

СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. Н. Лунькова, М. В. Киселева, М. С. Денисов, А. С. Якушева, Е. Е. Потапова

МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Цель. Рассмотреть и совершенствовать подходы к стратификации риска прогрессирования и персонализации адъювантной терапии пациентов с люминальным A подтипа рака молочной железы.

Материалы и методы. Рассмотрены инструменты стратификации риска агрессивности люминального A подтипа рака молочной железы, проанализированы предикторы неблагоприятного прогноза, генетические факторы риска, рассмотрен и проанализирован клинический случай пациентки с данным видом рака.

Результаты. Доказана необходимость персонализации адъювантной терапии пациентов с люминальным A подтипа рака молочной железы с использованием существующих генетических панелей и веб-калькуляторов, продемонстрирована работа искусственного интеллекта на примере клинического случая, признана необходимость рутинного использования комплексных прогностических инструментов для принятия обоснованных решений о лечении.

Заключение. Учитывая биологическую неоднородность данного подтипа рака молочной железы, использование современных технологий оценки риска агрессивности может существенно помочь выделить пациентов с высоким риском прогрессирования, персонализировать терапию и снизить риски прогрессирования данного рака.

Ключевые слова: люминальный A рак молочной железы, адъювантная терапия, генетические панели, композитные индексы, клинико-статистические модели

CURRENT APPROACHES TO STRATIFICATION OF THE RISK OF PROGRESSION AND TO THE PERSONALIZATION OF ADJUVANT THERAPY IN LUMINAL SUBTYPE A BREAST CANCER

M. N. Lunkova, M. V. Kiseleva, M. S. Denisov, A. S. Yakusheva, E. E. Potapova

Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study: To review and enhance approaches to stratification of the risk of progression and to personalization of adjuvant therapy of patients with luminal subtype A breast cancer.

Materials and Methods. The paper discusses modalities of stratification of the risk of aggressiveness of luminal subtype A breast cancer, analyzes predictors of unfavorable prognosis, genetic risk factors, as well as considers and examines a clinical case of a patient with this type of cancer.

Results. The need for personalized adjuvant therapy of patients with luminal subtype A breast cancer using existing genetic panels and web calculators was proved, the use of artificial intelligence on the basis of a clinical case was demonstrated, the necessity of routine use of comprehensive prognostic tools to make grounded decisions on the treatment was acknowledged.

Conclusion. Considering the biological heterogeneity of this breast cancer subtype, the use of current technologies for assessing the risk of aggressiveness can greatly assist to identify patients at high risk of progression, to personalize therapy and reduce the risk of progression of this type of cancer.

Keywords: luminal subtype A breast cancer, adjuvant therapy, genetic panels, composite indices, clinical statistical models

Введение

Данная статья посвящена суррогатному люминальному A подтипу рака молочной железы. Люминальный A подтип рака молочной железы

(РМЖ) встречается в 30–45 % всех случаев заболеваемости РМЖ. Этот подтип характеризуется позитивностью по рецепторам эстрогена (РЭ+) и прогестерона (РП+), негативностью

по HER2/neu и низким индексом пролиферации Ki-67 (< 20 %). Традиционно он имеет благоприятный прогноз, характеризуется высокой чувствительностью к эндокринотерапии, низкими показателями рецидивирования и высокой общей выживаемостью, особенно у пациенток в постменопаузе [1, 2]. Однако клиническая практика часто сталкивается с парадоксально агрессивным течением заболевания у молодых пациенток, с ранним лимфогенным и отдаленным метастазированием, несмотря на формально «благоприятный» иммуногистохимический (ИГХ) профиль. Эта гетерогенность биологических свойств данного подтипа РМЖ вызывает необходимость совершенствования подходов к стратификации риска прогрессирования и персонализации адъювантной терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России по лечению рака молочной железы, при люминальном А подтипе адъювантную химиотерапию (в дополнение к адъювантной гормонотерапии) можно рассмотреть при наличии одного из следующих факторов: ≥ 4 пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов; первичная опухоль ≥ T3. В качестве ХТ рекомендуются режимы AC/EC (четыре курса) или DC (доцетаксел + циклофосфамид) (четыре курса) [3]. А согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению рака молочной железы Российской ассоциации онкологов 2022 г., в адъювантном режиме рекомендована гормонотерапия в большинстве случаев. Назначение адъювантной ХТ должно быть рассмотрено при поражении метастазами ≥ 4 регионарных лимфатических узлов. В качестве ХТ рекомендуются режимы DC (доцетаксел + циклофосфамид, четыре цикла; предпочтительный режим) или AC / EC (четыре цикла) [4].

Вместе с тем существуют клинико-патологические предикторы неблагоприятного прогноза. Основными факторами агрессивности данного подтипа являются:

1) *стадия заболевания*: особое значение имеет поражение регионарных лимфатических узлов (N⁺). Наличие одного-трех пораженных узлов (pN1) уже является маркером повышенного риска по сравнению с отсутствием поражения. Поражение ≥ 4 лимфоузлов (pN2–3) —

фактор высокого риска рецидива и прогрессирования [3, 4];

2) *размер первичной опухоли (T)*: опухоли размером ≥ 5 см (cT3/pT3) несут больший риск по отношению к опухолям меньшего размера (T1–T2);

3) *возраст*: диагностика РМЖ в молодом возрасте (особенно < 40 лет) является неблагоприятным прогностическим фактором при люминальном А подтипе;

4) *гистологическая степень (Grade)*: высокая степень злокачественности (G3) ассоциирована с худшим прогнозом, но большинство люминальных А опухолей имеют G1–G2.

Также существует ряд генетических факторов риска, которые обуславливают биологическую неоднородность люминального А подтипа РМЖ. Например, низкая экспрессия РА является неблагоприятным прогностическим фактором при гормонопозитивном РМЖ, т. к. она ассоциирована с большей агрессивностью и резистентностью к терапии. Некоторые соматические мутации в генах, регулирующих пролиферацию и выживаемость клеток, могут определять агрессивный фенотип: это PIK3CA (активируют путь PI3K/AKT/mTOR, способствуя прогрессии) и TP53 (мутации генасупрессора опухолей связаны с неблагоприятным прогнозом).

Наследственные патогенные варианты в генах репарации ДНК также значительно повышают риск развития РМЖ и могут влиять на его течение: это BRCA1/BRCA2 (классические гены наследственного РМЖ), PALB2 (партнер и локализатор BRCA2, ассоциирован с повышенным риском РМЖ, в т. ч. гормонопозитивного) и CHEK2 (ген контрольной точки клеточного цикла).

Для преодоления ограничений традиционных факторов разработаны инструменты стратификации риска, такие как генетические панели [5], используемые для оценки риска рецидива при гормонозависимых HER отрицательных формах рака молочной железы:

- Oncotype DX (RS): набор, разработанный в США в 2004 г., который анализирует уровень экспрессии 21 гена (пять референсных и 16 выбранных) методом количественной полимеразной цепной реакции. Результат теста выражается

как показатель риска рецидива и колеблется от 0 до 100, что делит пациентов на три категории: низкого (< 18), среднего (18–30) и высокого (≥ 31) риска рецидива (ER+/PR+, HER-2–, без метастазов в лимфатические узлы). К сожалению, ограниченно доступна из-за высокой стоимости;

- MammaPrint (70-Gene Signature): первая панель экспрессии генов, состоит из микрочипов 70 классифицирующих генов, которые в результате многочисленных исследований показали различие в паттернах экспрессии между группами пациентов с высоким или низким риском рецидива в течение 10 лет;

- PAM50 (Prosigna): панель оценки риска рецидива, состоит из 53 классификационных и пяти референсных генов. Данная панель показала высокую способность к прогнозированию риска рецидива заболевания. Назначается больным с ранней стадией инвазивного ER+/PR+ РМЖ в постменопаузе после пяти лет гормонального лечения, у которых есть метастазы не более чем в трех лимфатических узлах;

- EndoPredict (EP/EPclin): анализирует экспрессионный уровень 12 генов в клетках РМЖ, что позволяет определить низкий или высокий риск отдаленного метастазирования. Назначается больным ER+/PR+, HER-2– РМЖ на ранней стадии без метастазов в лимфатические узлы (или с наличием до трех метастазов) для решения о проведении химиотерапии;

- Breast Cancer Index (BCI): оценивает отношение экспрессии двух генов (*HOXB13* и *IL17BR*) на основе количественной полимеразной цепной реакции в сочетании с молекулярным индексом Grade. Технология отражает риск рецидива для больных ER+/PR+, HER-2– РМЖ на ранней стадии без метастазов в лимфатические узлы, а также помогает в принятии решения о продлении гормональной терапии после пяти лет приема. Использование ограничено в связи с высокой стоимостью и логистическими сложностями.

В ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ в 2023 г. создано ARIADNA [6] — комплексное молекулярно-генетическое исследование, которое проводится методом секвенирования нового поколения (NGS) в образце крови и опухоли. Исследование предназначено для поиска клини-

чески значимых геномных вариантов в более чем 22 000 генов, выявление которых осуществляется с применением технологий искусственного интеллекта.

В состав исследования также входит анализ микросателлитной нестабильности и мутационной нагрузки опухоли, оценка статуса HRD и др. Полученные результаты могут быть использованы для назначения лекарственной терапии, а также для определения прогноза развития заболевания. В перспективе генетическая панель может стать основой для создания отечественных прогностических алгоритмов и доступной альтернативой зарубежным тестам.

Кроме того, разработаны клинико-статистические модели и композитные индексы, в частности PREDICT Breast Cancer (v2.2) [7]: разработка отделения онкологии Кембриджского университета. Это бесплатный онлайн-калькулятор, использующий клинико-патологические данные (возраст, размер, Grade, узлы, статус рецепторов, HER2, Ki-67, лечение). Оценивает пяти- и десятилетнюю выживаемость и абсолютную пользу от добавления различных видов терапии. Положительные стороны данной модели: доступность, учет комплексных данных, оценка пользы терапии. Отрицательные стороны метода: зависимость от точности ввода данных, ограниченная валидация для редких подтипов/крайних возрастов.

Также для расчета у таких пациентов может быть использован: композитный индекс риска рака молочной железы (Composite Risk Index Breast Cancer — CRIB)[8] — клинико-морфологический показатель течения раннего люминального рака, помогающий в решении выбора эндокринной адьювантной терапии (разработана на основании результатов исследований TEXT/SOFT и BIG-I-98). Интегрирует клинические (возраст, вовлечение узлов, размер) и морфологические (Grade) факторы для пременопаузальных пациенток с ER+ РМЖ. Результат (цифровое значение) относит пациентку к группе низкого, среднего или высокого риска, помогая в выборе интенсивности эндокринной терапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы + овариальная супрессия).

Определение тактики адьювантной терапии напрямую зависит от стратификации риска.

На основе этого существуют алгоритмы выбора терапии для каждого пациента:

- *низкий риск (N0, T < 2 см, G1-2, Ki-67 очень низкий, старший возраст, благоприятные геномные тесты):* только эндокринотерапия (ЭТ). Польза ХТ минимальна, не перевешивает токсичности;
- *средний риск (N1, T > 2 см, G2-3, Ki-67 умеренный, молодой возраст, промежуточные геномные тесты):* индивидуальное решение ЭТ vs ЭТ+ХТ. Определяющую роль играют геномные тесты и калькуляторы (PREDICT, CRIB), оценивающие абсолютную пользу ХТ;
- *высокий риск (N ≥ 2 (особенно ≥ 4), T ≥ 3, G3, молодой возраст, высокий Ki-67, неблагоприятные геномные тесты, наличие мутаций высокого риска):* комбинация ЭТ + ХТ. ХТ необходима для снижения значительного риска рецидива.

Также для выбора терапии важно сравнивать различные рекомендации общества онкологов.

Министерство здравоохранения РФ (2021) [3]: Адъювантная ХТ при люминальном А рассматривается только при наличии ≥ 4 пораженных лимфоузлов или $T \geq 3$. Рекомендуемые схемы: AC/EC (4 курса) или DC (четыре курса). Ограничение: не учитывает молодой возраст, G3, Ki-67 на «границе», мутации.

Российская ассоциация онкологов (2022) [4]: Основная рекомендация — ЭТ. ХТ рассматривается при поражении ≥ 4 лимфоузлов. Предпочтительная схема — DC (четыре курса). Ограничение: аналогично МЗ РФ, но акцент на предпочтительную схему.

NCCN (2024): широко использует геномные тесты (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna) для принятия решения о ХТ у пациенток с ER+/HER2-, N0-N1 (до трех узлов). При высоком риске по тесту — ХТ+ЭТ. При поражении ≥ 4 узлов — ХТ+ЭТ однозначно. Преимущество: персонализация на основе биологии опухоли.

Ограниченност традиционных подходов к стратификации риска РМЖ ярко иллюстрируется клиническим примером пациентки С., 39 лет. Обратилась в МРНЦ им. А. Ф. Цыба с жалобами на образование в левой молочной железе.

При осмотре: в левой молочной железе на границе наружных квадрантов — образова-

ние размерами 4 см, без четких контуров, регионарные лимфатические узлы не увеличены.

УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов: на границе наружных квадрантов левой молочной железы определяется образование размерами 41×35 мм, структура регионарных лимфатических узлов не изменена.

Данные гистологического исследования: инвазивный рак молочной железы неспецифического типа II степени злокачественности.

Иммуногистохимическое исследование: РЭ-86, РП-86, Ki-67-16 %, HER2neu-0.

СКТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, малого таза, остеосцинтиграфия: без признаков отдаленных метастазов.

Маммография: образование в левой молочной железе на границе наружных квадрантов (ближе к нижнему квадранту) неоднородной структуры с нечеткими, неровными контурами размерами 4 см (рис. 1).

МРТ молочных желез с контрастированием: опухолевое образование в левой молочной железе размерами 42×40 мм с признаками ангионеогенеза (патологическое накопление контрастного препарата по 3-му типу, истинное ограничение диффузии, патологическая сосудистая сеть) (рис. 2).

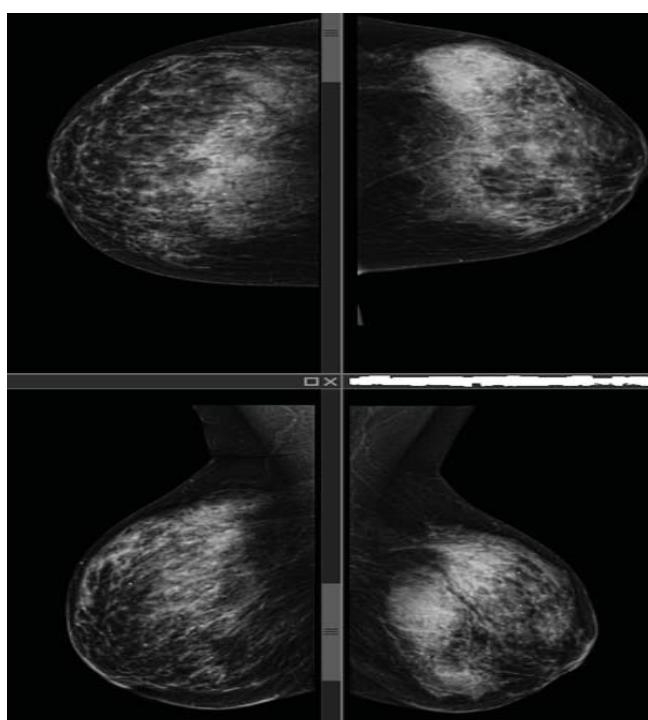


Рис. 1. Маммографические снимки

Опухоли молочных желез

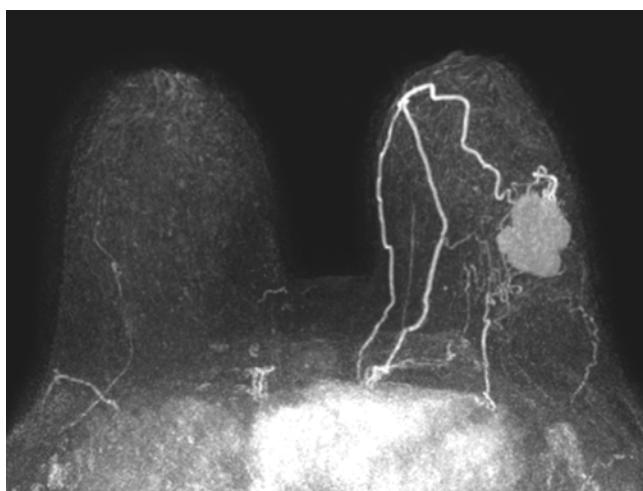


Рис. 2. МРТ молочных желез с контрастированием

Цитологическое исследование подмышечного лимфатического узла слева: метастаз железистого рака.

Мутации в генах *BRCA 1, 2* методом NGS — не выявлены.

СНЕК-мутация отрицательна.

Пациентке был установлен клинический диагноз: рак левой молочной железы cT2N1M0, IIb стадия, люминальный А подтип.

Учитывая стадию заболевания, гистологический и ИГХ тип опухоли — пациентке на первом этапе, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, проведено хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом.

Гистологическое заключение: в ткани молочной железы инвазивный протоковый рак неспецифического типа II степени злокачественности, размер опухоли 40×35 мм G2.

Метастазы рака молочной железы в трех подмышечных лимфатических узлах.

ИГХ на послеоперационном материале: РЭ-86, РП-86, Ki-67-15 %, HER2(neu)-0. У большинства онкологов в подобных клинических ситуациях возникает вопрос о назначении адъювантного лечения.

Учитывая клинические и практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы, пациентке назначена адъювантная эндокринотерапия: тамоксифен + овариальная супрессия + ДЛТ (РОД 2,5 Гр СОД 45 Гр).

Через 11 месяцев после лечения пациентка обратилась с целью очередного динамического контроля.

При обследовании, по данным сцинтиграфии скелета, выявлены очаги в L4 и крыле подвздошной кости метастатического характера.

Морфологически верифицирован метастатический характер поражения скелета.

ИГХ исследование: РЭ 86, РП 76, Ki-67 18 %, HER 2 (neu) -0.

По данным ПЭТ-КТ: повышение метаболической активности в L4 и крыле подвздошной кости.

Назначена гормонотерапия: нестероидные ингибиторы ароматазы + овариальная супрессия,

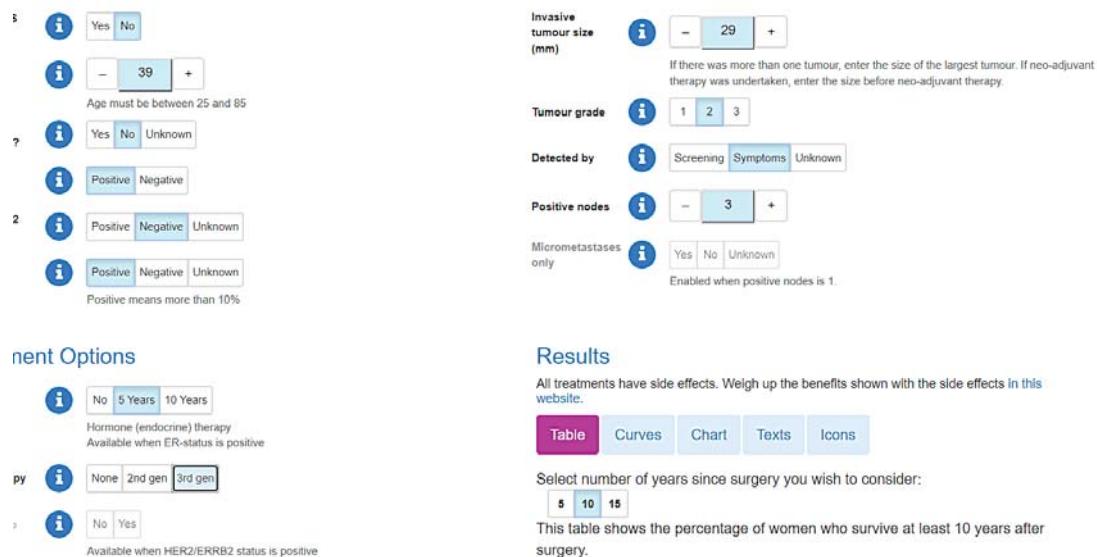


Рис. 3. Клинические данные

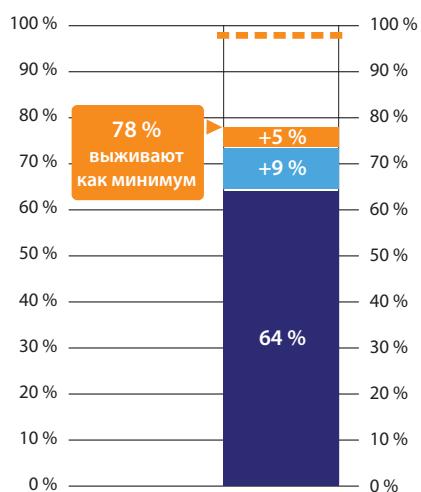


Рис. 4. Рост безрецидивной выживаемости при добавлении в адъювантную терапию антрациклинов

ингибиторы CDK4/6, остеомодифицирующая терапия.

Через шесть месяцев по данным ПЭТ-КТ диагностировано: повышение метаболической активности в прежних очагах и появление новых очагов в лонном сочленении, грудном отделе позвоночника.

Этот случай подчеркивает недостаточность рутинной ИГХ и стандартных клинико-патологических параметров для точного прогнозирования риска у всех пациенток.

Проводя ретроспективный анализ данного клинического случая, мы воспользовались веб-калькулятором PREDICT Breast Cancer и получили следующий результат: при добавлении в схему адъювантного лечения гормонотерапии безрецидивная выживаемость за 10 лет вырастает на 9 %, при добавлении антрациклинов — на 5 %, а при добавлении химиотерапии таксантами — еще на 8 % (рис. 3–5).

Также ретроспективно мы рассчитали композитный индекс риска РМЖ для данной пациентки: расчет дал индекс 2,81, что соответствует группе высокого риска в пременопаузе, рекомендовано проведение химиотерапии + эндокринотерапии (рис. 6, 7).

Заключение

Люминальный А подтип рака молочной железы неоднороден по биологическим свойствам, встречаются редкие клинические случаи

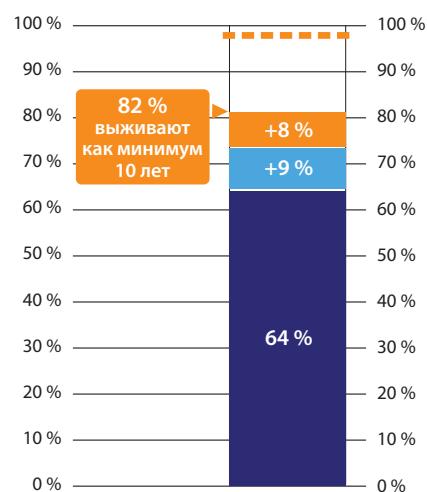


Рис. 5. Рост безрецидивной выживаемости при добавлении в схему адъювантного лечения гормонотерапии

агрессивного течения заболевания. Такие клинические случаи требуют индивидуального подхода. Использование существующих генетических панелей и веб-калькуляторов может помочь персонифицированно назначить адъювантное лечение гормонозависимого рака молочной железы, выделить пациентов с высоким риском прогрессирования. Необходимо продолжить разработку панели для оценки риска рецидива рака молочной железы, которая будет включать клинические, морфологические, молекулярно-биологические данные. Искусственный интеллект на сегодня не может полностью заменить клиническое мышление врача, однако может быть вспомогательным звеном при принятии решения.

Таким образом, ключ к точной оценке риска прогрессирования лежит в интеграции данных различного уровня:

- **клинико-патологические факторы:** стадия (особенно N+), размер опухоли (T), возраст, гистологическая степень (Grade), экспрессия рецепторов андрогенов;
- **иммуногистохимическое исследование:** уровень экспрессии РЭ/РП, Ki-67 (с осторожной интерпретацией «пограничных» значений);
- **молекулярно-генетические данные:**
 - применение зарубежных (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict) или отечественных (ARIADNA) геномных панелей для оценки биологической агрессивности и риска рецидива;

Опухоли молочных желез

Ссылка на Гарвардский комплексный риск STEPP: <https://connect.dfc.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>

Возраст на момент эксплуатации в годах



ER-выражение %



Размер опухоли в см



% экспрессии PgR



Количество положительных узлов



% экспрессии Ki-67



Степень злокачественности опухоли



Предыдущая химиотерапия?



Комплексный индекс риска – пременопауза

2,81

Рис. 6. Расчет композитного индекса

— выявление соматических мутаций (*PIK3CA*, *TP53*) и герминальных (*BRCA1/2*, *PALB2*, *CHEK2*), влияющих на прогноз и терапевтические опции;

- прогностические инструменты: использование клинико-статистических калькуляторов (PREDICT Breast Cancer) и композитных индексов (CRIB) для количественной оценки индивидуального риска и абсолютной пользы различных вариантов адъювантной терапии.

Персонализация адъювантной терапии при люминальном А РМЖ, основанная на такой многоуровневой оценке риска, позволяет:

- избежать избыточной токсичной химиотерапии у пациенток с истинно низким риском, где достаточно эндокринотерапии;
- своевременно назначить комбинированное лечение (ЭТ+ХТ) пациенткам с высоким риском

прогрессирования, несмотря на «благоприятный» подтип, тем самым предотвращая рецидивы и метастазирование;

- выявить мишени для таргетной терапии (например, PARP-ингибиторы при мутациях *BRCA/PALB2*, ингибиторы CDK4/6 при прогрессировании).

Развитие отечественных геномных технологий (ARIADNA) и внедрение ИИ для анализа сложных мультимодальных данных — перспективное направление для создания доступных и высокоинформационных систем стратификации риска в российской практике. Будущее управления люминальным А РМЖ лежит в углубленном понимании его биологии и рутинном использовании комплексных прогностических инструментов для принятия обоснованных решений о лечении.



Рис. 7. Оценка цифрового значения композитного индекса

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sorlie T., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. Pubmed, 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
2. Coates A. S., 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. Pubmed, 2015 Aug;26(8):1533–46.
3. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак молочной железы. 2021.
4. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Ассоциация онкологов России. 2022.
5. Гришина К. А., и др. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — Т. 12. — С. 36.
6. Информация о проекте ARIADNA: ariadna@nmicr.ru
7. Веб-калькулятор Predict Breast Cancer (v2.2). <https://breast.predict.nhs.uk>
8. Composite Risk Index Breast Cancer (CRIB). Источник: <https://www.rosconcoweb.ru/resource/stat>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лунькова Мария Николаевна, врач-онколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2, врач акушер-гинеколог, МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru

Lunkova Maria N., Oncologist, Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2, obstetrician-gynecologist, A. F. Tsyba MRSC — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 249031, Kaluga region, Obninsk, Marshal Zhukov str., 10, e-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru

Киселёва Марина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2, врач-онколог, врач-пластиический хирург, врач акушер-гинеколог, МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: kismarvic@mail.ru

Kiseleva Marina V., MD, Head of the Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2, oncologist, plastic surgeon, obstetrician-gynecologist, A. F. Tsyba MRSC — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 249031, Kaluga region, Obninsk, Marshal Zhukov St., 10, e-mail: kismarvic@mail.ru

Денисов Максим Сергеевич, научный сотрудник, врач-онколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2, МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: maKsim-denisov@mail.ru

Denisov Maxim S., Researcher, Oncologist at the Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2, A. F. Tsyba MRSC — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.; 249031, Kaluga region, Obninsk, Marshal Zhukov St., 10, e-mail: maKsim-denisov@mail.ru Ksim-denisov@mail.ru

Якушева Анастасия Сергеевна, научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: onmt@inbox.ru

Yakusheva Anastasia S., Researcher, ultrasound diagnostics doctor at the A. F. Tsyba MRSC — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.; 249031, Kaluga region, Obninsk, Marshal Zhukov St., 10, e-mail: onmt@inbox.ru onmt@inbox.ru

Потапова Елизавета Евгеньевна, клинический ординатор-онколог МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: lizapotapova2001@gmail.com

Potapova Elizaveta E., Clinical Resident Oncologist at the A. F. Tsyba MRSC— a branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10 Marshal Zhukova str., Obninsk, Kaluga Region, 249031, e-mail: lizapotapova2001@gmail.com