012. Vol. 30, N 9. P. 1234–1248. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010
33. Sala E., Mema E., Himoto Y., et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging // *Clinical Radiology.* 2017. Vol. 72, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.013
34. Lee S.H., Park H., Ko E.S. Radiomics in breast imaging from techniques to clinical applications: A review // *Korean J Radiol.* 2020. Vol. 21, N 7. P. 779–792. doi: 10.3348/kjr.2019.0855
35. Tagliafico A.S., Piana M., Schenone D., et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication // *Breast.* 2020. Vol. 49. P. 74–80. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.018
36. Li H., Giger M.L., Huo Z., et al. Computerized analysis of mammographic parenchymal patterns for assessing breast cancer risk: effect of ROI size and location // *Med Phys.* 2004. Vol. 31, N 3. P. 549–555. doi: 10.1118/1.1644514
37. Holbrook M.D., Blocker S.J., Mowery Y.M., et al. Mri-based deep learning segmentation and radiomics of sarcoma in mice // *Tomography.* 2020. Vol. 6, N 1. P. 23–33. doi: 10.18383/j.tom.2019.00021
38. Прэтт У. Цифровая обработка изображений. Москва : Мир, 1982. 480 с.
39. Santos J.M., Oliveira B.C., de Araujo-Filho J., et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations // *Abdom Radiol.* 2020. Vol. 45, N 2. P. 342–353. doi: 10.1007/s00261-019-02299-3
40. Avanzo M., Stancanello J., El Naqa I. Beyond imaging: the promise of radiomics // *Phys Medica.* 2017. Vol. 38. P. 122–139. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.05.071
41. Verma M., Raman B., Murala S. Local extrema co-occurrence pattern for color and texture image retrieval // *Neurocomputing.* 2015. Vol. 165. P. 255–269. doi: 10.1016/j.neucom.2015.03.015
42. Tunali I., Hall L.O., Napel S., et al. Stability and reproducibility of computed tomography radiomic features extracted from peritumoral regions of lung cancer lesions // *Med Phys.* 2019. Vol. 46, N 11. P. 5075–5085. doi: 10.1002/mp.13808
43. Nasief H., Zheng C., Schott D., et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer // *NPJ Precis Oncol.* 2019. Vol. 3, N 1. P. 25. doi: 10.1038/s41698-019-0096-z
44. Cui Y., Li Y., Xing D., et al. Improving the prediction of benign or malignant breast masses using a combination of image biomarkers and clinical parameters // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 629321. doi: 10.3389/fonc.2021.629321
45. Mao N., Yin P., Wang Q., et al. Added value of radiomics on mammography for breast cancer diagnosis: a feasibility study // *J Am Coll Radiol.* 2019. Vol. 16, N 4, Pt A. P. 485–491. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.041
46. Fanizzi A., Basile T.M., Losurdo L., et al. A machine learning approach on multiscale texture analysis for breast microcalcification diagnosis // *BMC Bioinformatics.* 2020. Vol. 21, Suppl 2. P. 91. doi: 10.1186/s12859-020-3358-4
47. Stelzer P.D., Steding O., Raudner M.W., et al. Combined texture analysis and machine learning in suspicious calcifications detected by mammography: Potential to avoid unnecessary stereotactical biopsies // *Eur J Radiol.* 2020. Vol. 132. P. 109309. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109309
48. Karahaliou A., Skiadopoulou S., Boniatis I., et al. Texture analysis of tissue surrounding microcalcifications on mammograms for breast cancer diagnosis // *Br J Radiol.* 2007. Vol. 80, N 956. P. 648–656. doi: 10.1259/bjr/30415751

49. Li H., Mendel K.R., Lan L., et al. Digital mammography in breast cancer: Additive value of radiomics of breast parenchyma // *Radiology*. 2019. Vol. 291, N 1. P. 15–20. doi: 10.1148/radiol.2019181113
50. Parekh V.S., Jacobs M.A. MPRAD: A multiparametric radiomics framework // arXiv. 2018.
51. Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review) // *Med Alph*. 2020. N 20. P. 21–29. doi: 10.33667/2078-5631-2020-20-21-29
52. Wang Z., Lin F., Ma H., et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for the prediction of neo-adjuvant chemotherapy-insensitive breast cancers // *Front Oncol*. 2021. Vol. 11. P. 605230. doi: 10.3389/fonc.2021.605230
53. Zhang H.X., Sun Z.Q., Cheng Y.G., et al. A pilot study of radiomics technology based on X-ray mammography in patients with triple-negative breast cancer // *J Xray Sci Technol*. 2019. Vol. 27, N 3. P. 485–492. doi: 10.3233/XST-180488
54. Morozov S.P., Vladimirovsky A.V., Klyashtornyy V.G., et al. Clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (Radiology). Moscow: Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 2019. 45 p.
55. Mandrekar J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment // *J Thorac Oncol*. 2010. Vol. 5, N 9. P. 1315–1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
56. Rahbar H., McDonald E.S., Lee J.M., et al. How can advanced imaging be used to mitigate potential breast cancer overdiagnosis? // *Academic Radiology*. 2016. Vol. 23, N 6. P. 768–773. doi: 10.1016/j.acra.2016.02.008
57. Pinker K. Beyond breast density: Radiomic phenotypes enhance assessment of breast cancer risk // *Radiology*. 2019. Vol. 290, N 1. P. 50–51. doi: 10.1148/radiol.2018182296
58. Sun W., Tseng T.L., Qian W., et al. Using multiscale texture and density features for near-term breast cancer risk analysis // *Med Phys*. 2015. Vol. 42, N 6. P. 2853–2862. doi: 10.1118/1.4919772
59. Kontos D., Winham S.J., Oustimov A., et al. Radiomic phenotypes of mammographic parenchymal complexity: Toward augmenting breast density in breast cancer risk assessment // *Radiology*. 2019. Vol. 290, N 1. P. 41–49. doi: 10.1148/radiol.2018180179
60. Yang J., Wang T., Yang L., et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using mammography-based radiomics method // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 4429. doi: 10.1038/s41598-019-40831-z
61. Zhao B., Tan Y., Tsai W.Y., et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 23428. doi: 10.1038/srep23428
62. Lu L., Ehmke R.C., Schwartz L.H., Zhao B. Assessing agreement between radiomic features computed for multiple CT imaging settings // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 12. P. e0166550. doi: 10.1371/journal.pone.0166550
63. Velazquez E.R., Parmar C., Jermoumi M., et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer // *Sci Rep*. 2013. Vol. 3. P. 3529. doi: 10.1038/srep03529
64. Qiu Q., Duan J., Gong G., et al. Reproducibility of radiomic features with GrowCut and GraphCut semiautomatic tumor segmentation in hepatocellular carcinoma // *Transl Cancer Res*. 2017. Vol. 6, N 5. doi: 10.21037/tcr.2017.09.47
65. Qiu Q., Duan J., Duan Z., et al. Reproducibility and non-redundancy of radiomic features extracted from arterial phase CT scans in hepatocellular carcinoma patients: Impact of tumor segmentation variability // *Quant Imaging Med Surg*. 2019. Vol. 9, N 3. P. 453–464. doi: 10.21037/qjms.2019.03.02
66. Hunter L.A., Krafft S., Stingo F., et al. High quality machine-robust image features: Identification in nonsmall cell lung cancer computed tomography images // *Med Phys*. 2013. Vol. 40, N 12. P. 121916. doi: 10.1118/1.4829514
67. O'Connor J.P., Aboagye E.O., Adams J.E., et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies // *Nat Rev Clin Oncol*. 2017. Vol. 14, N 3. P. 169–186. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.162
68. Chalkidou A., O'Doherty M.J., Marsden P.K. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: A systematic review // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 5. P. e0124165. doi: 10.1371/journal.pone.0124165
69. Mann R.M., Kuhl C.K., Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening // *J Magn Reson Imaging*. 2019. Vol. 50, N 2. P. 377–390. doi: 10.1002/jmri.26654
70. Parekh V.S., Jacobs M.A. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI // *NPJ Breast Cancer*. 2017. Vol. 3. P. 43. doi: 10.1038/s41523-017-0045-3
71. Whitney H.M., Taylor N.S., Drukker K., et al. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset // *Acad Radiol*. 2019. Vol. 26, N 2. P. 202–209. doi: 10.1016/j.acra.2018.04.019
72. Crivelli P., Ledda R.E., Parascandolo N., et al. A new challenge for radiologists: radiomics in breast cancer // *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018. P. 6120703. doi: 10.1155/2018/6120703
73. Bickelhaupt S., Paech D., Kickingereder P., et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography // *J Magn Reson Imaging*. 2017. Vol. 46, N 2. P. 604–616. doi: 10.1002/jmri.25606
74. Han L., Zhu Y., Liu Z., et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer // *Eur Radiol*. 2019. Vol. 29, N 7. P. 3820–3829. doi: 10.1007/s00330-018-5981-2
75. Dong Y., Feng Q., Yang W., et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI // *Eur Radiol*. 2018. Vol. 28, N 2. P. 582–591. doi: 10.1007/s00330-017-5005-7
76. Ma W., Ji Y., Qi L., et al. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features // *Clin Radiol*. 2018. Vol. 73, N 10. P. 909.e1–909.e5. doi: 10.1016/j.crad.2018.05.027
77. Jagadish K., Sheela G.M., Naidu B.P., et al. Big data analytics and radiomics to discover diagnostics and therapeutics for gastric cancer // *Recent Advancements in Biomarkers and Early Detection of Gastrointestinal Cancers*. 2020. P. 213–219. doi: 10.1007/978-981-15-4431-6_12
78. Scheckenbach K. Radiomics: Big data instead of biopsies in the future? // *Laryngorhinotologie*. 2018. Vol. 97, S 01. P. S114–S141. doi: 10.1055/s-0043-121964
79. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR) // *Insights Imaging*. 2015. Vol. 6, N 2. P. 141–155. doi: 10.1007/s13244-015-0394-0

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow : P.A. Herzen Moscow State Research Institute; 2019. 250 p. (In Russ).
2. Kaprin AD, Starinsky VV. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow : P.A. Herzen Moscow State Research Institute; 2020. 239 p. (In Russ).
3. Grishina KA, Muzaffarova TA, Khailenko VA, Karpukhin AV. Molecular genetic markers of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2016;12(3):36–42. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42
4. Wu M, Ma J. Association between imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer. *Acad Radiol*. 2017;24(4):426–434. doi: 10.1016/j.acra.2016.11.012
5. Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Malign tumours*. 2021;10(3). (In Russ).
6. Pesapane F, Suter MB, Rotili A, et al. Will traditional biopsy be substituted by radiomics and liquid biopsy for breast cancer diagnosis and characterisation? *Med Oncol*. 2020;37(4):29. doi: 10.1007/s12032-020-01353-1
7. Januškevičienė I, Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: the importance of interaction between different tumor cell populations. *Life Sci*. 2019;(239):117009. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117009
8. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med*. 2017;4:227. doi: 10.3389/fmed.2017.00227
9. Zavyalova MV, Vtorushin SV, Tsyganov MM. Intra-tumor heterogeneity: nature and biological significance. Review. *Biochemistry*. 2013;78(11):1531–1549. (In Russ).
10. Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features. *Acad Radiol*. 2019;26(2):196–201. doi: 10.1016/j.acra.2018.01.023
11. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006. doi: 10.1038/ncomms5006
12. Lin F, Wang Z, Zhang K, et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for identifying benign and malignant breast lesions of Sub-1 cm. *Front Oncol*. 2020;10:573630. doi: 10.3389/fonc.2020.573630
13. Li X, Qin G, He Q, et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: integration of image modalities enhances deep learning-based breast mass classification. *Eur Radiol*. 2020;30(2):778–788. doi: 10.1007/s00330-019-06457-5
14. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018;25(3):259–267. doi: 10.1007/s12282-018-0857-5
15. Conti A, Duggento A, Indovina I, et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:238–250. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.04.002
16. Hogg P, Kelly J, Mercer C. Digital mammography: A holistic approach. Springer; 2015. 309 p.
17. Demircioglu O, Uluer M, Aribal E. How many of the biopsy decisions taken at inexperienced breast radiology units were correct? *J Breast Heal*. 2017;13(1):23–26. doi: 10.5152/tjbh.2016.2962
18. Valdora F, Houssami N, Rossi F, et al. Rapid review: radiomics and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(2):217–229. doi: 10.1007/s10549-018-4675-4
19. Mayerhoefer ME, Materka A, Langset G, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488–495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893
20. Lambin P, Zindler J, Vanneste BG, et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:131–153. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.006
21. Wen YL, Leech M. Review of the role of radiomics in tumour risk classification and prognosis of cancer. *Anticancer Research*. 2020;40(7):3605–3618. doi: 10.21873/anticancer.14350
22. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
23. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):749–762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141
24. Vailati-Riboni M, Palombo V, Loor JJ. What are omics sciences? Periparturient diseases of dairy cows: a systems biology approach. 2017. P. 1–7. doi: 10.1007/978-3-319-43033-1_1
25. Porcu M, Solinas C, Mannelli L, et al. Radiomics and “radi-omics” in cancer immunotherapy: a guide for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;154:103068. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103068
26. Ognierubov NA, Shatov IA, Shatov AV. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review. *Tambov Univ Reports Ser Nat Tech Sci*. 2017;22(6-2):1453–1460. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460
27. Nasief H, Hall W, Zhenget C, et al. Improving treatment response prediction for chemoradiation therapy of pancreatic cancer using a combination of delta-radiomics and the clinical biomarker CA19-9. *Front Oncol*. 2020;9:1464. doi: 10.3389/fonc.2019.01464
28. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
29. Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS. Radiogenomics: Using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discovery*. 2014;4(2):155–165. doi: 10.1158/2159-8290
30. Neri E, Del Re M, Paiar F, et al. Radiomics and liquid biopsy in oncology: the holons of systems medicine. *Insights Imaging*. 2018;9(6):915–924. doi: 10.1007/s13244-018-0657-7
31. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z
32. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1234–1248. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010
33. Sala E, Mema E, Himoto Y, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clinical Radiology*. 2017;72(1):3–10. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.013
34. Lee SH, Park H, Ko ES. Radiomics in breast imaging from techniques to clinical applications: A review. *Korean J Radiol*. 2020;21(7):779–792. doi: 10.3348/kjr.2019.0855
35. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *Breast*. 2020;(49):74–80. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.018

- 36.** Li H, Giger ML, Huo Z, et al. Computerized analysis of mammographic parenchymal patterns for assessing breast cancer risk: Effect of ROI size and location. *Med Phys.* 2004;31(3):549–555. doi: 10.1118/1.1644514
- 37.** Holbrook MD, Blocker SJ, Mowery YM, et al. Mri-based deep learning segmentation and radiomics of sarcoma in mice. *Tomography.* 2020;6(1):23–33. doi: 10.18383/j.tom.2019.00021
- 38.** Pratt W. *Digital Image Processing.* Moscow : World; 1982. 480 p.
- 39.** Santos JM, Oliveira BC, de Araujo-Filho J, et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations. *Abdom Radiol.* 2020;45(2):342–353. doi: 10.1007/s00261-019-02299-3
- 40.** Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Medica.* 2017;(38):122–139. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.05.071
- 41.** Verma M, Raman B, Murala S. Local extrema co-occurrence pattern for color and texture image retrieval. *Neurocomputing.* 2015;165:255–269. doi: 10.1016/j.neucom.2015.03.015
- 42.** Tunali I, Hall LO, Napel S, et al. Stability and reproducibility of computed tomography radiomic features extracted from peritumoral regions of lung cancer lesions. *Med Phys.* 2019;46(11):5075–5085. doi: 10.1002/mp.13808
- 43.** Nasief H, Zheng C, Schott D, et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2019;3(1):25. doi: 10.1038/s41698-019-0096-z
- 44.** Cui Y, Li Y, Xing D, et al. Improving the prediction of benign or malignant breast masses using a combination of image biomarkers and clinical parameters. *Front Oncol.* 2021;11:629321. doi: 10.3389/fonc.2021.629321
- 45.** Mao N, Yin P, Wang Q, et al. Added value of radiomics on mammography for breast cancer diagnosis: a feasibility study. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(4 Pt A):485–491. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.041
- 46.** Fanizzi A, TM, Losurdo L, et al. A machine learning approach on multiscale texture analysis for breast microcalcification diagnosis. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(Suppl 2):91. doi: 10.1186/s12859-020-3358-4
- 47.** Stelzer PD, Steding O, Raudner MW, et al. Combined texture analysis and machine learning in suspicious calcifications detected by mammography: Potential to avoid unnecessary stereotactical biopsies. *Eur J Radiol.* 2020;132:109309. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109309
- 48.** Karahaliou A, Skiadopoulos S, Boniatis I, et al. Texture analysis of tissue surrounding microcalcifications on mammograms for breast cancer diagnosis. *Br J Radiol.* 2007;80(956):648–656. doi: 10.1259/bjr/30415751
- 49.** Li H, Mendel KR, Lan L, et al. Digital mammography in breast cancer: Additive value of radiomics of breast parenchyma. *Radiology.* 2019;291(1):15–20. doi: 10.1148/radiol.2019181113
- 50.** Parekh VS, Jacobs MA. MPRAD: A multiparametric radiomics framework. *arXiv.* 2018.
- 51.** Rozhkova NI, Bozhenko VK, Burdina II, et al. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). *Med Alph.* 2020;(20):21–29. doi: 10.33667/2078-5631-2020-20-21-29
- 52.** Wang Z, Lin F, Ma H, et al. Contrast-Enhanced spectral mammography-based radiomics nomogram for the prediction of neoadjuvant chemotherapy-insensitive breast cancers. *Front Oncol.* 2021;11:605230. doi: 10.3389/fonc.2021.605230
- 53.** Zhang HX, Sun ZQ, Cheng YG, et al. A pilot study of radiomics technology based on X-ray mammography in patients with triple-negative breast cancer. *J Xray Sci Technol.* 2019;27(3):485–492. doi: 10.3233/XST-180488
- 54.** Morozov SP, Vladzimirsky AV, Klyashtornyy VG, et al. Clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (Radiology). Moscow: Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 2019. 45 p.
- 55.** Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1315–1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
- 56.** Rahbar H, McDonald ES, Lee JM, et al. How can advanced imaging be used to mitigate potential breast cancer overdiagnosis? *Academic Radiology.* 2016;23(6):768–773. doi: 10.1016/j.acra.2016.02.008
- 57.** Pinker K. Beyond breast density: Radiomic phenotypes enhance assessment of breast cancer risk. *Radiology.* 2019;290(1):50–51. doi: 10.1148/radiol.2018182296
- 58.** Sun W, Tseng TL, Qian W, et al. Using multiscale texture and density features for near-term breast cancer risk analysis. *Med Phys.* 2015;42(6):2853–2862. doi: 10.1118/1.4919772
- 59.** Kontos D, Winham SJ, Oustimov A, et al. Radiomic phenotypes of mammographic parenchymal complexity: Toward augmenting breast density in breast cancer risk assessment. *Radiology.* 2019;290(1):41–49. doi: 10.1148/radiol.2018180179
- 60.** Yang J, Wang T, Yang L, et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using mammography-based radiomics method. *Sci Rep.* 2019;9(1):4429. doi: 10.1038/s41598-019-40831-z
- 61.** Zhao B, Tan Y, Tsai WY, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep.* 2016;6:23428. doi: 10.1038/srep23428
- 62.** Lu L, Ehmke RC, Schwartz LH, Zhao B. et al. Assessing agreement between radiomic features computed for multiple CT imaging settings. *PLoS One.* 2016;11(12):e0166550. doi: 10.1371/journal.pone.0166550
- 63.** Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep.* 2013;3:3529. doi: 10.1038/srep03529
- 64.** Qiu Q, Duan J, Gong G, et al. Reproducibility of radiomic features with GrowCut and GraphCut semiautomatic tumor segmentation in hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res.* 2017;6(5). doi: 10.21037/tcr.2017.09.47
- 65.** Qiu Q, Duan J, Duan Z, et al. Reproducibility and non-redundancy of radiomic features extracted from arterial phase CT scans in hepatocellular carcinoma patients: Impact of tumor segmentation variability. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(3):453–464. doi: 10.21037/qims.2019.03.02
- 66.** Hunter LA, Krafft S, Stingo F, et al. High quality machine-robust image features: Identification in nonsmall cell lung cancer computed tomography images. *Med Phys.* 2013;40(12):121916. doi: 10.1118/1.4829514
- 67.** O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(3):169–186. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.162
- 68.** Chalkidou A, O'Doherty M, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124165. doi: 10.1371/journal.pone.0124165

69. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):377–390. doi: 10.1002/jmri.26654
70. Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:43. doi: 10.1038/s41523-017-0045-3
71. Whitney HM, Taylor NS, Drukker K, et al. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset. *Acad Radiol*. 2019;26(2):202–209. doi: 10.1016/j.acra.2018.04.019
72. Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, et al. A new challenge for radiologists: radiomics in breast cancer. *BioMed Research International*. 2018;2018:6120703. doi: 10.1155/2018/6120703
73. Bickelhaupt S, Paech D, Kickingereeder P, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):604–616. doi: 10.1002/jmri.25606
74. Han L, Zhu Y, Liu Z, et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3820–3829. doi: 10.1007/s00330-018-5981-2
75. Dong Y, Feng Q, Yang W, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol*. 2018;28(2):582–591. doi: 10.1007/s00330-017-5005-7
76. Ma W, Ji Y, Qi L, et al. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. *Clin Radiol*. 2018;73(10):909.e1–909.e5. doi: 10.1016/j.crad.2018.05.027
77. Jagadish K, Sheela GM, Naidu BP, et al. Big data analytics and radiomics to discover diagnostics and therapeutics for gastric cancer. In: *Recent Advancements in Biomarkers and Early Detection of Gastrointestinal Cancers*. 2020. P. 213–219. doi: 10.1007/978-981-15-4431-6_12
78. Scheckenbach K. Radiomics: Big data instead of biopsies in the future? *Laryngorhinootologie*. 2018;97(S 01):S114–S141. doi: 10.1055/s-0043-121964
79. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging*. 2015;6(2):141–155. doi: 10.1007/s13244-015-0394-0

ОБ АВТОРАХ

* Семенов Серафим Сергеевич;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2585-0864>;
eLibrary SPIN: 4790-0416; e-mail: s.semenov@npcmr.ru

Говорухина Вероника Георгиевна;

e-mail: govorukhina@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-9618>;
eLibrary SPIN: 7038-8580

Гележе Павел Борисович, к.м.н.;

e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-2202>;
eLibrary SPIN: 4841-3234

Диденко Вера Владимировна;

e-mail: didenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>;
eLibrary SPIN: 5033-8376

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор;

e-mail: morozov@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720

Андрейченко Анна Евгеньевна, к.физ.-мат.н.;

e-mail: a.andreychenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>;
eLibrary SPIN: 6625-4186

AUTHORS' INFO

* Serafim S. Semenov, MD;

address: 24-1 Petrovka street, 127051 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2585-0864>;
eLibrary SPIN: 4790-0416; e-mail: s.semenov@npcmr.ru

Veronika G. Govorukhina, MD;

e-mail: govorukhina@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-9618>;
eLibrary SPIN: 7038-8580

Pavel B. Gelezhe, MD, Cand. Sci. (Med.);

e-mail: gelezhe.pavel@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-2202>;
eLibrary SPIN: 4841-3234

Vera V. Didenko, MD;

e-mail: didenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-1273>;
eLibrary SPIN: 5033-8376

Sergey P. Morozov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: morozov@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>;
eLibrary SPIN: 8542-1720

Anna E. Andreychenko, Cand. Sci. (Phys.-Math.);

e-mail: a.andreychenko@npcmr.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>;
eLibrary SPIN: 6625-4186

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author