

Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы)

Н. И. Рожкова, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, президент Российской ассоциации маммологов, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии²

В. К. Боженко, д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей³

И. И. Бурдина, к.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

С. Б. Запирова, к.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

Е. А. Кудинова, к.м.н., зав. клинко-диагностической лаборатории³

П. Г. Лабазанова, м.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

М. Л. Мазо, к.м.н., ген. секретарь Российской ассоциации маммологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

С. Ю. Микушин, к.м.н., н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹

С. П. Прокопенко, к.м.н., зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²

О. Э. Якобс, д.м.н., с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР²



Н. И. Рожкова



В. К. Боженко



И. И. Бурдина



С. Б. Запирова



Е. А. Кудинова



М. Л. Мазо



С. П. Прокопенко



О. Э. Якобс

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review)

N. I. Rozhkova, V. K. Bozhenko, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, E. A. Kudinova, P. G. Labazanov, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, O. E. Yakobs

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, People's Friendship University of Russia, Scientific Centre of Roentgenoradiology; Moscow, Russia

Сокращения

BI-RADS – система отчетности и данных по визуализации молочной железы.

АПД – динамическое усиление контрастирования.

HER2 – рецепторы эпидермального фактора роста человека второго типа.

ИГХ – иммуногистохимическое.

TCGA – атлас генома рака.

TN – тройной негативный.

Резюме

В обзоре представлены последние данные о развитии нового направления междисциплинарной интеграции цифровых лучевых и молекулярно-биологических технологий *omics*, включающих высокие технологии в области геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, которые являются основой системной биологии и будущего медицины. Интеграция медицинской визуализации и достижений генетики породили новое направление научных исследований – радиогеномику, являющуюся ключевым шагом в развитии *omics*-технологий. Радиогеномика – фенотип визуализации, компьютерное зрение – представляет междисциплинарную интеграцию визуальной радиологии и биологических систем, изучающих биомедицинские изображения, включающие фенотипические и генотипические параметры, отражающие молекулярную и генотипическую основу ткани, по которым можно предсказать риск РМЖ и результаты лечения пациентов. Связанные с современными аналитическими программными средствами количественные и качественные биомаркеры визуализации приносят беспрецедентное понимание сложной биологии опухоли и способствуют более глубокому знанию развития и прогрессирования рака. Используя последние достижения цифровых, информационных и молекулярно-биологических технологий, ведется активное сближение специальностей радиолога и генетика, давая возможность уже на этапе изучения медицинских изображений молочной железы получать информацию о биологической характеристике опухоли, молекулярном подтипе рака, определяющем прогноз заболевания, оценку степени риска рецидива, что является важным для выбора адекватной индивидуальной тактики мониторинга и выбора лечебного пособия. Разработка визуальных симптомокомплексов медицинских изображений молочной железы, характерных для разных молекулярных подтипов рака, будет способствовать уточненной диагностике разных проявлений рака, выбору адекватной лечебной тактики, способствующей увеличению продолжительности и сохранению высокого качества жизни женщины.

Ключевые слова: молочная железа, лучевая диагностика, молекулярно-генетические исследования, рак, радиогеномика.

Summary

The review presents the latest data on the development of a new direction of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies *omics*, including high technologies in the field of genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics, which are the basis of systems biology and the future of medicine. The integration of medical imaging and advances in genetics have created a new direction of research – radiogenomics, which is a key step in the development of *omics*-technologies. Radiogenomics – phenotype imaging, computer vision – is an interdisciplinary integration of visual radiology and biological systems that study biomedical imaging involving phenotypic and genotypic parameters that reflect the molecular and genotypic basis of tissue from which to predict patient risk and outcomes. Coupled with state-of-the-art analytical software, quantitative and qualitative imaging biomarkers bring unprecedented insight into complex tumor biology and contribute to a deeper understanding of cancer development and progression. Using the latest advances in digital, information and molecular biological technology, is an active convergence of specialties radiologist and genetics, giving the opportunity at the stage of studying medical images of the breast to obtain information about the biological characteristics of the tumor molecular subtype of cancer, determining prognosis, evaluating risk of recurrence, which is important for the choice of adequate tactics of individual monitoring and selection of medical benefits. Development of visual symptom medical images of the breast, characteristic for different molecular subtypes of cancer, will contribute to more accurate diagnosis of different manifestations of cancer, the choice of adequate treatment tactics that increase the duration and preservation of the high quality of a woman's life.

Key words: mammary gland, radiation diagnostics, molecular genetic studies, cancer, radiogenomics.

Введение

В последние годы большинство стран мирового сообщества обеспокоено проблемой сохранения женского здоровья и, в частности, ростом заболеваемости раком молочной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по изучению рака (МАИР) и онкологической базы данных Globocan, в 2018 году в мире выявлено около 2,1 млн новых случаев рака молочной железы, который стал причиной смерти около 627 тыс. женщин [1–5].

В России к 2019 году рак молочной железы сохранил лидерство среди других локализаций с приростом за 10 лет почти на 30% и угрожающей тенденцией «омоложения» на 64% у женщин в возрасте 14–45 лет [6], в связи с чем занимает одно из главных мест в национальной программе развития онкологической службы. За последние годы достигнуты определенные успехи. Благодаря внедрению маммографии в программы диспансеризации ранние формы рака стали выявлять в 71,4% случаев, что позволяет осуществлять органосохраняющее лечение. Использование результатов генетических исследований в терапии рака позволило увели-

чить продолжительность и качество жизни женщины, впервые обеспечив устойчивую тенденцию к снижению смертности на 18,4%.

Высокое качество получаемой медицинской информации на основе цифровых и информационных технологий, возможностей технологий искусственного интеллекта повышают точность, скорость и сроки диагностики для своевременного лечения. На основе последних достижений цифровых и молекулярно-биологических технологий ведется активное сближение специальностей радиолога и генетика, что формирует новые научные направления, в частности радиогеномику, дающую возможность уже на этапе изучения медицинских изображений молочной железы получать информацию о биологической характеристике опухоли, ее прогнозе, что является важным для выбора адекватной индивидуальной тактики лечения.

В настоящее время программы лечения все больше ориентируются на персонализированный подход, учитывающий индивидуальные особенности человека [7, 8, 24, 25]. Персонализированная медицина использует большие возможности системной биологии, медицинской

визуализации, информатики, инженерии, биоинформатики, физики на основе математического моделирования, интеллектуального анализа данных, содержащих сотни и тысячи параметров для интеграции генов, метаболитов, белков, регуляторных элементов и других биологических компонентов [26–30]. Технологии, оперирующие большими числами данных, масштабов, многообразия и сложности процессов, измеряющие количественные характеристики и условия взаимодействия большого семейства клеточных молекул – генов, белков или метаболитов с целью определения и опроса эпигенома, транскриптома, протеома или метаболома в целом, были названы *omics* [31]. Их развитие требует новой архитектуры, методов, алгоритмов и аналитики для управления и извлечения ценной информации [32]. С прошлого десятилетия международными консорциумами генома рака или ICGC [33] и Атласом генома рака (TCGA) [34] проводятся исследования молекулярного профилирования опухоли, которые собрали большой статистический материал для достоверной углубленной молекулярной характеристики раковых заболеваний, группирования

их в определенные биологические подтипы для выбора адекватной терапии.

Для этих целей используются возможности геномики – системного изучения генома [35–37] в рамках клинической необходимости [42], исследующей молекулярные пути, маркеры, взаимодействие с окружающей средой, образ жизни для прогнозирования и лечения заболеваний [38, 44, 45, 74–76]. *Радиомика* опирается на методы радиологической визуализации, извлекающей большие объемы специфических параметров из цифровых изображений и объединяющей их с клиническими признаками в общие базы данных, создавая комбинацию генетических и радиомических данных – *радиогеномику*, несущую абсолютно индивидуальную генетическую информацию об опухоли, способствуя адекватному выбору индивидуальной терапии, прогнозированию риска заболевания. *Транскриптомика*, изучающая конкретную клетку в конкретном организме при определенных обстоятельствах [42, 46–48], представляет собой моментальный снимок во времени экспрессии гена, который дает ключ к пониманию роли изменения экспрессии генов для прогрессирования заболевания [49–51]. *Протеомика* – системное изучение полного набора белков (протеома) организма [52], комбинирующее возможности молекулярной биологии, биохимии и генетики, включая белковые микрочипы [53–56, 104–106]. *Метабомика* отражает взаимодействие между геномикой, протеомикой и окружающей средой человека [61–63] в виде количественной оценки всех продуктов метаболизма клетки, ткани, органа, биологической жидкости или организма в определенный момент времени [64–67]. *Секвенирование* миллионов небольших фрагментов ДНК может расшифровать весь геномный ландшафт человека в течение дня [96, 97]. Кариотип рака [98], изучающий изменения копий генов при РМЖ, показывает связь хромосомных изменений с различными подтипами рака молочной железы [98].

В целом технологии omics – геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика и радиогеномика осу-

ществляют интеллектуальный анализ множества параметров визуальной и инвазивной информации, создающей модель интегративного портрета рака молочной железы для реализации прецизионной медицины – повышения точности диагностики, оценки прогноза и прогнозирования ответа на терапию [67].

Медицинские изображения в системной биологии и прецизионной медицине

Высокие технологии в области геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики являются основой системной биологии в медицине. Интеграция медицинской визуализации генетических данных – радиогеномика в настоящее время является ключевым шагом в развитии omics. Связанные с современными аналитическими программными средствами количественные и качественные биомаркеры визуализации приносят беспрецедентное понимание сложной биологии опухоли и способствуют более глубокому пониманию развития и прогрессирования рака.

Радиогеномика – фенотип визуализации, компьютерное зрение – представляет междисциплинарную интеграцию визуальной радиологии и биологических систем, изучающих биомедицинские изображения, включающие фенотипические и генотипические параметры, отражающие молекулярную и генотипическую основу ткани [8, 110–119], по которым можно предсказать риск и результаты лечения пациентов.

С целью идентификации интересующей области существуют различные подходы к извлечению информации из медицинских изображений, которые осуществляет врач – лучевой диагност. При получении изображения определяется зона интереса, анализируемый участок врач может выделять в ручном режиме, либо используя шаблоны (полуавтоматический процесс), либо данная процедура может быть полностью автоматизирована. Характеристики зоны интереса являются переменными и регламентированы международной системой BI-RADS. Так, для описания магнитно-резонанс-

ного или рентгенологического изображения [120] используются такие понятия, как узловое образование, характеризующееся рядом признаков: формой (округлая, овальная, неправильная); характером роста (ограниченно растущий, инфильтративно растущий); характеристикой структуры (гомогенная, гетерогенная, высокой или низкой плотности и пр.). Для участков тяжелой перестройки структуры или скопления микрокальцинатов учитываются степень их распространения (очаговое, линейное, сегментарное и пр.), характеристика самих кальцинатов, их плотность на единицу площади и пр. При МРТ важна кинетика по типам контрастного усиления в зоне поражения. Выделение врачом признаков вручную имеет преимущество, поскольку не требует сложной постобработки или программного обеспечения. Однако индивидуальность восприятия без стандартизованных критериев может привести к неустойчивым радиогеномным корреляциям. Кроме того, это занимает много времени, снижает эффективность работы [116].

В этой связи предпочтительны полу- или полностью автоматизированные подходы для получения критериев изображения. Полуавтоматические или автоматические подходы используют компьютерные алгоритмы для анализа медицинских изображений и получения интересующих признаков. Полуавтоматические требуют человеческого вклада, чтобы очертить опухоль или определить область интереса, которая затем анализируется с помощью алгоритмов компьютерного зрения. Для обеспечения возможности дальнейшего анализа и выделения признаков были введены полностью автоматизированные подходы с использованием алгоритмов видения для анализа изображений, которые устраняют потенциальную ошибку, возникающую из-за индивидуальных особенностей восприятия врача тех или иных признаков. Современные возможности алгоритмов компьютерного зрения и интеллектуального анализа данных помогают оценить множество качественных и количественных особенностей, которые на-

ходятся за пределами человеческого восприятия и позволяют увеличить пропускную способность больших объемов данных изображений. Теоретически такие подходы могут быть легко внедрены в клинический процесс. Однако на сегодняшний день результаты этих алгоритмов компьютерного зрения еще несовершенны, недостаточно воспроизводимы из-за отсутствия протокола изображения и стандартизации критериев полученной информации.

Вместе с тем тончайшие особенности тех или иных полученных признаков изображения, извлеченных компьютером, представляют особый интерес. Тщательный анализ может количественно определить внутреннюю морфологию и трехмерную структуру интересующего участка поражения. Стандартный анализ изображения включает четыре этапа: извлечение признаков, распознавание их особенностей, классификация и группирование признаков и, при необходимости, восстановление формы [121, 122]. При извлечении признаков расчеты производятся на основе статистической, структурной, модельной обработки сигналов, и для каждой конкретной переменной изображения, представляющей интерес, определяется числовое значение [123]. На сегодняшний день существуют общедоступные материалы программного обеспечения и набор признаков для таких расчетов, например MaZda (Лодзинский технический университет, Институт электроники, г. Лодзь, Польша) (Haralick features, wavelet transform и auto regressive model) [121, 122]. На втором этапе структурные признаки изображения разделяются на группы и по аналогичности объединяются. На третьем выполняется классификация полученных признаков, которые сопоставляются с определенными переменными, такими как жировая ткань, железисто-фиброзная ткань, ткани, характеризующие доброкачественную или злокачественную природу изменений. Алгоритм компьютерного зрения позволяет классифицировать разные виды тканей жировых или железисто-фиброзных. Четвертый шаг включает реконструкцию формы,

где формы или модели могут быть восстановлены из полученной структурной информации, если это необходимо. В радиогеномике результаты структурного анализа коррелируют с генетическими характеристиками.

В дополнение к оценке радиогеномики структурных особенностей алгоритмы интеллектуального анализа данных могут также оценивать динамические особенности, такие как кинетика усиления или поглощения контрастного препарата. Динамические характеристики количественно определяют эти показатели во времени и могут коррелировать с молекулярным подтипом и прогнозом течения болезни. Возможности визуализации медицинских изображений могут стать неинвазивным средством идентификации генетических изменений, формирующих патологические структуры. Это означает, что радиогеномика является активной областью исследований с первоначальными многообещающими результатами для прогнозирования исходов химиотерапии или оценки возникновения ранних метастазов [115, 131, 132].

Радиогеномика при раке молочной железы – быстроразвивающаяся область исследований и клинического применения. Первая статья о радиомике / радиогеномике при раке молочной железы была опубликована в 2012 году [131], и с тех пор количество публикаций в данной области возрастает с каждым годом. Большинство публикаций по радиогеномикерака молочной железы опирается на МР-изображения с динамическим контрастированием (DCE) и корреляцию его с индивидуальными геномными особенностями, молекулярными подтипами или показателями рецидива [75, 131–148]. При этом МР-визуализация может также обеспечить дополнительную функциональную информацию с помощью спектроскопии и диффузии.

Впервые перспективность использования подхода радиогеномики для исследования определения корреляции профиля экспрессии генов с фенотипами изображений была продемонстрирована в рамках

пилотного многоцентрового экспрессионного проекта по онкологии в 2012 году. Yamamoto с соавт. [131] провели радиогеномный анализ у 10 больных раком молочной железы, которым была проведена предоперационная МР-DCE-визуализация. Используя высокоуровневый анализ, авторы установили предварительную радиогеномную карту, связывающую признаки визуализации и экспрессию генов, где показано, что 21 из 26 предварительно выбранных признаков визуализации достоверно коррелировали в 71 % из 52 231 высоковариативного экспрессируемого гена. При иерархической кластеризации было обнаружено, что гетерогенное усиление в значительной степени связано с иммунными генами, характеризующими богатый интерфероном подтип рака молочной железы; было показано, что такие интерферон-регулируемые гены сверхэкспрессируются при раке молочной железы TN [136, 137]. При анализе корреляции МРТ-визуальных признаков рака молочной железы и прогностических молекулярных показателей у 12 обследованных МРТ-специфические черты рака достоверно коррелировали (ложное обнаружение, норма менее 0,25) с прогностическими молекулярными показателями.

Последующее исследование [131] с использованием другой когорты пациентов, которым была выполнена предоперационная МР-визуализация DCE, изучило взаимосвязь между фенотипами МР-визуализации DCE, ранним метастазированием и экспрессией длинных некодирующих РНК (lncRNA). Экспрессию lncRNA измеряли с помощью метода секвенирования нового поколения (NGS) с высоким разрешением. Радиогеномный анализ 21 выделенного признака визуализации показал, что увеличение одного из показателей (ERF) было значимо связано с ранним метастазированием. Фенотип ERF был связан с 8 из 4468 дифференциально экспрессированных lncRNAs. Кроме того, было обнаружено, что оценка ERF коррелирует с экспрессией РНК транскрипта Homeobox, которая, как известно, предсказывает более низкую безрецидивную выживаемость.

Исследования Zhuc с соавт. [138] показали взаимосвязь между молекулярными данными из TCGA и парными данными МР-визуализации DCE из архива изображений у 91 больной с инвазивной карциномой молочной железы. Анализировались транскрипционные данные мРНК, микроРНК, соматические мутации и вариации числа копий генов, включенных в Киотскую энциклопедию генов или базу данных KEGG. Среди шести признаков МР-визуализации DCE различали размер опухоли, форму, морфологию, структуру усиления, оценку кинетической кривой. Было обнаружено, что такие признаки, как размер и формы опухоли, положительно ассоциируются с транскрипционной активностью ряда генов. Также установлена связь с нечеткими очертаниями опухоли и неправильной формой, предполагающая более агрессивное течение. Размер опухоли и особенности сигналов усиления были положительно связаны с экспрессией микроРНК, а также вариациями числа копий генов.

Исследования в области радиогеномики последних лет подтвердили корреляцию МР-признаков визуализации рака молочной железы с молекулярными подтипами – люминального А-, люминального В-, HER2- и TN-рака [138–141]. Совместная оценка определения молекулярных подтипов может значительно способствовать нашему пониманию биологии опухоли и подчеркнуть большой потенциал радиогеномики для уточненной диагностики и прогноза рака молочной железы.

В подтверждение результатов предыдущих исследований ряд ученых также сообщили о значительных корреляциях между кинетикой усиления МР-визуализации DCE и молекулярными подтипами рака молочной железы [74, 144, 145]. Yamaguchi с соавт. оценили взаимосвязь молекулярных подтипов с характером распределения ряда кинетических параметров у 192 больных раком молочной железы и подтвердили зависимость изменения кинетической кривой от разных подтипов рака [145].

В более раннем исследовании 278 больных раком молочной железы

Grimm с соавт. [149] обнаружили также значительные корреляции между молекулярными подтипами и особенностями DCE MR imaging BI-RADS для люминального подтипа В.

Blaschke с соавт. [146] обнаружили, что HER2-положительный РМЖ также имеет особенности МРТ-характеристик (демонстрировал более быстрый подъем кривой в начальной фазе) по сравнению с другими молекулярными подтипами (TN- и люминальными подтипами А/В).

Mazurowski с соавт. [75] выявили большую частоту возникновения опухолей люминального типа В по сравнению с другими подтипами на фоне высокой маммографической плотности, что подтверждает роль маммографии в диагностике рака.

Исследователь Li с соавт. [139] выполнили количественный радиомический анализ 91 морфологически доказанного инвазивного рака молочной железы из архива TCGA / Cancer Imaging с целью проверить возможности компьютерного анализа МРТ-изображений (размера опухоли, неравномерности и неоднородности контрастного усиления и др.) для классификации молекулярного подтипа. Было обнаружено, что выделенные компьютером фенотипы опухоли могут дифференцировать такие молекулярные признаки опухоли, как положительные рецепторы эстрогена и прогестерона против отрицательных рецепторов эстрогена и прогестерона, положительные по HER2 против отрицательных и TN против других типов.

Вместе с тем Waugh с соавт. [148] при обследовании 220 больных раком молочной железы, изучая связь возможностей медицинской визуализации с идентификацией молекулярных подтипов, не подтвердили высоких результатов корреляции – лишь 57,2 %.

Таким образом, в большинстве исследований показано, что автоматизированные подходы извлечения данных визуализации МР-изображений DCE являются перспективными для прецизионной медицины при раке молочной железы и могут служить критериями для определения молекулярных подтипов РМЖ.

Уникальная возможность для радиогеномики рака молочной железы заключается в индексах прогноза. Так, Ashraf с соавт. [132] исследовали взаимосвязь между выделенными компьютером DCE МР-изображениями особенностей структуры, функции и гетерогенности опухоли с экспрессией генов с использованием Oncotype DX-анализа экспрессии РНК 21 гена. Четыре признака усиления, указывающего на выраженный неопластический процесс, индивидуально коррелировали с повышенным риском рецидива. Иерархическая кластеризация выявила четыре различных фенотипа визуализации, два из которых были исключительно связаны с опухолями низкого и среднего риска. В радиогеномическом анализе, проведенном Sutton с соавт., выявлена корреляция морфологических, гистологических признаков DCE MR-изображений, а также Haralick с оценкой рецидива по методу Oncotype DX у 95 больных раком молочной железы [88]. Li с соавт. [147] исследовали способность выбранных компьютером фенотипов МР-визуализации молочной железы прогнозировать риск рецидива рака молочной железы с использованием клинически доступных мультигеновых панелей (MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 / Prosigna). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что несколько фенотипов визуализации были индивидуально связаны с показателями рецидива – опухоли с высоким риском рецидива были с более выраженным признаком усиления. При этом фенотипы, выделенные по признакам визуализации, статистически значимо дифференцировались между уровнями низкого, среднего и высокого риска рецидива, давая разные показатели совпадения на основании оценки площади под ROC-кривой 0,88, 0,76, 0,68 и 0,55 для MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 ROR-S и PAM50 ROR-P.

В работе Woodward с соавт. [151] изучали связь двухэнергетической спектральной маммографии и МР-изображений у пациентов с эстрогеноположительным раком молочной железы с риском рецидива по Oncotype DX. Авторы выявили несколько

значимых корреляций категорий BI-RADS с риском рецидива Oncotype DX. Маммографическая плотность молочной железы была отрицательно связана с риском рецидива ($P \leq 0,05$), тогда как нечеткие контуры ($P \leq 0,01$) и тонкие линейные червеобразные кальцинаты ($P \leq 0,03$) при маммографии и в МР-изображении ($P \leq 0,02$) были связаны с более высоким риском рецидива. Наличие невыраженного усиления в МР-изображении было связано с более низким риском рецидива по Oncotype DX ($P \leq 0,05$). Эти качественные данные радиогеномики указывают на то, что категории BI-RADS, по данным маммографии и МР-изображений, могут быть потенциальными биомаркерами визуализации риска рецидива рака молочной железы.

В целом достижения в области высоких технологий молекулярной биологии и технологий медицинской визуализации привели к новому направлению исследований omics, расширению междисциплинарной интеграции, дающей возможность проводить многоцентровые исследования и оперировать большим объемом сложных многообразных данных. Технологии медицинской визуализации играют ключевую роль, стимулируя развитие геномных исследований и расширения возможностей новой области радиогеномики. Радиогеномика молочной железы в настоящее время пока больше сфокусирована на признаках контрастной МРТ, коррелирующих с молекулярными подтипами рака молочной железы и риском рецидивов. Для большей достоверности необходима дополнительная работа, ориентированная на результаты других технологий лучевой диагностики, предоставляющей объективное отражение структурных и биологических изменений молочной железы, в том числе позитронно-эмиссионной томографии или МРТ и других гибридных методов диагностики [151–155].

В настоящее время проводятся многоцентровые исследования рака молочной железы, сочетающие многочисленные качественные и количественные параметры визуализации с геномными, транскриптомными,

протеомными и метаболомными данными. В итоге такие исследования будут разрабатывать значимые биомаркеры визуализации для достижения конечной цели прецизионной медицины при раке молочной железы [157].

Вместе с тем развитие радиогеномики сопровождается рядом проблем, связанных с необходимостью оперировать большими данными, что создает сложности для хранения, управления, извлечения, анализа, интеграции, визуализации и передачи информации из множества баз данных [157]. Несмотря на доступность ретроспективных исследований по данным МРТ, нередко наблюдается существенная неоднородность клинического материала, оборудования как внутри ЛПУ, так и между различными ЛПУ, протоколов сканирования и этапов постобработки, ограничивающих обобщение и анализ результатов.

Также, как и данные медицинской визуализации, генетические исследования являются дорогостоящими, что ограничивает необходимый объем данных. Сложность заключается еще и в том, что использование парных общедоступных хранилищ генетических и визуальных данных, таких как TCGA и архив медицинских изображений рака, предполагает сбор данных из разного уровня учреждений [159]. Несмотря на то что количество данных пациентов в этих хранилищах все еще невелико, очевидно, что оно будет продолжать расти. До сих пор большинство доступных исследований в области радиогеномики являются ретроспективными и включают небольшие группы пациентов (менее 100), поэтому выводы, которые могут быть сделаны, ограничены [109, 144, 160]. В этой связи более крупные проспективные исследования оправданны для оценки радиогеномных корреляций с целью их эффективной реализации в клинической практике. Такие многофакторные и разнородные данные должны быть интегрированы стандартизированным, экономически эффективным и безопасным образом. Решением этих неотъемлемых проблем занимается Центр развития трансляционной

науки при Национальном институте здравоохранения (NIH, 2011), действует программа стратифицированной медицины (Cancer Research UK, 2013). Ряд российских онкологических центров также занимаются этой проблемой, используя возможности междисциплинарной интеграции радиологических и молекулярно-генетических исследований при онкомаммоскрининге, внося серьезный вклад в развитие системы omics [111, 158, 166, 167].

Заключение

Эра прецизионной медицины оставляет позади традиционные универсальные подходы к лечению и стремится к использованию управляемых методов лечения, соответствующих генетическим, экологическим и жизненным факторам, отражающим уникальность каждого пациента. Системный биологический подход является междисциплинарным исследованием сложных биологических систем, соответствующих требованиям прецизионной медицины. Высокопроизводительные технологии omics, которые генерируют науку больших данных, являются неотъемлемой частью этого подхода системной биологии с целью определения и «опроса» всего эпигенома, транскриптома, протеома или метаболома.

Значительные достижения в области методов медицинской визуализации, анализа изображений и разработки высокотехнологичных методов для извлечения и корреляции множества параметров визуализации с данными omics создали предпосылки для рождения нового направления в медицинской визуализации. Радиогеномика является новейшим членом семейства omics и направлена на корреляцию характеристик визуализации (то есть фенотипа визуализации) с базовыми установками экспрессии генов, мутациями генов и другими характеристиками, связанными с геномом. Радиогеномика представляет собой не только эволюцию соотношения радиологии и патологии от анатомо-гистологического уровня к генетическому, но и характеризует взаимодействие подходов биологиче-

ских систем и визуализации. Конечной целью радиогеномики является разработка визуализирующих биомаркеров, отражающих фенотипические и генотипические критерии, которые могут предсказывать риск и результаты лечения и тем самым улучшить условия для более успешного результата.

Подводя итог краткому обзору литературы о современных достижениях радиогеномики, следует подчеркнуть, что за последние годы произошли серьезные изменения во взглядах на необходимость более тесного взаимодействия врачей разных специальностей, на ускорение внедрения новейших технологий, развитие междисциплинарной интеграции, значительно расширяющей наши возможности в уточненной диагностике, распознавании биологических особенностей рака молочной железы, влияющих на адекватность выбора лечебной тактики, прогноз риска рецидива и продолжительности жизни.

Выводы

- Прецизионная медицина позволяет осуществлять целенаправленную стратегию лечения и профилактики заболеваний для групп людей в соответствии с их (и их болезни) генетическими особенностями, образом жизни и окружающей средой.
- Радиогеномика направлена на корреляцию фенотипов визуализации с основными молекулярно-генетическими особенностями опухолей.
- Радиогеномика при раке молочной железы в основном сосредоточена на динамической контрастной МР-визуализации и корреляции ее особенностей с индивидуальными геномными показателями, молекулярными подтипами или признаками рецидива.
- Конечной целью радиогеномики является разработка визуализирующих биомаркеров, включающих фенотипические и генотипические признаки, которые могут предсказывать риск и результаты лечения для индивидуализированной более адекватной лечебной тактики.

Список литературы

1. American College of Radiology (ACR): ACR BI-RADS fifth edition: Breast imaging reporting and data system, Breast Imaging Atlas. Reston, 2013.
2. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. Режим доступа: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf.
3. Mammography Quality Standards Act and Program [Электронный ресурс]. 2017. Режим доступа: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/mammographyqualitystandards-actandprogram/default.htm>.
4. WHO's International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/>.
5. World Health Organization. Early diagnosis and screening of breast cancer [Электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.
6. Заболевания новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2018. – 263 с.
7. Genetics Home Reference. Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. What is precision medicine? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
8. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372 (9): 793–795. Crossref, Medline, Google Scholar.
9. Rahman M, Hasan MR. Cancer metabolism and drug resistance. *Metabolites* 2015; 5 (4): 571–600. Crossref, Medline, Google Scholar.
10. Tang J, Karhinen L, Xu T et al. Target inhibition networks: predicting selective combinations of drug-gable targets to block cancer survival pathways. *PLoS Comput Biol* 2013; 9 (9): e1003226. Crossref, Medline, Google Scholar.
11. Beftaieb A, Paul C, Planchette S, Shan J, Chouchane L, Ghiringhelli F. Precision medicine in breast cancer: reality or utopia? *J Transl Med* 2017; 15 (1): 139. Crossref, Medline, Google Scholar.
12. Atkins MB, Larkin J. Immunotherapy combined or sequenced with targeted therapy in the treatment of solid tumors: current perspectives. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (6): djv414. Crossref, Medline, Google Scholar.
13. Reuben A, Spencer CN, Prieto PA et al. Genomic and immune heterogeneity are associated with differential responses to therapy in melanoma. *NPJ Genom Med* 2017; 2: 2. Medline, Google Scholar.
14. Foth M, Wouters J, de Chaumont C, Dynodt P, Gallagher WM. Prognostic and predictive biomarkers in melanoma: an update. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16 (2): 223–237. Crossref, Medline, Google Scholar.
15. Mari-Alexandre J, Diaz-Lagares A, Villalba M et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl Res* 2017; 189: 76–92. Crossref, Medline, Google Scholar.
16. Sundar R, Chénard-Poirier M, Collins DC, Yap TA. Imprecision in the era of precision medicine in non-small cell lung cancer. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 39. Medline, Google Scholar.
17. Ruiz-Ceja KA, Chirino YI. Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection. *Biomed Pharmacother* 2017; 90: 24–37. Crossref, Medline, Google Scholar.
18. Rosenbaum JN, Weisman P. The evolving role of companion diagnostics for breast cancer in an era of next-generation omics. *Am J Pathol* 2017; 187 (10): 2185–2198. Crossref, Medline, Google Scholar.
19. Dey N, De P, Leyland-Jones B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers: from tumor cell signaling to clinical trials. *Pharmacol Ther* 2017; 175: 91–106. Crossref, Medline, Google Scholar.
20. Hobbs SK, Shi G, Homer R, Harsh G, Atlas SW, Bednarski MD. Magnetic resonance image-guided proteomics of human glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18 (5): 530–536. Crossref, Medline, Google Scholar.
21. Hodges TR, Ferguson SD, Heimberger AB. Immunotherapy in glioblastoma: emerging options in precision medicine. *CNS Oncol* 2016; 5 (3): 175–186. Crossref, Medline, Google Scholar.
22. Chung C, Ma H. Driving toward precision medicine for acute leukemias: are we there yet? *Pharmacotherapy* 2017; 37 (9): 1052–1072. Crossref, Medline, Google Scholar.
23. Sikkema AH, den Dunnen WF, Diks SH, Peppelenbosch MP, de Bont ES. Optimizing targeted cancer therapy: towards clinical application of systems biology approaches. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82 (2): 171–186. Crossref, Medline, Google Scholar.
24. Kichko K, Marschall P, Flessa S. Personalized medicine in the U.S. and Germany: awareness, acceptance, use and preconditions for the wide implementation into the medical standard. *J Pers Med* 2016; 6 (2): E15. Crossref, Medline, Google Scholar.
25. Peng J. Meeting Report: EMBL Conference – Omics and Personalized Medicine: February 16–18, 2012, Heidelberg, Germany. *Biotechnol J* 2012; 7 (8): 943–945. Crossref, Medline, Google Scholar.
26. Westerhoff HV, Palsson BO. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nat Biotechnol* 2004; 22 (10): 1249–1252. Crossref, Medline, Google Scholar.
27. Peitsch MC, de Graaf D. A decade of systems biology: where are we and where are we going to? *Drug Discov Today* 2014; 19 (2): 105–107. Crossref, Medline, Google Scholar.
28. Chuang HY, Hofree M, Ideker T. A decade of systems biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26 (1): 721–744. Crossref, Medline, Google Scholar.
29. Institute for Systems Biology. What is systems biology. <https://www.systemsbiology.org/about/what-is-systems-biology/>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
30. Kell DB, Oliver SG. Here is the evidence, now what is the hypothesis? The complementary roles of inductive and hypothesis-driven science in the post-genomic era. *Bio Essays* 2004; 26 (1): 99–105. Crossref, Medline, Google Scholar.
31. Dey N, Williams C, Leyland-Jones B, De P. Mutation matters in precision medicine: a future to believe in. *Cancer Treat Rev* 2017; 55: 136–149. Crossref, Medline, Google Scholar.
32. Bellazzi R. Big data and biomedical informatics: a challenging opportunity. *Yearb Med Inform* 2014; 9 (1): 8–13. Crossref, Medline, Google Scholar.
33. International Cancer Genome Consortium; Hudson TJ, Anderson W. et al. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010; 464 (7291): 993–998. Crossref, Medline, Google Scholar.
34. Collins FS, Barker AD. Mapping the cancer genome: pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies. *Sci Am* 2007; 296 (3): 50–57. Crossref, Medline, Google Scholar.
35. Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther* 2017; 24 (9): 551–561. Crossref, Medline, Google Scholar.
36. Casamassimi A, Federico A, Rienzo M, Esposito S, Ciccodicola A. Transcriptome profiling in human diseases: new advances and perspectives. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): E1652. Crossref, Medline, Google Scholar.
37. U.S. National Library of Medicine. Genomics: MeSH descriptor data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D023281>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
38. U.S. National Library of Medicine. Genetics MeSH descriptor data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D005823>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
39. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409 (6822): 860–921. Crossref, Medline, Google Scholar.
40. Venter JC, Smith HO, Adams MD. The Sequence of the human genome. *Clin Chem* 2015; 61 (9): 1207–1208. Crossref, Medline, Google Scholar.
41. National Human Genome Research Institute. What is genomic medicine? <https://www.genome.gov/27552451/what-is-genomic-medicine/>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
42. Kamel HFM, Al-Amadi HSAB. Exploitation of gene expression and cancer biomarkers in paving the path to era of personalized medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017; 15 (4): 220–235. Crossref, Medline, Google Scholar.
43. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat Rev Genet* 2015; 16 (2): 85–97. Crossref, Medline, Google Scholar.
44. Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8 (1): 155. Crossref, Medline, Google Scholar.

45. Riedl CC, Luft N, Bernhart C et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 2015; 33 (10): 1128–1135. Crossref, Medline, Google Scholar.
46. Lowe R, Shirley N, Bleackley M, Dolan S, Shafee T. Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol* 2017; 13 (5): e1005457. Crossref, Medline, Google Scholar.
47. Lee-Liu D, Almonacid LI, Faunes F, Melo F, Larrain J. Transcriptomics using next generation sequencing technologies. *Methods Mol Biol* 2012; 917: 293–317. Crossref, Medline, Google Scholar.
48. U.S. National Library of Medicine. Transcriptome MeSH Descriptor Data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D059467>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
49. National Human Genome Research Institute. Transcriptome. <https://www.genome.gov/13014330/transcriptome-fact-sheet/>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
50. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2013; 8 (2): 102–109. Crossref, Medline, Google Scholar.
51. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22 (8): 1736–1747. Crossref, Medline, Google Scholar.
52. U.S. National Library of Medicine. Proteomics MeSH Descriptor Data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D040901>. Accessed September 8, 2017. Google Scholar.
53. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004; 3 (2): 179–196. Crossref, Medline, Google Scholar.
54. Beck M, Claassen M, Aebbersold R. Comprehensive proteomics. *Curr Opin Biotechnol* 2011; 22 (1): 3–8. Crossref, Medline, Google Scholar.
55. Gehlenborg N, O'Donoghue SJ, Baliga NS et al. Visualization of omics data for systems biology. *Nat Methods* 2010; 7 (3 Suppl): S56–S68. Crossref, Medline, Google Scholar.
56. Geho DH, Lahar N, Ferrari M, Petricoin EF, Liotta LA. Opportunities for nanotechnology-based innovation in tissue proteomics. *Biomed Microdevices* 2004; 6 (3): 231–239. Crossref, Medline, Google Scholar.
57. Rodríguez M, Bajo-Santos C, Hessvik NP et al. Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes. *Mol Cancer* 2017; 16 (1): 156. Crossref, Medline, Google Scholar.
58. Øverbye A, Skotland T, Koehler CJ et al. Identification of prostate cancer biomarkers in urinary exosomes. *Oncotarget* 2015; 6 (30): 30357–30376. Crossref, Medline, Google Scholar.
59. Kim Y, Jeon J, Mejia S et al. Targeted proteomics identifies liquid-biopsy signatures for extracapsular prostate cancer. *Nat Commun* 2016; 7: 11906. Crossref, Medline, Google Scholar.
60. Mardamshina M, Geiger T. Next-generation proteomics and its application to clinical breast cancer research. *Am J Pathol* 2017; 187 (10): 2175–2184. Crossref, Medline, Google Scholar.
61. Rieckeberg E, Powers R. New frontiers in metabolomics: from measurement to insight. *F1000 Res* 2017; 6: 1148. Crossref, Medline, Google Scholar.
62. Pintus R, Bassareo PP, Dessì A, Deidda M, Mercurio G, Fanos V. Metabolomics and cardiology: toward the path of perinatal programming and personalized medicine. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 6970631. Crossref, Medline, Google Scholar.
63. Li B, He X, Jia W, Li H. Novel applications of metabolomics in personalized medicine: a mini-review. *Molecules* 2017; 22 (7): E1173. Crossref, Medline, Google Scholar.
64. Begeer RD. A review of applications of metabolomics in cancer. *Metabolites* 2013; 3 (3): 552–574. Crossref, Medline, Google Scholar.
65. U.S. National Library of Medicine. Metabolome MeSH Descriptor Data 2017. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D055442>. Accessed DATE. Google Scholar.
66. Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10 (9): 671–684. Crossref, Medline, Google Scholar.
67. Brown MV, McDunn JE, Gunst PR et al. Cancer detection and biopsy classification using concurrent histopathological and metabolomic analysis of core biopsies. *Genome Med* 2012; 4 (4): 33. Crossref, Medline, Google Scholar.
68. Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, Alipour Z, Assadi M. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6 (6): 310–327. Medline, Google Scholar.
69. Kalita-de Croft P, Al-Ejeh F, McCart Reed AE, Sautnus JM, Lakhani SR. 'Omics approaches in breast cancer research and clinical practice. *Adv Anat Pathol* 2016; 23 (6): 356–367. Crossref, Medline, Google Scholar.
70. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 (6797): 747–752. Crossref, Medline, Google Scholar.
71. Curtis C. Genomic profiling of breast cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (1): 34–39. Crossref, Medline, Google Scholar.
72. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490 (7418): 61–70. Crossref, Medline, Google Scholar.
73. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2206–2223. Crossref, Medline, Google Scholar.
74. Mazurowski MA, Zhang J, Grimm LJ, Yoon SC, Silber J. Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging. *Radiology* 2014; 273 (2): 365–372. Link, Google Scholar.
75. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19 (4): 204–210. Crossref, Medline, Google Scholar.
76. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (1): 129–138. Crossref, Medline, Google Scholar.
77. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295 (21): 2492–2502. Crossref, Medline, Google Scholar.
78. Tsoutsou PG, Vozenin MC, Durham AD, Bourhis J. How could breast cancer molecular features contribute to locoregional treatment decision making? *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110: 43–48. Crossref, Medline, Google Scholar.
79. Iborra S, Stickeler E. HER2-orientated therapy in early and metastatic breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2016; 11 (6): 392–397. Crossref, Medline, Google Scholar.
80. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2301–2304. Crossref, Medline, Google Scholar.
81. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31 (25): 3083–3090. Crossref, Medline, Google Scholar.
82. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–1684. Crossref, Medline, Google Scholar.
83. Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (36): 5652–5657. Crossref, Medline, Google Scholar.
84. Anderson WF, Jatoi I, Sherman ME. Qualitative age interactions in breast cancer studies: mind the gap. *J Clin Oncol* 2009; 27 (32): 5308–5311. Crossref, Medline, Google Scholar.
85. Lal S, McCart Reed AE, de Luca XM, Simpson PT. Molecular signatures in breast cancer. *Methods* 2017; 131: 135–146. Crossref, Medline, Google Scholar.
86. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378 (9805): 1812–1823. Crossref, Medline, Google Scholar.
87. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010; 220 (2): 263–280. Medline, Google Scholar.
88. Harris LN, Ismaila N, McShane LM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10): 1134–1150. Crossref, Medline, Google Scholar.
89. Gupta A, Mutebi M, Bardia A. Gene-expression-based predictors for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (11): 3418–3432. Crossref, Medline, Google Scholar.
90. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533–1546. Crossref, Medline, Google Scholar.
91. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics* 2015; 5 (10): 1122–1143. Crossref, Medline, Google Scholar.
92. Volinia S, Croce CM. Prognostic microRNA/mRNA signature from the integrated analysis of patients with invasive breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (18): 7413–7417. Crossref, Medline, Google Scholar.
93. Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007; 8 (10): R214. Crossref, Medline, Google Scholar.
94. Mar-Aguilar F, Mendoza-Ramirez JA, Malagón-Santiago I et al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential breast cancer biomarkers. *Dis Markers* 2013; 34 (3): 163–169. Crossref, Medline, Google Scholar.
95. Reis-Filho JS. Next-generation sequencing. *Breast Cancer Res* 2009; 11 (Suppl 3): S12. Crossref, Medline, Google Scholar.
96. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98 (6): 236–238. Crossref, Medline, Google Scholar.
97. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 2012; 486 (7403): 400–404. Crossref, Medline, Google Scholar.
98. Morganello S, Alexandrov LB, Glodzik D et al. The topography of mutational processes in breast cancer genomes. *Nat Commun* 2016; 7: 11383. Crossref, Medline, Google Scholar.
99. Yates LR, Gerstung M, Knappskog S et al. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med* 2015; 21 (7): 751–759. Crossref, Medline, Google Scholar.
100. Ruggles KV, Krug K, Wang X et al. Methods, tools and current perspectives in proteogenomics. *Mol Cell Proteomics* 2017; 16 (6): 959–981. Crossref, Medline, Google Scholar.
101. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Meric-Bernstam F et al. Functional proteomics can define prognosis and predict pathologic complete response in patients with breast cancer. *Clin Proteomics* 2011; 8 (1): 11. Crossref, Medline, Google Scholar.
102. Al-Ejeh F, Miranda M, Shi W et al. Kinome profiling reveals breast cancer heterogeneity and identifies targeted therapeutic opportunities for triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2014; 5 (10): 3145–3158. Crossref, Medline, Google Scholar.
103. Chung L, Moore K, Phillips L, Boyle FM, Marsh DJ, Baxter RC. Novel serum protein biomarker panel revealed by mass spectrometry and its prognostic value in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (3): R63. Crossref, Medline, Google Scholar.
104. Huang JH, Han D, Ruggles ME, Jayaraman A, Ugaz VM. Characterization of enzymatic micromachining for construction of variable cross-section micro-channel topologies. *Biomicrofluidics* 2016; 10 (3): 033102. Crossref, Medline, Google Scholar.
105. Mertins P, Mani DR, Ruggles KV et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. *Nature* 2016; 534 (7605): 55–62. Crossref, Medline, Google Scholar.
106. Ruggles KV, Tang Z, Wang X et al. An analysis of the sensitivity of proteogenomic mapping of somatic mutations and novel splicing events in cancer. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15 (3): 1060–1071. Crossref, Medline, Google Scholar.
107. Günther UL. Metabolomics biomarkers for breast cancer. *Pathobiology* 2015; 82 (3–4): 153–165. Crossref, Medline, Google Scholar.
108. Cao MD, Sitter B, Bathen TF et al. Predicting long-term survival and treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy by MR metabolic profiling. *NMR Biomed* 2012; 25 (2): 369–378. Crossref, Medline, Google Scholar.

109. Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important. *J Am Coll Radiol* 2015; 12 (8): 862–866. Crossref, Medline, Google Scholar.
110. Bai HX, Lee AM, Yang L et al. Imaging genomics in cancer research: limitations and promises. *Br J Radiol* 2016; 89 (1061): 20151030. Crossref, Medline, Google Scholar.
111. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278 (2): 563–577. Link, Google Scholar.
112. Herold CJ, Lewin JS, Wibmer AG et al. Imaging in the age of precision medicine: summary of the Proceedings of the 10th Biannual Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology. *Radiology* 2016; 279 (1): 226–238. Link, Google Scholar.
113. Thrall JH. Moreton lecture: imaging in the age of precision medicine. *J Am Coll Radiol* 2015; 12 (10): 1106–1111. Crossref, Medline, Google Scholar.
114. 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. Crossref, Medline, Google Scholar.
115. Kuo MD, Jamshidi N. Behind the numbers: decoding molecular phenotypes with radiogenomics—guiding principles and technical considerations. *Radiology* 2014; 270 (2): 320–325. Link, Google Scholar.
116. Kumar V, Gu Y, Basu S et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30 (9): 1234–1248. Crossref, Medline, Google Scholar.
117. Sala E, Mema E, Himoto Y et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clin Radiol* 2017; 72 (1): 3–10. Crossref, Medline, Google Scholar.
118. 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. Crossref, Medline, Google Scholar.
119. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2013. Google Scholar.
120. Szczyński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczek A. MaZda: a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 94 (1): 66–76. Crossref, Medline, Google Scholar.
121. Materka A. Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *Dialogues Clin Neurosci* 2004; 6 (2): 243–250. Medline, Google Scholar.
122. Patil SS, Junnarkar AA, Gore DV. Study of texture representation techniques. *Inf J Emerg Trends Technol Comput Sci* 2014; 3 (3). Google Scholar.
123. Haralick RM, Shanmugam M, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1973; SMC-3 (6): 610–621. Crossref, Google Scholar.
124. Wengert GJ, Helbich TH, Vogl WD et al. Introduction of an automated, user-independent, quantitative, volumetric magnetic resonance imaging breast density measurement system using the Dixon sequence: comparison with mammographic breast density assessment. *Invest Radiol* 2015; 50 (2): 73–80. Crossref, Medline, Google Scholar.
125. Grimm LJ. Breast MRI radiogenomics: current status and research implications. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43 (6): 1269–1278. Crossref, Medline, Google Scholar.
126. Peterson CB, Bogomolov M, Benjamini Y, Sabatti C. Many phenotypes without many false discoveries: error controlling strategies for multivariate association studies. *Genet Epidemiol* 2016; 40 (1): 45–56. Crossref, Medline, Google Scholar.
127. Reiner A, Yekutieli D, Benjamini Y. Identifying differentially expressed genes using false discovery rate controlling procedures. *Bioinformatics* 2003; 19 (3): 368–375. Crossref, Medline, Google Scholar.
128. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57 (1): 289–300. Google Scholar.
129. Sadot E, Simpson AL, Do RK et al. Cholangiocarcinoma: correlation between molecular profiling and imaging phenotypes. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132953. Crossref, Medline, Google Scholar.
130. Yamamoto S, Han W, Kim Y et al. Breast cancer: radiogenomic biomarker reveals associations among dynamic contrast-enhanced MR imaging, long noncoding RNA, and metastasis. *Radiology* 2015; 275 (2): 384–392. Link, Google Scholar.
131. Ashraf AB, Daye D, Gavenonis S et al. Identification of intrinsic imaging phenotypes for breast cancer tumors: preliminary associations with gene expression profiles. *Radiology* 2014; 272 (2): 374–384. Link, Google Scholar.
132. Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, Kuo MD. Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: a preliminary study to define the landscape. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199 (3): 654–663. Crossref, Medline, Google Scholar.
133. Grimm LJ. Breast MRI radiogenomics: current status and research implications. *J Magn Reson Imaging* 2016; 43 (6): 1269–1278. Crossref, Medline, Google Scholar.
134. Pinker K, Shitano F, Sala E et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics. *J Magn Reson Imaging* 2017 Nov 2. [Epub ahead of print]. Google Scholar.
135. Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7 (1): 96. Crossref, Medline, Google Scholar.
136. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol* 2007; 8 (8): R157. Crossref, Medline, Google Scholar.
137. Zhu Y, Li H, Guo W et al. Deciphering genomic underpinnings of quantitative MRI-based radiomic phenotypes of invasive breast carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 17787. Crossref, Medline, Google Scholar.
138. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. MR Imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammPrint, Oncotype DX, and PAM50 gene assays. *Radiology* 2016; 281 (2): 382–391. Link, Google Scholar.
139. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TICIA data set. *NPJ Breast Cancer* 2016; 2. pii: 16012. Crossref, Medline, Google Scholar.
140. Sutton EJ, Dashevsky BZ, Oh JH et al. Breast cancer molecular subtype classifier that incorporates MRI features. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44 (1): 122–129. Crossref, Medline, Google Scholar.
141. Sutton EJ, Oh JH, Dashevsky BZ et al. Breast cancer subtype intertumor heterogeneity: MRI-based features predict results of a genomic assay. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (5): 1398–1406. Crossref, Medline, Google Scholar.
142. Mahrooghi M, Ashraf AB, Daye D et al. Pharmacokinetic tumor heterogeneity as a prognostic biomarker for classifying breast cancer recurrence risk. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62 (6): 1585–1594. Crossref, Medline, Google Scholar.
143. Mahrooghi M, Ashraf AB, Daye D et al. Heterogeneity wavelet kinetics from DCE-MRI for classifying gene expression based breast cancer recurrence risk. *Med Image Comput Assist Interv* 2013; 16 (Pt 2): 295–302. Medline, Google Scholar.
144. Yamaguchi K, Abe H, Newstead GM et al. Intratumoral heterogeneity of the distribution of kinetic parameters in breast cancer: comparison based on the molecular subtypes of invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22 (5): 496–502. Crossref, Medline, Google Scholar.
145. Blaschke E, Abe H. MRI phenotype of breast cancer: kinetic assessment for molecular subtypes. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (4): 920–924. Crossref, Medline, Google Scholar.
146. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. MR Imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammPrint, Oncotype DX, and PAM50 gene assays. *Radiology* 2016; 281 (2): 382–391. Link, Google Scholar.
147. Waugh SA, Purdie CA, Jordan LB et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer. *Eur Radiol* 2016; 26 (2): 322–330. Crossref, Medline, Google Scholar.
148. Grimm LJ, Zhang J, Mazurowski MA. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: Luminal A and Luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42 (4): 902–907. Crossref, Medline, Google Scholar.
149. Grimm LJ, Zhang J, Baker JA, Soo MS, Johnson KS, Mazurowski MA. Relationships between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) lexicon descriptors and breast cancer molecular subtypes: internal enhancement is associated with luminal B subtype. *Breast J* 2017; 23 (5): 579–582. Crossref, Medline, Google Scholar.
150. Woodard GA, Ray KM, Joe BN, Price ER. Qualitative radiogenomics: association between Oncotype DX test recurrence score and BI-RADS mammographic and breast MR imaging features. *Radiology* 2018; 286 (1): 60–70. Link, Google Scholar.
151. Zaric O, Pinker K, Zbyn S et al. Quantitative sodium MR imaging at 7 T: initial results and comparison with diffusion-weighted imaging in patients with breast tumors. *Radiology* 2016; 280 (1): 39–48. Link, Google Scholar.
152. Schmitt B, Trathnig S, Schlemmer HP. CEST-imaging: a new contrast in MR-mammography by means of chemical exchange saturation transfer. *Eur J Radiol* 2012; 81 (Suppl 1): S144–S146. Crossref, Medline, Google Scholar.
153. Schmitt B, Zamecnik P, Zaiss M et al. A new contrast in MR mammography by means of chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging at 3 Tesla: preliminary results. *Rofo* 2011; 183 (11): 1030–1036. Crossref, Medline, Google Scholar.
154. Rakow-Penner R, Daniel B, Glover GH. Detecting blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast in the breast. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32 (1): 120–129. Crossref, Medline, Google Scholar.
155. Pinker K, Bogner W, Baltzer P et al. Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (13): 3540–3549. Crossref, Medline, Google Scholar.
156. Djekidel M. Radiogenomics and Radioproteomics. *OMICS J Radiol* 2013; 2: 115. Google Scholar.
157. Noor AM, Holmberg L, Gillett C, Grigoriadis A. Big data: the challenge for small research groups in the era of cancer genomics. *Br J Cancer* 2015; 113 (10): 1405–1412. Crossref, Medline, Google Scholar.
158. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics* 2015; 8 (1): 33. Crossref, Medline, Google Scholar.
159. Clark K, Vendt B, Smith K et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 2013; 26 (6): 1045–1057. Crossref, Medline, Google Scholar.
160. European Society of Radiology (ESR). White paper on imaging biomarkers. *Insights Imaging* 2010; 1 (2): 42–45. Crossref, Medline, Google Scholar.
161. Prediction of Low versus High Recurrence Scores in Estrogen Receptor-Positive, Lymph Node-Negative Invasive Breast Cancer on the Basis of Radiologic-Pathologic Features: Comparison with Oncotype DX Test Recurrence Scores. *Radiology* 2016. Volume: 280 Issue: 2 pp. 370–378.
162. Molecular Classification of Infiltrating Breast Cancer: Toward Personalized Therapy. *Radio Graphics* 2014. Volume: 34 Issue: 5 pp. 1178–1195.
163. Lipid and Metabolite Deregulation in the Breast Tissue of Women Carrying BRCA1 and BRCA2 Genetic Mutations. *Radiology* 2015. Volume: 275 Issue: 3 pp. 675–682. Vol. 287, No. 3.
164. Katja Pinker I, Joanne Chin, Amy N. Melsaether, Elizabeth A. Morris, Linda Moy. Published Online: May 21 2018 <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172171>.
165. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинов. Якобс О.Э., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И., Боженко В.К. Вестник Российского научного центра рентенологической медицины Минздрава России. 2017. Т. 17. № 1. С. 6. <http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf>.
166. Маммология. Национальное руководство. 2-е издание. Ред. Каприна А.Д., Рожковой Н.И. // М., ГЭОТАР Медиа, 2016. 496.
167. Каприна А.Д., Рожкова Н.И. Рак молочной железы / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 456 с.

Для цитирования: Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Кудинова Е.А., Лобазанова П.Г., Мазо М.Л., Микущин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020 (20): 21–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-21-29>.

For citation: Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., Zapirova S.B., Kudinova E.A., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin S.Yu., Prokopenko S.P., Yakobs O.E. Radiogenomics of breast cancer as new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (literature review). Medical alphabet. 2020 (20): 21–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-21-29>.