

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бусько Екатерина Александровна

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 – Онкология (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Владислав Владимирович Семиглазов

доктор медицинских наук, профессор

Надежда Ивановна Рожкова

Санкт-Петербург

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)	22
1.1 Эпидемиология и факторы риска развития рака молочной железы	22
1.2 Морфологические типы и молекулярно-генетический профиль рака молочной железы.....	23
1.3 Система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы Breast Imaging Reporting and Data System.....	26
1.4 Скрининг рака молочной железы.....	28
1.5 Мультиמודальная диагностика протокового рака in situ (DCIS) молочной железы	31
1.6 Мультиמודальная лучевая картина инвазивного рака молочной железы...	36
1.7 Интервенционные вмешательства под ультразвуковым контролем.....	52
1.8 Мультиמודальная оценка эффективности лечения местнораспространенного рака молочной железы.....	54
1.10 Дифференциальная диагностика локального рецидива и реактивных изменений ткани молочной железы после проведения комбинированного лечения	58
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	63
2.1 Клиническая характеристика изучаемых групп	63
2.2 Методы клинико-лучевого обследования женщин с заболеваниями молочной железы	67
2.2.1 Клиническое исследование	67
2.2.2 Усовершенствованная методика мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы с применением соноэластографии и эхоконтрастирования.....	68
2.2.3 Усовершенствованная методика автоматического ультразвукового сканирования молочных желез	75
2.2.4 Методика цифровой маммографии молочных желез.....	77
2.2.5 Методика магнитно-резонансной томографии молочных желез с динамическим контрастным усилением	77
2.2.6 Усовершенствованная методика визуализации сигнальных лимфатических узлов с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением	79

2.2.7 Методика мультипараметрического ультразвукового обследования больных местно-распространенным раком молочной железы с целью оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии	83
2.2.8 Усовершенствованная методика диагностической биопсии под ультразвуковым контролем	85
2.2.9 Статистические методы обработки полученных данных	87
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С СОНОЭЛАСТОГРАФИЕЙ И КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	90
3.1 Общая характеристика клинического материала	90
3.2 Оценка эффективности клинического метода обследования молочных желез	93
3.3 Характеристика строения образований молочной железы при нативном мультипараметрическом ультразвуковом исследовании	94
3.3.1 Оценка эффективности соноэластографии в ранней диагностике рака молочной железы	113
3.3.2 Оценка эффективности контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы на основании классификации паттернов	120
3.3.3 Оценка эффективности контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы на основании количественного анализа перфузии ..	125
3.3.4 Сравнительная оценка диагностической эффективности различных ультразвуковых режимов в ранней диагностике рака молочной железы	140
3.3.5 Алгоритмическая модель принятия диагностического решения на основании данных мультипараметрического УЗИ с СЭГ и КУ	143
3.3.6 Клинические наблюдения	145
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	158
4.1 Результаты применения цифровой маммографии в диагностике рака молочной железы. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование	158
4.1.1 Оценка эффективности ЦМГ в диагностике рака молочной железы ..	160
4.1.2 Клиническое наблюдение	164
4.2 Результаты применения магнитно-резонансного исследования динамическим контрастным усилением в диагностике рака молочной железы. Общая характеристика больных	167
4.2.1 Оценка эффективности МРТ с ДКУ в диагностике РМЖ	168
4.2.2 Клиническое наблюдение	173
4.3 Результаты применения автоматического ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы. Общая характеристика больных	177
4.3.1 Оценка эффективности автоматического ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы	178

4.3.2 Клиническое наблюдение.....	184
4.4 Сравнительный анализ эффективности различных методов лучевой визуализации в ранней диагностике рака молочной железы	186
Глава 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ПОИСКЕ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ.....	212
5.1 Общая характеристика пациенток, включенных в исследование	212
5.2 Отработка методики поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением	213
5.3 Клиническое наблюдение	217
Глава 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С СОНОЭЛАСТОГРАФИЕЙ И КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	220
6.1 Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование	220
6.2 Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы с помощью ультразвукового исследования, основанного на динамике изменения размеров первичной опухоли	222
6.3 Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы по динамике изменения показателей жесткости первичной опухоли при соноэластографии	225
6.4 Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы с помощью ультразвукового исследования, основанного на динамике изменения перфузионных показателей первичной опухоли	230
6.5 Клиническое наблюдение	238
Глава 7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ЭЛАСТОГРАФИЕЙ И КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	243
7.1 Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование	243
7.2 Оценка эффективности ультразвукового исследования с эластографией и контрастным усилением в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы	244
7.3 Оценка эффективности МРТ с ДКУ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы.....	247

7.4 Сравнительная оценка диагностической эффективности КУЗИ и МРТ с ДКУ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы.....	248
Глава 8 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	261
ВЫВОДЫ	280
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	282
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	284
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	287
ПРИЛОЖЕНИЕ	328

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире более 2,1 млн женщин заболевает раком молочной железы (РМЖ), что составляет 25% от всех злокачественных новообразований [1-5]. При этом максимальный стандартизованный показатель регистрируется в странах Северной Америки, Западной Европы, в Австралии и Новой Зеландии, где РМЖ выявляется у 6% женского населения. Минимальный стандартизованный показатель заболеваемости отмечен на Кубе, в Турции, Японии, Индии и странах Африки, где только 2% женского населения заболевают РМЖ на протяжении жизни (75 лет). Российская Федерация и страны Восточной и Центральной Европы занимают промежуточное положение по частоте возникновения рака молочной железы [6-8]. Наиболее часто в России РМЖ выявляется в возрастной группе 60-75 лет на I и II стадии в 70% случаев. Выявление I стадии РМЖ обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость – более 90%, II стадии – более 80% [1, 9]. Учитывая неуклонную тенденцию к росту заболеваемости и смертности от РМЖ, одной из приоритетных задач противораковой борьбы становится ранняя диагностика на доклинической стадии развития заболевания, когда РМЖ может быть излечен [5, 10].

Сложность решения этой проблемы обусловлена множеством факторов, влияющих на молочную железу, включая возрастные особенности анатомического строения железы у каждой женщины, а также многоликости проявлений злокачественных новообразований разных морфологических типов, часть из которых характеризуется клинически оккультным течением. Данные факты обуславливают и разнообразие лучевой картины рака молочной железы, который может проявляться в виде узлового образования, участка перестройки структуры ткани молочной железы, скоплением микрокальцинатов.

Классическое маммографическое исследование наряду с достоинствами имеет ряд ограничений и не всегда позволяет выявить и в полной мере оценить степень местного распространения опухоли, что диктует необходимость мульти-

модального подхода к диагностике заболевания с использованием таких дополнительных лучевых методов диагностики как ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и др. [11, 12].

Цифровая маммография (ЦМГ) имеет преимущества в определении микрокальцинатов, которые могут являться признаком как неинвазивного, так и раннего инвазивного РМЖ. Поэтому МГ широко применяется для скрининга данной патологии. Однако ограничением метода является повышенная маммографическая плотность (тип плотности ACR_D и ACR_C), которая снижает эффективность дифференциальной диагностики до 40%-60% [13-15].

Дозовая нагрузка также ограничивает широкое применение метода при скрининге РМЖ женщин моложе 40 лет. Кроме того, на основании данных маммографии невозможно определить состояние надключичных, подключичных и парастернальных лимфатических узлов, а визуализация аксиллярных лимфатических узлов зачастую ограничена. Все это затрудняет объективную оценку степени распространения рака молочной железы [8, 11, 16].

Восполняет этот пробел широкий спектр новейших ультразвуковых технологий с использованием мультипараметрического принципа сканирования (В-режим, доплерография, соноэластография, эхоконтрастирование). Совершенствование ультразвуковых технологий позволяет использовать УЗИ не только в качестве дополнительного способа визуализации очага в сложных случаях (плотная железа, выраженные фоновые изменения в т. ч. после операции), но и как самостоятельный диагностический метод [17].

Вместе с тем, метод также не лишен недостатков, касающихся операторозависимости, недостаточной разрешающей способности для выявления всех известных вариантов непальпируемого рака, в том числе выявления микрокальцинатов [18, 19]. И это обстоятельство до настоящего времени не позволяло рекомендовать метод для проведения скрининга.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением (ДКУ) применяется в дополнение к стандартным диагностическим исследованиям, поскольку позволяет оценить васкуляризацию новообразований молочной железы.

Метод рекомендуется для диагностики РМЖ у женщин с отягощенной онкологической наследственностью, а также после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов [20]. Высока эффективность МРТ в оценке распространения РМЖ за счет визуализации мультицентричности и мультифокальности, а также всех групп регионарных лимфатических узлов [21, 22]. В диагностике РМЖ МРТ обладает самыми высокими показателями чувствительности, однако специфичность достаточно низка и колеблется в интервале 37–77%. Плотная железистая ткань молочной железы молодых женщин активно захватывает контрастное вещество, что может исказить полученную картину, приводя к ложноположительным заключениям. С другой стороны, избыток контрастирования при высокой маммографической плотности может маскировать опухоль [21, 23].

Анализ результатов многолетнего использования широкого спектра лучевых методов диагностики заболеваний молочной железы показал как многообразие их возможностей, так и целый ряд ограничений, что требует детального изучения их эффективности для повышения результатов скрининга.

Ввиду чрезвычайной актуальности проблемы диагностики РМЖ на различных этапах лечебно-диагностического процесса, необходим поиск новых инструментальных методов визуализации, которые позволят повысить общую эффективность мультимодальной диагностики.

Степень разработанности темы

Несмотря на очевидную актуальность проблемы диагностики РМЖ, научных работ по ультразвуковой диагностике с контрастным усилением в отечественной научной литературе представлено немного. Вероятно, это обусловлено тем, что методика КУЗИ появилась в РФ только с 2014 года после регистрации первого

эхоконтрастного вещества на основе гексафторида серы, что послужило началом изучения и освоения данной методики в различных сферах диагностики.

Анализ отечественной научно-практической литературы показывает, что имеется ряд работ, где авторы приводят обзор иностранной литературы по данной тематике и делится своим первым опытом [24].

В иностранной литературе данным исследованиям посвящено много работ, что способствовало широкому использованию ультразвукового исследования с применением контрастного усиления (англ.: contrast enhanced ultrasound – CEUS) в Европе, Китае, Корее, Гонконге, Сингапуре, Индии, Новой Зеландии и Бразилии.

X. Leng с соавт. [25] в 2017 году опубликовал результаты исследования корреляции данных, полученных с помощью КУЗИ с микрососудистой плотностью РМЖ у 161 пациентки. Данное исследование свидетельствует о более высокой эффективности КУЗИ в дифференциальной диагностике РМЖ по сравнению с нативным УЗ исследованием, при этом в качестве критерия оценки перфузии образований в работе использовались количественные данные. Одним из выводов автора является большая информативность данных перфузии периферической зоны образования по сравнению с центральной. Несмотря на важность данной работы, в ней не рассматриваются качественные критерии перфузии, имеющие большую значимость для мультипараметрического анализа.

Y. Wang с соавт. [26] в 2017 году опубликовали результаты введения эхоконтрастного препарата для обнаружения сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) у 46 пациенток со злокачественными образованиями молочных желез с помощью ультразвукового исследования. Работа показала не только высокую эффективность КУЗИ в обнаружении СЛУ, но и возможность визуализации лимфатических протоков. Обнаружение СЛУ без лучевой нагрузки (в РФ с этой целью используются методы радионуклидной диагностики) актуально в связи с важностью решаемой задачи. Однако в этой и подобных публикациях нет детального описания методики обнаружения и биопсии СЛУ, а также не оценены критерии отбора паци-

ентов для выполнения процедуры, что диктует необходимость разработки отечественных рекомендаций и интеграции их в работу онкологических учреждений страны.

Q. Zhang с соавт. (2017) [27] проводили мониторинг эффективности неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы при помощи КУЗИ у 21 пациентки в возрасте от 38 до 61 года с клинической стадией T1-2N1-2M0. Критериями оценки служили количественные данные перфузии и распределение контрастного вещества в структуре опухоли в сравнении с результатами патоморфологического исследования согласно классификации Miller & Payne, однако до сих пор нет четкого представления о предиктивных лучевых признаках с помощью которых можно предположить степень патоморфологического регресса.

В 2017 году X. Xiao с соавт. [28] представили результаты использования КУЗИ в сочетании с эластографией в дифференциальной диагностике минимальных (менее 1 см) и непальпируемых образований молочной железы у 209 женщин. Авторы показали, что мультипараметрическое УЗИ повышает диагностическую специфичность и нередко может служить альтернативой биопсии при коротких интервалах мониторинга.

В 2016 году опубликованы данные W. R. Jia с соавт. [29] о сравнительной сопоставимой эффективности КУЗИ и МРТ с ДКУ в оценке ангиогенеза образований молочной железы у 48 пациенток, что доказывает существенный дифференциально-диагностический потенциал КУЗИ.

Rautiainen Suvi с соавт. [30], (2015), проводили УЗИ с контрастным усилением регионарных лимфатических узлов с последующей тонкоигольной аспирационной пункционной биопсией (ТАПБ), что позволило утверждать о возможностях КУЗИ визуализировать и идентифицировать метастатическое поражение лимфатических узлов.

Работ посвященных диагностической эффективности КУЗИ в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений у пациенток после комплексного лечения по поводу рака молочной железы и в зарубежной и в отечественной литературе не представлено.

Полученные успешные результаты зарубежных коллег обнадеживают, но не дают комментариев о четких методологических особенностях получения оптимального изображения и особенностях ультразвуковой семиотики. Также не представлены возможности КУЗИ в раннем распознавании разных вариантов проявления РМЖ, а также критериев объективной оценки эффективности системного лечения данной патологии.

Это определяет необходимость дальнейшего совершенствования методических приемов улучшения визуализации патологических очагов, изучения КУЗИ семиотики различных заболеваний молочной железы для разработки дифференциально-диагностических критериев, а также для изучения визуализации ипсилатеральных лимфатических узлов, определяющих план биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Ограниченность и противоречивость имеющейся литературы по этим вопросам и определили цель настоящего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности мультимодальной лучевой диагностики рака молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса с использованием новейших ультразвуковых технологий, включающих контрастное усиление.

Задачи исследования

1. Разработать диагностические критерии и методические приемы для повышения информативности ультразвукового исследования с контрастным усилением для раннего выявления злокачественных новообразований молочных желез. Сформировать унифицированный протокол исследования для работы в единой информационной системе.

2. Определить корреляцию между морфологическими, иммуногистохимическими характеристиками рака молочной железы и показателями васкуляризации по данным ультразвукового исследования с контрастным усилением.

3. Провести сравнительный анализ эффективности ультразвукового В-режима, цветового доплеровского картирования, эластографии и контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы.

4. Оценить эффективность ранней диагностики рака молочной железы на основании сравнительного анализа мультипараметрического ультразвукового исследования с эластографией и контрастным усилением с маммографией, магнитно-резонансной томографией и автоматизированным ультразвуковым исследованием.

5. Разработать методические приемы повышения информативности контрастно-усиленного ультразвукового исследования в поиске сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы.

6. Изучить эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке результатов неоадьювантного лечения рака молочной железы на основе разработки объективных критериев.

7. Оценить в сравнительном аспекте возможности мультипараметрического ультразвукового исследования и МРТ в диагностике локального рецидива и реактивных изменений после проведения комбинированного лечения рака молочной железы.

8. Разработать и проанализировать валидность алгоритмической модели принятия диагностического решения на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса.

Научная новизна исследования

Работа является первым обобщающим научным трудом по мультипараметрической ультразвуковой диагностике с применением соноэластографии и контрастного усиления в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы.

На большом клиническом материале впервые разработана и описана методология контрастно усиленного ультразвукового исследования образований молочной железы.

Всесторонне изучена семиотика образований молочной железы в режиме эхоконтрастирования и разработана классификация паттернов контрастирования.

Определена взаимосвязь между типом сосудистого рисунка и молекулярным

подтипом, индексом пролиферации и степенью злокачественности рака молочной железы.

Разработана методика применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в поиске сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы.

Разработаны предиктивные показатели полного ответа на неoadъювантную химиотерапию по данным контрастно усиленного ультразвукового исследования.

Впервые определена эффективность КУЗИ в сравнении с МРТ при диагностике постоперационных реактивных изменений и локального рецидива рака молочной железы.

Определены мультипараметрические и мультимодальные алгоритмы обследования пациенток и наиболее эффективные комбинации методов при ранней диагностике рака молочной железы.

Впервые на основании показателей диагностической информативности, себестоимости, доступности и безопасности определена и проанализирована ценность методов лучевой диагностики в онкомаммоскрининге.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана и внедрена в клиническую практику новая методика мультипараметрического УЗИ с применением эластографии и контрастного усиления и оптимизирован процесс ранней диагностики рака молочной железы.

Определена семиотика различных заболеваний молочной железы в режиме контрастирования. Получены объективные данные о взаимосвязи между типом сосудистого рисунка и морфологическим и молекулярным подтипом опухоли и ее степени агрессивности.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ дифференциальной диагностики образований молочной железы, основанный на различии сосудистого рисунка доброкачественных и злокачественных образований (Патент № 2634783 от 3.11.2017. «Способ дифференциальной диагностики образований мо-

лочной железы и мягких тканей»)), позволяющий значительно повышать общую диагностическую эффективность мультипараметрического УЗИ и применять КУЗИ для ранней диагностики рака молочной железы.

Доказана диагностическая эффективность КУЗИ в ранней диагностике рака молочной железы.

Осуществлен сравнительный анализ различных режимов мультипараметрического ультразвукового исследования: В-режим, СЭГ и КУ. Разработана алгоритмическая модель принятия диагностического решения на основании различных ультразвуковых характеристик заболеваний молочной железы, что позволяет повысить точность диагностики, избежать ненужных инвазивных манипуляций и адекватно определять лечебную тактику в каждом конкретном случае.

Определена диагностическая эффективность и проведен сравнительный анализ мультипараметрического УЗИ, МГ, АУЗИ и МРТ и на основании принципов доказательной медицины усовершенствован и дополнен мультимодальный диагностический алгоритм, определена ценность и эффективная комбинация методов онкомаммоскрининга, что позволяет определить оптимальный объем диагностической помощи, избежать применения нецелесообразных и дублирующих исследований.

Разработана методика по обнаружению ипсилатерального лимфатического узла при планировании биопсии сигнальных лимфатических узлов под контролем контрастно усиленного ультразвукового исследования, что способствует дальнейшему развитию оперативных приемов и позволит избежать неоправданных лимфодиссекций. Внедрение КУЗИ в практическую деятельность ЛПУ позволит снизить лучевую нагрузку на пациентку и уменьшить затраты учреждения.

Доказана эффективность КУЗИ в оценке результатов неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. Разработаны прогностические признаки полного лечебного патоморфоза по данным мультипараметрического УЗИ с применением СЭГ и КУ, что позволяет своевременно скорректировать дальнейшую тактику лечения.

Доказана эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ. Проведен сравнительный анализ диагностической эффективности КУЗИ и МРТ, что позволяет избежать ненужных трепан биопсий и оперативных вмешательств и снизить неоправданный психологический стресс пациентки.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в дизайне поперечного и когортного проспективного исследования.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2018 по 2019 г. были обследованы 1203 пациентки, которые были стратифицированы на группы в зависимости от поставленных задач: группу оценки эффективности КУЗИ в ранней диагностике РМЖ в сравнении с другим ультразвуковыми режимами и методами лучевой диагностики (МГ, МРТ и АУЗИ), группу отработки методики поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью КУЗИ, группу оценки эффективности НХТ местно-распространенного РМЖ при помощи КУЗИ, группу оценки эффективности КУЗИ в сравнении с МРТ в дифференциальной диагностике реактивных изменений ткани молочной железы после проведения комбинированного лечения и локального рецидива РМЖ.

В итоге было обследовано 1203 женщины и проведено 1289 исследований.

Данная работа проводилась с учетом рекомендаций ведущих российских и зарубежных профессиональных ассоциаций.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная классификация паттернов контрастирования и количественные показатели перфузии при КУЗИ эффективны в ранней диагностике рака молочной железы и могут быть предикторами определения суррогатного молекулярного подтипа РМЖ.

2. Разработанная методика КУЗИ эффективна для поиска сигнальных ЛУ при низкой себестоимости и отсутствии лучевой нагрузки.

3. КУЗИ по диагностической эффективности сопоставима с МРТ в ранней диагностике унифокального рака молочной железы, оценке эффективности НХТ местно-распространенного РМЖ и дифференциальной диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ, что позволяет в некоторых случаях заменить МРТ на КУЗИ и тем самым уменьшить затраты учреждений здравоохранения на проведение обследования пациенток.

4. Предложенная математическая модель принятия решений на основании данных КУЗИ и мультимодальный алгоритм онкомаммоскрининга, основанный на данных диагностической эффективности и ценности методов МГ, УЗИ, АУЗИ и МРТ способствуют раннему выявлению рака молочной железы.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве объекта» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», Утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Связь работы с научными программами, планами

Этический комитет ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России одобрил протокол диссертационного исследования на тему «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы» и утвердил дизайн исследования, форму инфор-

мированного согласия пациента для участия в клиническом исследовании (протокол заседания № 3 от 15.02.2018 года, протокол заседания № 4/224 от 09.12.2019 года).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол №5 от 09.06.2020 года).

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (1203 пациентки, 1289 исследований), применением современного метода диагностики (мультипараметрическое ультразвуковое исследование с использованием соноэластографии и контрастного усиления, выполненное на аппаратах экспертного класса), сопоставлением полученных данных с результатами цифровой маммографии, МРТ с ДКУ и морфологического исследования, а также обработкой полученных данных современными методами статистического анализа.

Выводы логически вытекают из материалов исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенным исследованием и могут являться руководством к работе.

Основные результаты диссертации представлены общественности на научных мероприятиях:

1. Невский радиологический форум (28 апреля 2018 года).
2. IV петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»
Курс мультимодальной визуализации молочной железы (3–4 июля 2018).
3. European Congress of Radiology (Austria, Vienna. March 2018).
4. BIT's 6 International Congress of Gynaecology and Obstetrics-2018/Fukuoka (Japan/July 30-August 1, 2018).
5. V Юбилейный Всероссийский конгресс. XX МЕРОПРИЯТИЕ ROOM. Научный доклад (6-8 сентября 2018 г., Сочи).

6. Первый международный форум онкологии и радиологии. Научный доклад (23-28 сентября 2018 г., Москва).

7. Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Научный доклад (8-10 ноября 2018 г., Москва).

8. European Congress of Radiology (March 2019, Vienna, Austria).

9. Научно-образовательное мероприятие РООМ Школа «Актуальные вопросы диагностики и лечения РМЖ» (Внедрение научных достижений, в практическую онкологию) (85 заседание РООМ). Научный доклад (19 апреля 2019 г., Санкт-Петербург).

10. VI Ежегодный Всероссийский конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (РООМ) «Современная диагностика и лечение рака молочной железы» XXIV МЕРОПРИЯТИЕ РООМ. Научный доклад (05–07 сентября 2019 г., Сочи).

11. XXXI Всероссийская школа по клинической маммологии. Научный доклад (20 апреля – 24 апреля 2020 года, Москва).

12. Конференция «Рак молочной железы: современный подход к диагностике и лечению». Научный доклад (15 июня 2020, Москва).

13. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». Курс мультимодальной визуализации молочной железы. Научный доклад с проведением мастер-класса (22-23 июня 2020, Санкт-Петербург).

14. VII Ежегодный Всероссийский конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (РООМ) «Инновации 2020 в диагностике и лечении Рака Молочной Железы». Научный доклад (03–05 сентября 2020, г. Сочи).

15. Конференция и Школа «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2020». Научный доклад (10-12 сентября, Санкт-Петербург).

16. Конгресс «Радиология – 2020». Научный доклад (16-18 сентября, Москва).

17. Форум «III EAFO Breast Cancer Forum». Научный доклад (10-11 октября 2020, Москва).

18. Ежеквартальная научно-практическая конференции «ОнкоТeX». Научный доклад (29 октября 2020 г., Екатеринбург).

19. Конгресс Российского общества Рентгенологов и Радиологов. Научный доклад (11 ноября 2020 г., Москва).

20. RSNA. Научный доклад. “Multimodal approach in breast imaging. How it works in Russia” (29 of November 2020 Chicago Il. USA).

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научного отделения опухолей молочной железы и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 3 от 25 февраля 2021 года).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе отделений лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научного отделения интервенционной и диагностической радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедры лучевой диагностики медицинского факультета СПбГУ; научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета СПбГУ.

Основные научно-практические положения диссертации используются в учебном процессе на постдипломном этапе образования для ординаторов и курсантов по специальности «Ультразвуковая диагностика» и «Рентгенология» на кафедре лучевой диагностики и научно-клинического и образовательный центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; по специальности «Онкология» на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образователь-

ного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; по специальности «Онкология» «Ультразвуковая диагностика» и «Рентгенология» отдела постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад соискателя

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны автором лично на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснована актуальность темы диссертации, цель, задачи, определены этапы научного исследования, методический подход к их выполнению, а также положения, выносимые на защиту. Автором лично производился сбор литературных данных, их анализ и обобщение. Автором осуществлена разработка первичных учетных документов, лично проведены все мультипараметрические ультразвуковые исследования с соноэластографией и контрастным усилением, и интервенционные процедуры под ультразвуковым наведением. Автором лично проанализированы и интерпретированы данные цифровой МГ и МРТ с ДКУ, лично отработана методика поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью КУЗИ. На основании принципов доказательной медицины определена диагностическая эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением соноэластографии и контрастного усиления в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы и разработан оптимальный алгоритм его применения. Проведенный автором анализ позволил сделать определенные выводы и сформулировать практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 3 (разработка и совершенствование

программ скрининга и ранней диагностики) и п. 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии) паспорта специальности 14.01.12 Онкология и п. 1 паспорта специальности 14.01.13 Лучевая диагностика и лучевая терапия (диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)

Публикации

По теме диссертации опубликованы 71 научные работы, из них 26 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

По результатам диссертационного исследования оформлено 3 патента на изобретения (№ 2016127079/14 от 03.11.2017 г.; № 2016128416/14 от 26.07.2018 г. и № 2018147448 от 25.06.2019).

Получено 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в федеральном государственном научном учреждении «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНиО: «Мульти-параметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и эхоконтрастирования у пациенток с образованиями молочной железы» (№ 2019620435 от 6 марта 2019 г.), «Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением у пациенток с патологией молочной железы» (№ 2019621027 от 17 июня 2019 г.), «Автоматизированное 3D ультразвуковое сканирование пациенток с различной патологией молочной железы» (№ 2019621385 от 29 июля 2019 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти глав собственных результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 328 страницах машинописного текста, включает 88 таблиц и 95 рисунков. Список литературы состоит из 303 источников, из них 30 отечественных и 273 зарубежных авторов.

Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология и факторы риска развития рака молочной железы

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний у женщин как в Российской Федерации, так и во всем мире [1, 4, 7, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2025 году будет зарегистрировано 19,3 миллиона случаев заболевания РМЖ, что составит почти 1 из 4 случаев рака среди женщин. Многие авторы связывают возрастание заболеваемости РМЖ в развивающихся странах с ростом продолжительности жизни, дальнейшей урбанизацией и со все более широким применением гормональных препаратов. Несмотря на то, что пока не удалось существенно снизить заболеваемость раком молочной железы за счет профилактических мер, намечается явная тенденция к увеличению показателей выживаемости за счет раннего выявления и адекватного лечения [1, 31]. Раннее выявление заболевания, когда есть является решающим фактором в борьбе против РМЖ. Кроме того, ранние формы РМЖ требуют меньших финансовых затрат на лечение, чем местно-распространенные и диссеминированные формы заболевания [7, 10].

Возрастает количество исследований, где проводится оценка взаимосвязи между установленными факторами риска и развитием РМЖ. Выделяют наследственные и ненаследственные факторы риска [32]. Наследственный РМЖ составляет от 5% до 10% всех случаев личного или семейного анамнеза РМЖ, рака яичников и наследственных мутаций в гене Breast Cancer 1 (BRCA1), Breast Cancer 2 (BRCA2) и Checkpoint kinase 2 (CHEK2). Риск развития РМЖ по ретроспективным исследованиям для носителей мутации гена BRCA1 в возрасте до 70 лет варьирует

о

т

4

0

%

бездетность, поздний возраст при рождении первого ребенка, прием оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия, употребление алкоголя и высокий индекс массы тела [34].

1.2 Морфологические типы и молекулярно-генетический профиль рака молочной железы

Согласно последней классификации ВОЗ опухолей молочной железы [35] насчитывается около 20 различных морфологических типов. Каждому типу присвоен уникальный морфологический код согласно International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O).

К неинвазивным формам РМЖ относят карциному *in situ*. Согласно современной классификации ВОЗ, карцинома *in situ* определяется как пролиферация атипичных клеток терминальной дольково-протоковой единицы (ТДПЕ), ограниченная одним протоком или более, либо имеющая размер 2мм и более по протяженности. Выделяют дуктальную карциному *in situ* (DCIS) и дольковую карци-

о В зависимости от гистологического строения различают следующие варианты: солидный (узловой), микропапиллярный, криброзный (сетчатый), стелярный, апокриновый, эндокринный, светлоклеточный, перстневидноклеточный и дуктальная карцинома с центральным некрозом. Для всех гистологических форм используется единый ICD-O код 8500/2[35].

п К наиболее важным гистологическим прогностическим факторам относят – степень ядерного полиморфизма (низкая, промежуточная и высокая) и наличие центрального некроза, организация которого впоследствии может привести к формированию микрокальцинатов [36].

t Данные прогностические факторы используются в системе оценки степени дифференцировки (Grade) дуктальной карциномы *in situ*:

– низкая степень дифференцировки (Grade I) – низкий ядерный полиморфизм, центральные некрозы отсутствуют;

а

н

г

л

– умеренная степень дифференцировки (Grade II) – низкий ядерный полиморфизм с центральным некрозом или промежуточный ядерный полиморфизм, центральные некрозы могут быть;

– высокая степень дифференцировки (Grade III) – высокий ядерный полиморфизм, с или без центральных некрозов [35, 37].

От 70 до 80% случаев инвазивного рака молочной железы попадают в категорию протокового типа (инвазивный протоковый рак, ИПР), который, вместо гоомогенного строения, проявляет выраженную морфологическую гетерогенность [38]. Такая гетерогенность ИПР крайне затрудняет диагностику с помощью методов лучевой визуализации, поскольку каждый отличается не только клинической картиной и прогнозом, но и индивидуальными характеристиками медицинского изображения [38].

Согласно последнему 4-му изданию классификации опухолей молочной железы ВОЗ от 2013 года, ИПР поменял свое название на неспецифицированный тип (НТ, англ. – *invasive carcinoma of no special type, NST*) [35]. Остальные 20-30% инвазивных раков относятся к специфическому типу (СТ, англ. – *special type, ST*) РМЖ. В последней классификации к данному типу относят дольковую, тубулярную, криброформную, метапластическую, апокриновую, муцинозную, папиллярную, микропапиллярную, медуллярную и нейроэндокринную карциному [35, 38-40].

Инвазивный дольковый рак (ИДР) является вторым наиболее частым типом, на долю которого приходится 5–15% всех случаев РМЖ [41]. Морфологически ИДР состоит из несвязанных клеток, инфильтрирующих окружающую ткань молочной железы. Инфильтрация обычно не разрушает окружающие анатомические структуры и не вызывает десмопластическую реакцию. Данные патоморфологические особенности строения ИДР отражаются на его лучевой картине [42, 43].

Также выделяют особые типы, к которым, согласно последнему изданию классификации, относят микроинвазивные карциномы и воспалительные формы РМЖ. Микроинвазивная карцинома характеризуется выходом опухолевых клеток за пределы базальной мембраны не более чем на 1 мм и обычно наблюдается при

обширном распространении DCIS. Воспалительная форма РМЖ относится к наиболее агрессивным формам с определенными клиническими и патоморфологическими проявлениями. Иммунный профиль воспалительной карциномы варьируется, но чаще это NST карцинома G3 [39, 44].

Современная онкология ориентируется на персонализированный подход в диагностике и лечении пациентов. При этом важное значение в определении тактики играет молекулярный подтип РМЖ. Анализ экспрессии генов позволил выделить нескольких принципиально различных подтипов РМЖ. Для идентификации подтипа опухоли используется иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена (РЭ англ. – ER), прогестерона (РП англ. – PgR), выявление избыточной экспрессии и/или амплификации онкогена рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (англ. – human epidermal growth factor receptor 2, HER2) и маркера клеточной пролиферации Ki-67. Индекс пролиферации Ki-67 особенно важен для определения различий между подтипами Люминальный А и Люминальный В (HER2 негативный). Различают 5 основных молекулярных подтипа инвазивного РМЖ [36, 38, 45] (таблица 1).

Таблица 1 – Молекулярные подтипы инвазивного РМЖ

Подтип	Клинико-патологические характеристики	Прогноз
Люминальный А	ER и / или PgR положительный [SEP]HER2 отрицательный [SEP]Ki-67 низкий (<14%)	Хороший прогноз
Люминальный В [SEP] (Н Б	ER и/или PgR положительный [SEP]HER2 отрицательный [SEP]Ki-67 высокий (>14%)	Средний прогноз
Люминальный В [SEP] (HER2 положительный)	ER и / или PgR положительный [SEP]Любой Ki-67 [SEP]HER2 и экспрессируется или усиливается	Средний прогноз
HER2 позитивный (не люминальный)	HER2 и экспрессируется или усиливается [SEP]ER и PgR отсутствуют	Плохой прогноз
Трижды негативный	HER2 отсутствует [SEP]ER и PgR отсутствуют	Плохой прогноз

Данные подтипы имеют различные эпидемиологические факторы риска, различную лучевую картину и различные реакции на неoadьювантную химиотерапию [46].

1.3 Система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы Breast Imaging Reporting and Data System

На сегодняшний момент эталоном описания результатов ультразвукового, маммографического и магнитно-резонансного исследований молочной железы является система, разработанная Американским коллегией радиологии American College of Radiology (ACR) – Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [47, 48], которая включает 7 категорий (таблица 2).

Таблица 2 – BI-RADS категории

Категории	Диагноз
1	<ul style="list-style-type: none"> – Нормальная ткань молочной железы – Патология не определяется – Изображение полное – Отсутствуют признаки для комментирования – Вероятность РМЖ 0% – Направление действий: рутинное исследование
2	<ul style="list-style-type: none"> – Доброкачественное образование – Изображение полное – Обнаруженные образования имеют все признаки доброкачественности – Вероятность РМЖ 0% – Направление действий: рутинное исследование
3	<ul style="list-style-type: none"> – Вероятнее доброкачественное образование – Изображение полное – Обнаруженные признаки вероятно доброкачественные – Вероятность Са <2% – Направление действий: повторное исследование через короткий интервал (3-6 месяцев)
4	<ul style="list-style-type: none"> – Подозрительное образование – Обнаруженные подозрительные признаки – Вероятность РМЖ около 30% (2-90%) – Субкатегории: 4a – низкая вероятность, 4b- умеренная вероятность, 4c – высокая вероятность – Направление действий: чрескожная биопсия
5	<ul style="list-style-type: none"> – Высокая вероятность злокачественного образования – Изображение полное – Обнаруженные изменения имеют типичные признаки Са – Вероятность Са 90% – Направление действий: чрескожная биопсия
6	<ul style="list-style-type: none"> – Гистологически верифицированный РМЖ – Гистологическое заключение получено до начала лечения – Направление действий: начать лечение, предоперационная подготовка, оценка эффективности неoadьювантного лечения
0	<ul style="list-style-type: none"> – Изображение неполное – Образование молочной железы нуждается в дополнительных диагностических мероприятиях. – Используется при скрининге – Направление действий: завершение диагностического алгоритма

Категории BI-RADS отражают степень вероятности наличия РМЖ. Выставленная врачом категория определяет дальнейшую диагностическую тактику, то есть маршрутизацию пациентки [49-51].

В предыдущих изданиях системы BI-RADS Американский коллегия радиологии предлагала субъективную классификацию плотности молочной железы, которая включает четыре категории (A-D) в зависимости от процентного содержания железистой ткани и жировой. Категория ACR_a обозначает почти полностью жировую ткань (< 25% железистой ткани), категория ACR_b обозначает рассеянную фиброгландулярную ткань (приблизительно 25-50% железистой ткани), ACR_c указывает на гетерогенно плотную ткань (приблизительно 51-75% железистой ткани), ACR_d обозначает чрезвычайно плотную молочную железу (> 75% железистой ткани).

В пятом издании BI-RADS от 2013 года (D'Orsi C.J., Sickles E.A.,

A
C
R

B
I
-
R
A
D
S
®

1.4 Скрининг рака молочной железы

A Скрининговые программы уже подтвердили свою эффективность и широко используются в европейских странах и США при поддержке различных организа-
1
a
s

ций: American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network, US Preventive Services Task Force, American College of Radiology and the Society of Breast Imaging. Программы отличаются по кратности исследования (ежегодно, раз в два года) и по возрасту начала обследования (с 40 лет или с 50 лет) [54]. Ведущим методом исследования во всех программах является рентгеновская маммография. Задачей скрининговой маммографии является выявление подозрительных участков, нуждающихся в дополнительном обследовании (биопсии под контролем рентгена или УЗИ). По результатам скрининга на дополнительное обследование приглашаются в среднем от 5 до 20% пациенток, прошедших обследование [31, 55, 56].

Необходимо отметить, что только 10% положительных скрининговых маммограмм, на которых были выявлены подозрительные участки (это менее 1% от всех исследований) впоследствии оказываются истинно положительными, что подтверждается верификацией РМЖ [57, 58]. Ложноположительные результаты скрининга приводят не только к стрессу женщины, но и дополнительным финансовым затратам на углубленное обследование [59]. Однако наиболее опасными являются ложноотрицательные результаты МГ скрининга на фоне высокой маммографической плотности (МП), где узловые образования остаются не выявленными [60]. За последнее десятилетие понятие МП получило большой резонанс как в научной литературе, так и в средствах массовой информации, рекомендующих информировать женщин о наличии высокой МП.

Маммографическая плотность является проявлением степени выраженности мастопатии, определяемой соотношением разных элементов структуры молочной железы. Чувствительность МГ в выявлении РМЖ при типе строения ACR_a и ACR_b составляет 85%, однако при увеличении плотности до ACR_c и ACR_d чувствительность МГ при дифференциальной диагностике падает до 48% [61]. Более половины женщин моложе 50 лет и примерно треть женщин в возрасте 50 лет и старше имеют плотный тип строения молочной железы, то есть гетерогенная плотная и чрезвычайно плотная грудь преобладает в 31–43% общей популяции женщин [14, 60]. Также по данным Каприна А.Д. и Рожковой Н.И. (2016, 2018, 2019) следует,

что наиболее плотная структура молочной железы отражает выраженную степень мастопатии типа фибросклероза, являющейся предстартовым фактором с четырех-шестикратным повышением риска развития РМЖ. Исследования показали, что 28-30% случаев РМЖ выявляются на фоне РПМЖ. Также доказано, что МП увеличивается на фоне заместительной гормональной терапии [53, 62].

Следовательно, женщинам с плотной молочной железой требуется дополнительное обследование методом, для которого плотные структуры не являются препятствием к визуализации. К данным методам относятся ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография [60].

Все большую популярность набирает использование компьютерных программ для обнаружения РМЖ [64-66]. После появления на рубеже тысячелетий цифровой МГ, данные медицинской визуализации стали доступны в формате, поддающимся вычислительному анализу [67-69]. Огромный объем скрининговых случаев в сочетании с прогрессом в вычислительной технике (как с аппаратной, так и с программной точки зрения) привел к созданию систем автоматизированной диагностики. Ранние автоматизированные системы известны как САД (АС, англ. – Computer-aided detection), из которых Icad Secondlook и Image Checker являются наиболее широко известными. САД-системы предназначены для того, чтобы выявлять области интереса (ОИ, англ. – Region of interest, ROI) и представлять их непосредственно рентгенологу для анализа, фактически давая больше информации для интерпретации. Однако, САД-системы дают большое количество ложноположительных ОИ, что увеличивает время чтения маммограмм [70-72].

Следующим этапом технологического прогресса стало создание технологий Искусственного интеллекта (ИИ, англ. – Artificial intelligence, AI). К технологиям ИИ относят: Глубокое обучение (ГО, англ. – Deep learning, DL); Нейронная сеть (НС, англ. – Neural networks, NN). ГО позволяет разрабатывать компьютерные аналитические подходы в области анализа изображений, включая изображения медицинской визуализации и гистологии. Данный подход уже произвел революцию, уменьшив частоту ошибок с 25,7 до 17,0%. НС представляет собой математическое моделирование структуры и функции биологических объектов, обладает большой

способностью к распознаванию изображений и зарекомендовала себя как хороший инструмент для оценки границ и цветов образований [73-75].

Традиционные подходы к машинному обучению достаточны для поддержки принятия простых решений, таких как обнаружение злокачественных новообразований и оценка плотности. Это могло бы позволить при использовании технологий ИИ добиться низких показателей повторного вызова пациенток при прохождении скрининга, а также точности программ двойного чтения. Нынешний Европейский стандарт двойного чтения, за которым следует арбитражное разбирательство либо посредством третьего опытного рентгенолога, либо через междисциплинарную группу, может быть изменен путем объединения принятия решений людьми и программным обеспечением, при условии слепого просмотра [66–68]. В перспективе ГО может сместить парадигму от простого клинического решения САД к подлинно независимому чтению [66].

1.5 Мультимодальная диагностика протокового рака *in situ* (DCIS) молочной железы

По данным мировой литературы, в настоящее время карцинома *in situ* (CIS) составляет 20–40% от всех вновь выявленных случаев РМЖ [6]. Протоковая карцинома *in situ* (англ. – Ductal carcinoma *in situ*, DCIS) считается облигатным предраком, наличие которого повышает риск развития инвазивных форм РМЖ на 60%. Развитие инвазивной формы из DCIS может происходить в течение 5–10 и более лет, что требует обязательного лечения во избежание перехода в инвазивную форму РМЖ и для исключения возможности микроинвазии [76–79].

DCIS представлен тканью молочной железы, пронизанной расширенными протоками, заполненными крошковидными массами, солидными пролифератами с очагами некроза, которые образуют кальцинаты, видимые на маммограммах [80].

Клинические проявления DCIS неспецифичны, не отличаются от картины мастопатии. Могут быть односторонние кровянистые или янтарные выделения из соска, характерные для инвазивного РМЖ [37]. По данным Solin с соавт. [81] у

носителей мутации гена BRCA2 чаще наблюдается развитие DCIS, чем у носителей других мутаций, таких как BRCA1 и CHEK2.

Для обеспечения адекватной хирургической резекции DCIS нужно помнить, что степень распространения DCIS по протокам больше, чем ожидается, и истинные размеры DCIS могут превышать размеры участка скопления микрокальцинатов на маммограмме [82]. В 40% случаев микроскопические и рентгенологические размеры DCIS отличаются более чем на 2 см [6]. Несоответствие рентгенологических и морфологических размеров DCIS приводит к нерадикальным операциям. Остатки DCIS являются источником рецидивов, а в случае микроинвазии – регионарных метастазов [83]. Приблизительно у 15% женщин, несмотря на проведенное комбинированное лечение (лампэктомию и лучевая терапия), при динамическом наблюдении выявляются локальные рецидивы, которые более чем в 50% случаев носят инвазивный характер. Также отмечено, что после лечения DCIS в 6% случаев обнаруживают контралатеральный РМЖ [81].

Трудности лучевой диагностики заключаются в том, что DCIS стелется в виде тонких, внутрипротоковых структур разной протяженности [83], сопровождается микрокальцинатами, участками нарушения архитектоники ткани молочной железы и накоплением контрастного препарата в зоне пораженного протока [84-87]. Маммографический скрининг позволяет дифференцировать DCIS и доброкачественные внутрипротоковые поражения молочных желез; адекватно оценивать степень распространения в случае гистологической верификации DCIS [83], способствует повышению выявляемости с 2% до 20%, снижению смертности от РМЖ. Микрокальцинаты часто являются единственным «маяком» DCIS [15, 37, 47, 82, 83, 88]. Однако не все случаи DCIS проявляются микрокальцинатами, что снижает чувствительность рентгеновской МГ на 27–80% [85].

Несмотря на достижения ЦМГ, эффект суперпозиции тканей ограничивает ее возможности. Рентгенологический томосинтез молочной железы (ЦТ) исключает это недостаток за счет трехмерной визуализации на основе формирования реконструкции срезов шагом 1 мм, повышая возможности диагностики при высокой МП [54, 88-90]. По данным литературных источников, ЦТ и ЦМГ в диагностике

DCIS обладают чувствительностью 92,9% и 88,8%, специфичностью 87,9% и 75,2%, положительными прогностическими значениями 77,8% и 62,1%, отрицательными прогностическими значениями 96,4% и 93,6% соответственно [81, 84, 87]. Вместе с тем, не следует забывать о некотором повышении дозовой нагрузки на молочную железу [90]

Контрастная спектральная маммография (КСМГ) или контрастная двуэнергетическая маммография — это новый перспективный метод визуализации молочной железы. При КСМГ контрастное вещество на основе йода вводится внутривенно за две минуты до получения маммографических изображений. Метод использует получение низко- и высокоэнергетических изображений. Низкоэнергетическое изображение похоже на ЦМГ, в то время как высокоэнергетическое изображение используется для создания так называемого «рекомбинированного изображения», в котором можно оценить информацию о контрастном усилении зоны интереса [93, 94]. Обзор последних публикаций показал, что эффективность КСМГ превосходит ЦМГ при диагностике инвазивного рака молочной железы, однако в оценке микрокальцинатов и степени распространения DCIS КСМГ лишь незначительно повышает возможности ЦМГ, а также не влияет на принятие решения об объеме хирургического лечения. Согласно исследованию Houben с соавт. [81], характеристики КСМГ в диагностике DCIS (различия по сравнению с ЦМГ представлены в скобках) составили: чувствительность 93,8% (+3%), специфичность 36,6% (-2,5%), положительное прогностическое значение 54% (0%) и отрицательное прогностическое значение 88,2% (+4%).

Достаточно важную роль в диагностике внутрипротоковых изменений молочной железы играет классическая дуктография. Данный метод выполняется только при наличии выделений из молочной железы вне периода беременности и лактации, так как контраст вводится только в сецернирующий проток [95, 96]. Выделение из сосков - относительно распространенный симптом в клинической практике [97]. Патологические выделения из соска чаще имеют односторонний, спонтанный характер, цвет может быть кровянистым, прозрачным или янтарным. При-

чиной патологических выделений из протока чаще бывают такие доброкачественные изменения как папиллома, эктазия или воспалительные изменения протока, при этом доля злокачественных образований варьирует в пределах 6-20% случаев [98]. К дуктографическим признакам DCIS относят пристеночные дефекты наполнения контрастного вещества, «обрыв» протока, выход контрастного вещества за пределы протока при инвазии стенок [98-101].

На протяжении десятилетий обычная дуктография была единственным диагностическим методом, способным визуализировать млечные протоки. В настоящее время диагностика протокового дерева основана на мультимодальной концепции, которая сочетает в себе ультразвук высокого разрешения с МР-маммографией и дуктоскопией и имеет чувствительность и специфичность до 95% [102].

Возможности нативного (без контрастного) УЗИ в выявлении и оценке распространения DCIS весьма ограничены. Экспертные УЗ сканеры позволяют выявлять микрокальцинаты более 400 микрон, что больше характерно для доброкачественного процесса, невозможна оценка формы и точной локализации микрокальцинатов с помощью ультразвука [85]. В практической работе ультразвуковое исследование довольно часто используется для наведения иглы при проведении трепанбиопсии [103]. К выявляемым ультразвуковым признакам DCIS относятся солидные образования неправильной формы с нечетким контуром и гипэхогенные участки нарушения структуры неправильной формы по ходу измененных протоков [84, 85]. L. Tabar в своих работах отмечает, что наличие множественных локусов кровотока при доплеровском картировании в проекции измененного протока может указывать на развитие DCIS [12-14].

При использовании контрастного усиления при ультразвуковом исследовании, признаком DCIS может являться наличие участка неправильной формы с нечетким контуром и гетерогенным усилением [26, 104]. Также при DCIS может наблюдаться спикурообразный паттерн контрастирования, с интенсивным накоплением и последующим быстрым вымыванием контрастного вещества, что характеризуется 3 типом кинетической кривой [105].

МРТ в диагностике DCIS является методом выбора, а также используется для оценки распространенности изменений у пациенток с диагностированной DCIS до этапа определения тактики лечения [106, 107]. За последние десятилетия многими авторами было определено, что чувствительность МРТ при диагностике DCIS значительно повысилась и намного превосходит показатели чувствительности при маммографии (МГ) (92% и 56%, соответственно) [86, 108, 109]. МР-диагностика показала себя как более точная методика в характеристике протяженности DCIS, вероятно, вследствие возможности отразить васкуляризацию опухоли, плотность и проницаемость сосудов. Чувствительность МРТ достигает 89% в оценке протяженности DCIS в сравнении с 55% при МГ и 47% при УЗИ молочных желез [82, 83].

Кроме того, по данным некоторых авторов МРТ позволяет визуализировать DCIS при отсутствии скоплений микрокальцинатов (МГ-окультные формы) [110, 111].

В 60–81% случаев DCIS визуализируется на МРТ как участок накопления контрастного препарата в виде зоны контрастирования. Реже, в 14-41% случаев – это объемное образование (узел) или очаг (1–12%) [82, 83, 86, 106, 110, 111]. Не узловая форма DCIS может проявляться различными паттернами контрастирования, наиболее распространенным из которых является фокальное контрастирование (41-64%) и гетерогенное контрастирование (16-29%). Реже встречается сетчатое, а также контрастирование в виде сгруппированных колец [82, 83, 86].

При динамическом контрастировании в первые минуты исследования DCIS чаще всего характеризуется быстрым, интенсивным накоплением контрастного вещества (в 49-68% случаев). Отсроченная фаза более вариабельна и характеризуется выходом кривой в фазу «плато» в 20–52% случаев; быстрым вымыванием (28-44%) и постепенным дальнейшим накоплением (20–30%) [111, 112]. DCIS, представленная не узловым образованием, характеризуется отсроченным контрастированием. Узловая форма DCIS чаще характеризуется быстрым вымыванием либо выходом кинетической кривой в фазу «плато» [86, 112].

МРТ молочных желез с динамическим контрастным усилением позволяет визуализировать накопление парамагнетика не только в проекции визуализируемых на МГ микрокальцинатов, но также и в зонах DCIS без микрокальцинатов [111].

1.6 Мультимодальная лучевая картина инвазивного рака молочной железы

В связи с патоморфологическими особенностями строения, ИДР не формирует уплотнение, что затрудняет его обнаружение с помощью клинической пальпации [113]. Также авторы отмечают, что до 30% ИДР оккультны на маммограммах, поэтому ИДР часто выявляется на более поздних стадиях [114]. В остальных случаях на маммограммах ИДР определяется как участок асимметрии или в виде узлового образования с низкой рентгеновской плотностью. Иногда ИДР при УЗИ может имитировать диффузную мастопатию. Чувствительность УЗИ в выявлении ИДР варьирует от 68 до 98% в различных исследованиях. Chiorean с соавт. [113] определили высокую эффективность эластографии в определении ИДР, особенно в случаях, когда в В-режиме ИДР имитировал доброкачественные изменения. Также к особенностям ИДР авторы относят наибольшее число мультицентричных и мультифокальных форм по сравнению с НСР [115].

К клиническим проявлениям НСР следует отнести пальпируемое, спаянное с окружающими тканями образование или уплотнение, которое может сопровождаться утолщением или втяжением кожи и/или соска, симптомом площадки или лимонной корки. Также могут пальпироваться плотные, малоподвижные регионарные лимфатические узлы, что может указывать на их метастатическое поражение. При диффузной форме рака молочной железы наблюдается резкое увеличение размеров пораженной молочной железы, гиперемия кожи, при этом узловые образования могут не пальпироваться [35, 44].

Унифокальная инвазивная форма РМЖ с помощью методов лучевой диагно-

с

т

и

к

и

Билатеральный рак подразделяют на две формы: синхронную, когда РМЖ в

к
о
н
т
р
а
л

а Согласно фундаментальным исследованиям Lazlo Tabar неспецифицированный рак наиболее часто определяется в виде узла без микрокальцинатов. При этом $\frac{2}{3}$ всех узлов имеют неправильную форму и спикулообразный контур, а $\frac{1}{3}$ узлов ϕ овальную или округлую форму с четкими, неровными контурами. В своих работах Lazlo Tabar описывает их как звездчатые и округлые опухолевые узлы [8, 11–14].

ь МГ картина звездчатого узла без микрокальцинатов в большинстве случаев (80%) встречается при неспецифицированном раке люминального А и В подтипа [44, 116]. Аналогичную картину также чаще имели дольковый и тубулярный РМЖ [38]. Отличительным УЗ признаком люминального А подтипа по литературным данным [117] является гиперэхогенный ареол вокруг опухоли, который отображает десмопластическую реакцию окружающей ткани и последующая акустическая тень. Люминальный В подтип более часто на МГ проявлялся в виде звездчатого узла или участка нарушения архитектоники ткани молочной железы, для него же характерно наличие гиперэхогенного ареола и микрокальцинатов. Звездчатый узел с плеоморфными микрокальцинатами в структуре и в окружающих тканях, имеющих сгруппированное или сегментарное распределение, чаще наблюдается при HER2 позитивном раке молочной железы. Наличие микрокальцинатов может указывать на внутритротоковый компонент РМЖ [118].

я Определяемые с помощью методов лучевой диагностики округлые или овальные опухолевые узлы с лобулярным контуром и последующим акустическим

л
я
е
т

усилением при гистологическом и иммуногистохимическом анализе чаще относятся к трижды негативному (ТН, англ. – triple negative, TN) молекулярному подтипу РМЖ (в 63%). Четкий контур ТН РМЖ исследователи связывают с неинфильтративным процессом, обусловленным быстрым ростом опухоли [36, 38, 45, 116-118]. Для ТН РМЖ как правило не характерно наличие микрокальцинатов. Из морфологических типов РМЖ, данную лучевую картину чаще имеют муцинозная, медуллярная, метапластическая, апокриновая, папиллярная и нейроэндокринная карцинома [118].

К важным структурным характеристикам РМЖ, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с доброкачественными образованиями можно отнести коэффициент жесткости. Известно, что большинство гистотипов и молекулярных подтипов РМЖ имеет высокие показатели жесткости за счет повышенной клеточной плотности и большого количества фиброзной ткани. Согласно литературным данным наибольшие показатели жесткости наблюдались у люминального В подтипа (125.2 ± 29.2 кПа) и HER2 положительного РМЖ ($160,3 \pm 56,2$ кПа), а наименьшие показатели жесткости у трижды негативного рака молочной железы $44,6 \pm 61,8$ КПа [119].

К важным функциональным характеристикам РМЖ, отличающим его от доброкачественных образований относятся показатели васкуляризации, такие как ангиоархитектоника и перфузия. Люминальный А рак чаще имеет гиповаскулярный кровоток. По данным литературы, наиболее васкуляризированные опухоли (при доплеровском картировании) чаще других имели люминальный В (HER2 положительный) и HER2 позитивный (не люминальный) молекулярный подтип [116]. Предыдущие исследования показали, что чрезмерная экспрессия HER2 тесно связана с повышенным ангиогенезом и экспрессией фактора роста эндотелия сосудов – (ФРЭС, англ. – vascular endothelial growth factor, VEGF) [117]. Трижды негативный рак характеризуется кольцевидным усилением, за счет выраженной центральной зоны некроза по данным МРТ и гиповаскулярным кровотоком по данным ультразвукового доплеровского картирования [118].

При ACR_d и ACR_c типе строения молочных желез около 20-30% случаев инвазивных раков пропускается на маммограмме. Чувствительность ЦМГ снижается с увеличением МП из-за суперпозиции тканей, симулирующей опухоль, приводящей к гипо- и гипердиагностике [120].

Новые рентгенологические технологии (ЦТ и КСМГ) нивелируют ложные результаты на фоне РПМЖ, исключая суммационный эффект наложения изображений. Многие авторы сходятся во мнении, что применение ЦТ значительно увеличивает частоту выявления РМЖ, в частности, инвазивного рака и одновременно снижает количество ложноположительных результатов по сравнению с ЦМГ [52, 87, 88, 90-92, 102, 121-123].

КСМГ позволяет визуализировать васкуляризированные образования молочной железы, что до недавнего времени считалось прерогативой МРТ с ДКУ [93, 123-129]. Согласно публикациям, КСМГ превосходит по эффективности ЦМГ при обследовании пациенток с жалобами на образование в молочных железах, у пациенток с высоким риском развития РМЖ, и женщин, у которых были выявлены изменения в ходе проведения скрининговой МГ [81, 124, 127, 129]. По некоторым данным [124], КСМГ высокоэффективна даже в сравнении с использованием ЦМГ в сочетании с прицельным ультразвуковым исследованием. Большинство последних наблюдений демонстрируют результаты сопоставимой эффективности КСМГ и МРТ с ДКУ [125, 130-132]. Размеры злокачественных образований, определяемых с помощью КСМГ и МРТ с ДКУ также были сопоставимы [94]. При сравнении разрешающей способности КСМГ превышает МРТ в 10 раз [81, 122, 130, 132]. Сторонники КСМГ в качестве ее преимуществ отмечают меньшее время исследования, большую доступность, комфорт и меньшее чувство тревоги у пациенток по сравнению с МРТ с ДКУ [94, 133]. Однако, по результатам мета-анализа [127], КСМГ, наряду с высокими показателями чувствительности – 98% (ДИ 96–100), имеет низкие значения специфичности – 58% вследствие обилия артефактов (ДИ 38–77).

В мировой литературе мы не нашли публикаций о сравнении диагностической эффективности КСМГ и контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУЗИ) образований молочной железы.

Многими исследованиями было доказано, что МРТ молочной железы представляет собой наиболее чувствительный метод визуализации не только в случае DCIS, но и при инвазивном РМЖ. МРТ с ДКУ молочной железы имеет чувствительность в диагностике инвазивного рака более 95% и является наиболее точным методом визуализации для оценки истинного размера опухоли [21, 83, 86, 108, 109]. Как правило, информативность МРТ не зависит от плотности молочной железы, но наличие выраженного фонового паренхиматозного усиления может затруднять интерпретацию изображений, в отличие от МГ, снижение чувствительности МРТ при этом не наблюдается [109]. В последней редакции BI-RADS от 2013 г. структура строения по данным МРТ оценивается от А до D (по аналогичному принципу, что и при МГ). Однако главным преимуществом МРТ является то, что метод улучшает выявление рака с высокой ангиогенной активностью [108]. Одним словом, с помощью МРТ за счет контрастного усиления возможно выявлять неблагоприятные молекулярные подтипы РМЖ. В результате, по данным Kuhl с соавт., [86, 108, 109] частота интервального рака у женщин, проходящих МРТ-скрининг, была снижена до нуля. МРТ позволяет обнаружить дополнительные ипсилатеральные фокусы РМЖ, которые, как известно, по результатам гистологического исследования, обнаруживаются до 25% от всех случаев [134]. МРТ имеет наибольшую чувствительность в обнаружении синхронного контралатерального и оккультного РМЖ, которые встречаются со средней частотой 4% [135–137].

В разработанной мировыми экспертами Matthias Dietzel и Pascal Baltzer системе оценки МР-изображений – шкале Кайзера - Kaiser Score [138], в отличие от лексикона системы BI-RADS для МРТ, включено 4 независимых критерий - контур опухоли, кинетическая кривая, внутреннее контрастное усиление, признаки наличия отека, совокупно представленные в виде диаграммы. Вычисляемый с помо-

щью шкалы Кайзера итоговый балл надежно оценивает вероятность злокачественного процесса при обосновании заключения независимо от опыта исследователя [138].

Также многочисленными исследованиями показана эффективность МРТ с ДКУ молочной железы при обследовании женщин из группы повышенного риска, особенно с мутациями гена BRCA1 и 2 [22, 139]. Также МРТ молочных желез является методом выбора для обследования пациенток после аугментационной или реконструктивной пластики молочных желез имплантатами [20, 140].

Вместе с тем, МРТ не имеет широкого практического применения [141], поскольку наряду с дорогостоящим исследованием, оно не всегда дает желаемый результат. В частности, недостаточная эффективность предоперационной МРТ увеличивает частоту мастэктомий и повторных иссечений из-за неполной информации о положительных хирургических краях [82].

Ультразвуковое исследование также имеет ряд преимуществ и недостатков. Отсутствие лучевой нагрузки, простота использования, доступность, разрешение позволяют эффективно диагностировать РМЖ и получать информативный материал при контролируемой биопсии, обследовать детей и беременных женщин, эффективно при мониторинге доброкачественных заболеваний, в диагностике поражения регионарных лимфатических узлов, включая надключичные лимфатические узлы [17, 142], области постмастэктомического послеоперационного рубца [18, 143].

УЗИ целесообразно между раундами маммографического скрининга для выявления интервального рака при высокой маммографической плотности, что широко используется в Китае [58, 144].

К недостаткам ручного УЗИ относят снижение визуализации глубокорасположенных образований (глубже 2-3 см). Снижается эффективность визуализации изоэхогенных образований особенно на фоне жировой инволюции. Многие авторы сходятся во мнении, что эффективность УЗИ резко снижается при диагностике рака *in situ*, который отображается в виде сгруппированных микрокальцинатов и участков нарушения архитектоники ткани молочной железы [149-151].

Некоторые характеристики, определяемые при УЗИ В-режиме, недостаточны для эффективной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований. Ряд вариантов проявления РМЖ могут имитировать доброкачественные образования и наоборот доброкачественные образования по форме, контуру, ориентации и акустическим эффектам могут быть сходны со злокачественными [18, 58].

Учитывая один из важных недостатков УЗИ – операторозависимость, не всегда позволяющую просканировать всю объемную железу, используют трехмерное (3D) автоматическое ультразвуковое сканирование (АУЗИ, англ. – Automated Breast Ultrasound, ABUS) [145], которое обеспечивает трехпроекционное сканирование сверхдлинным датчиком 15,4 см с частотой 14-6 МГц с последующей реконструкцией срезов на рабочей станции [146, 147] с просмотром за 2, 9 мин. [60, 148]. Преимущество в получении коронарных срезов позволяет улучшить выявляемость мелких деталей, важных для дифференциальной диагностики.

Согласно результатам мультицентрового исследования Brem с соавт. [60], АУЗИ как дополнительный метод к скрининговой маммографии у женщин с высокой МП повышает выявляемость РМЖ. Так, РМЖ был диагностирован при скрининге у 112 женщин (общее количество обследуемых – 15318): 82 с помощью скрининговой маммографии и еще 30 с помощью АУЗИ, что увеличило чувствительность комбинированного чтения на 26,7% [60, 144].

Вместе с тем, возможности серошкального В-режима не исчерпаны. Наряду с оценкой анатомических структур молочной железы, патологического очага согласно системе BI-RADS [47, 152] современное УЗИ позволяет оценивать жесткость патологического очага, благодаря технологии эластографии [153], так называемой ультразвуковой пальпацией. Еще во времена древних греков и египтян считалось, что жесткие, несмещаемые образования молочной железы имеют высокую вероятность быть злокачественными. В экспериментах *in vitro* было доказано, что разница в жесткости злокачественных образований молочной железы и доброкачественных существенна и имеет высокую диагностическую точность [119, 154, 155].

Существует два типа ультразвуковой эластографии: компрессионная и эластография сдвиговой волны. Компрессионная эластография – это качественная технология, которая оценивает жесткость за счет деформации исследуемой области вследствие приложения внешней силы, а именно компрессии датчиком [28, 156]. Как дополнительный критерий используется полуколичественный анализ жесткости – коэффициент жесткости (англ. – Strain Ratio, StR) который отражает соотношение жесткости образования к жиру.

При эластографии сдвиговой волны воздействие на ткани оказывает сила давления мощного ультразвукового луча. Смещение тканей регистрируется аппаратом и выводится на экран в виде количественного показателя скорости звуковой волны в м/с. Скорость сдвиговой волны будет выше там, где упругость ткани больше [103, 155, 157, 158].

В ряде исследований показано сравнительное равновесие эффективности компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны при дифференциации доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. Так, Chang с соавт. [159] сравнили показатели жесткости по данным компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны у 150 пациенток. Диагностическая эффективность сдвиговой и компрессионной эластографии были схожими, но чувствительность и специфичность методов различались в зависимости от гистологического типа, степени злокачественности и размера опухоли. В данном исследовании авторы показали, что компрессионная эластография обладает большей специфичностью, но меньшей чувствительностью в сравнении с эластографией сдвиговой волны. Youk с соавт. [160] сравнили качественные (визуальное цветное картирование жесткости) и количественные (Strain Ratio; Кра; m/s) показатели жесткости двух типов эластографии на 79 пациентках и показали их сопоставимость.

Пороговое значение коэффициента жесткости StR для компрессионной эластографии, позволяющее дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования молочной железы, по данным Itoh с соавт., соответствует 4,3 [161]. Пороговое значение StR, по данным А. Thomas с соавт., равно 2,45 (чувствительность 81%; специфичность 89%) [162, 163], а по нашим данным соответствует

4,0 (чувствительность 97,5%; специфичность 80,7%) [161, 164].

В клинической практике в настоящее время компрессионная ультразвуковая эластография считается наиболее распространенным методом визуализации молочной железы. При компрессионной эластографии генерируется цветовая карта, в которой определенному цвету соответствуют жесткие и эластичные участки. Большинство авторов сходятся во мнении, что дополнение эластографии к серошкальному В-режиму значительно повышает диагностическую эффективность ультразвукового исследования образований молочной железы. Так, согласно результатам Thomas с соавт., [163], чувствительность В-режима 91,8%, а специфичность 78%. Компрессионная эластография увеличивает специфичность до 91,5%. Указанные результаты сопоставимы с данными Umemoto с соавт. [166].

При диагностике доброкачественных образований использование эластографии повышает диагностическую достоверность, тем самым сокращая количество неоправданных трепанбиопсий. Многие авторы отмечают, что данные эластографии особенно важны при категории IV по системе BI-RADS, так как позволяют снижать частоту ложноположительных результатов [28, 156, 160, 167-170]. Вместе с тем, снижается эффективность технологии при движении пациента (например, дыхательные движения или незначительные изменения положения), которые могут изменять области сдвига тканей, приводя к ошибкам в расчетах жесткости.

С учетом достоинств методики, классификация Itoh с соавт., основанная на цветовом картировании образований в соответствии с их жесткостью насчитывающая 6 эластотипов [161, 165], одобрена и введена Американской коллегией радиологов в систему BI-RADS [47, 152].

Важным достоинством УЗИ является также возможность оценки васкуляризации образования. Ультразвуковое определение васкуляризации патологического очага возможно с помощью двух методик: доплера и внутривенного введения эхоконтрастного вещества [142, 171]. Микрососудистая плотность образования (МСП) в настоящее время является стандартным критерием для оценки ангиогенеза – важного показателя роста и метастазирования опухоли различных локали-

заций. На сегодняшний момент МСП стандартно определяется при биопсии опухоли. Однако из-за неоднородности опухоли трепан-биоптат может не полностью отражать характер микрососудистого русла [25, 29, 172-178]. Из всех методов визуализации компьютерная томография (КТ) и МРТ обладают хорошим пространственным и временным разрешением и позволяют количественно определять перфузию крови на уровне капилляров, однако применение этих методов в диагностике молочной железы ограничено дозой нагрузкой КТ, а также сложностью и трудоемкостью МРТ [29]. Традиционное цветное доплеровское картирование (ЦДК) не чувствительно к низкоскоростному кровотоку и позволяет визуализировать сосуды диаметром не менее 100 μm , что ограничивает его применение при оценке неоваскуляризации опухоли, так как диаметр капилляров при этом составляет 5-10 μm [171, 179, 180].

Первым доплеровским признаком, используемым для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований, было обнаружение локусов кровотока. Cosgrove с соавт. (1993) [179] сообщили, что 99% злокачественных образований содержат кровеносные сосуды, тогда как только 3% доброкачественных имеют доплеровские сигналы. Позже бурное развитие ультразвуковых технологий позволило распознавать кровотоки даже при доброкачественных образованиях. Еще одним признаком доплеровского исследования являлась оценка распределения локусов кровотока в образовании. Так, Raza с соавт. (1997) [181] сообщили, что наличие проникающих сосудов является диагностическим критерием злокачественности.

Однако согласно последним публикациям, использование доплеровского цветного картирования в мультипараметрическом ультразвуковом исследовании не влияет на окончательную оценку патологического очага по системе BI-RADS. Так, например, только 57%-64% злокачественных образований имеют повышенную васкуляризацию [172, 182, 183]. Watanabe с соавт. в мультицентровом проспективном исследовании определили чувствительность и специфичность В-ре-

с

т

и

,

жима как 97,6% и 38,3%, соответственно. При добавлении к исследованию цветового доплеровского картирования операционные характеристики увеличивались незначительно – чувствительность до 97,9% и специфичность до 41,5% [171, 184].

Контрастно усиленное ультразвуковое исследование (КУЗИ, англ. – Contrast enhanced ultrasound, CEUS) – новая технология с высоким пространственным и временным разрешением, позволяющая объективно визуализировать ангиоархитектонику опухоли с помощью стереоскопических (пространственных) изображений в режиме реального времени [185-189]. При этом микропузырьковые контраст-вводимые внутривенно (в кубитальную вену), циркулируют по кровеносным сосудам, что позволяет визуализировать микрососудистую сеть исследуемой опухоли за счет повышения отражения акустического сигнала [190, 191]. Наиболее широко применяемые МКВ для ультразвуковой диагностики (Соновью, англ. – SonoVue Bracco Imaging) представляют собой микропузырьки инертного газа (гексафторид серы SF₆), инкапсулированные в фосфолипидную оболочку диаметром 2,5 мкм, равным диаметру эритроцита [192]. SF₆ легко диффундирует через мембраны альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. Соответственно МКВ не обладают гепато- и нефротоксическим действием и могут широко применяться у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью [191]. Основная нагрузка при использовании МКВ приходится на легочную и сердечно-сосудистую систему, из чего и вытекают противопоказания к применению МКВ [193, 194].

МКВ свободно проходят через капилляры и распространяются в кровеносной системе аналогично эритроцитам. МКВ циркулируют интраваскулярно и не выходят за пределы сосудистой стенки, что позволяет отнести их к агентам пула крови, схожими с мечеными эритроцитами, используемыми в ядерной медицине [195-197]. В этом их отличие от ионных контрастных веществ, применяемых в КТ и парамагнетиков для МРТ, где контрастные вещества проникают через эндотелий сосуда [198, 199]. Физический эффект контрастного усиления достигается взаимодействием микропузырьков и ультразвуковых волн. Мембраны микропузырьков служат границей раздела фаз, что приводит к сильному обратному рассеиванию

ультразвукового сигнала и повышению эхогенности микропузырьков [182, 200]. При использовании КУЗИ удается достичь усиления ультразвукового сигнала примерно до 30 дБ, что соответствует 1000-кратному усилению [201-203]. При высокой микрососудистой плотности образования резко повышается интенсивность контрастного усиления, что позволяет визуализировать его ангиоархитектонику [175, 204].

Еще одной особенностью МКВ является то, что они разрушаются под действием ультразвука, причиной этого служат высокая акустическая мощность и долгое непрерывное сканирование зоны интереса [176, 205, 206]. Разрушение микропузырьков приводит к потере контраста, что не только снижает качество изображения, но и может привести к имитации симптома вымывания МКВ [204, 206-208]. Уменьшить разрушение микропузырьков можно путем использования оптимальных (низких) установок механического индекса (англ. – Mechanical index, MI), не превышающих 1,0. Важно иметь в виду, что динамика притока (англ. – wash in) и оттока (англ. – wash out) МКВ, как правило, различны у доброкачественных и злокачественных образований.

К еще одному отличию от МРТ с ДКУ и КСМГ, при которых также используют контрастные вещества для дифференциальной диагностики образований молочной железы, следует отнести возможность с помощью КУЗИ определять перфузию исследуемого очага в режиме реального времени [185]. К качественным характеристикам перфузии образования большинство авторов относят:

- степень контрастного усиления образования относительно окружающих тканей – изо-, гипо-, гипер-, аконтрастные [209], некоторые авторы предпочитают использовать термин васкулярные [185];
- внутреннее распределение контрастного усиления: гомогенное и гетерогенное контрастирование [189, 210];
- наличие или отсутствие дефектов перфузии в очаге поражения после введения контрастного вещества [190];

- последовательность распределения контрастного усиления в образовании – центрипетальное (от периферии к центру) и центрифугальное (от центра к периферии) усиление [194];
- наличие или отсутствие радиально-проникающих сосудов из окружающей ткани по направлению к очагу поражения [210];
- характер краев очага поражения после введения контрастного вещества – размытые или четкие [201, 211];
- наличие или отсутствие усиления вокруг очага поражения после введения контрастного вещества [175, 203].

Сосудистая архитектура зоны интереса может быть соотнесена с паттерном контрастирования. При этом для диагностики образований молочной железы на сегодняшний момент разработаны следующие классификации паттернов контрастирования. Одни из первых описали паттерны контрастирования китайские ученые He Liu с соавт., [104] в 2009 году. На основании сопоставления сосудистого рисунка в режиме контрастного усиления с данными патоморфологического исследования они выделили 5 паттернов контрастирования: аконтрастный, гомогенный, периферический, регионарный и гетерогенный паттерны [104]. Xiao Xiaoyun с соавт. [212] в своей фундаментальной работе в 2014 году разработали систему оценки контрастного усиления образований молочной железы, состоящую из 5 паттернов, где паттерн 1 характеризуется отсутствием усиления в образовании с четким отграничением от окружающих тканей. При паттерне 2 в образовании отмечается усиление синхронное с окружающей тканью, без четкого контура в режиме эхоконтрастирования. При паттерне 3 образование округлой или овальной формы с четким контуром (иногда с кольцевидным усилением) характеризуется более ранним гомогенным или гетерогенным усилением по сравнению с окружающей тканью. Объем образования практически идентичен при контрастировании и в В-режиме. Паттерн 4 – образование неправильной формы, с четким контуром, характеризуется более ранним гетерогенным усилением, чем окружающие ткани. Объем образования при контрастном усилении больше, чем в соответствующем В-режиме. При паттерне 5 образование неправильной формы, с нечетким контуром

характеризуется более ранним гетерогенным усилением, чем окружающие ткани, что делает его похожим на клешню краба. Объем образования при контрастном усилении больше, чем в соответствующем В-режиме. Авторами показано, что паттерны от 1 до 3 чаще наблюдались при доброкачественных образованиях, паттерны 4-5 – при злокачественных. Диагностическая точность, специфичность и чувствительность данной системы паттернов составили 90,8%, 88,7% и 93,7% соответственно [212].

Xiaokang Li с соавт. [175] выделяли три паттерна контрастного усиления РМЖ: гомогенный, периферический и регионарный, которые коррелировали с гистологическими показателями МСП опухоли и отражали распределение микрососудов, косвенно указывающее на гистологическую принадлежность РМЖ, позволяя прогнозировать выживаемость [175]. Ritsuko Fujimitsu с соавт., [210] сосредоточили внимание на образованиях с гомогенным типом контрастного усиления и выделили три паттерна контрастирования: 1 тип – усиление образования равно окружающей ткани молочной железы, размер образования в В-режиме и в режиме эхоконтрастирования совпадают; 2 тип – степень контрастного усиления выше окружающей ткани, размер образования в В-режиме и в режиме эхоконтрастирования совпадают; 3 тип – степень контрастного усиления выше окружающей ткани, размер образования в В-режиме меньше, чем в режиме эхоконтрастирования. Авторы отмечают, что в ходе работы около 60% злокачественных образований имели гомогенный тип контрастирования, относящийся к 1 паттерну и только 20% к 3 паттерну контрастирования, в то время как доброкачественные образования также значимо чаще имели 1 паттерн контрастирования. Полученные результаты указывали на то, что КУЗИ не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования молочной железы [210].

Для количественного анализа перфузии образования используется кривая зависимости интенсивности от времени (КИВ, англ. – time-intensive curve, ТИС), аналогичная кинетической кривой, используемой в МРТ диагностике. Она отражает прогрессирующее контрастное усиление от поступления микропузырьков в области интереса (англ. – wash in) к пиковой интенсивности (ПИ, англ. – peak intensity,

PI) и далее уменьшение контрастного усиления или вымывание (англ. – wash out), которое следует за пиковой интенсивностью [191].

В научной литературе также встречается большое количество параметров перфузии, которые, по мнению большинства авторов, следует учитывать: медиана интенсивности (МИ, англ. –Median intensity, MI); восходящая кривая (ВК, англ. – rising slope, RS); нисходящая кривая (НК, англ. – descending slope, DS); время нарастания (ВН, англ. – rise time, RT); начальный момент времени перфузии (НМВП, англ. – initial time of perfusion (ITP); среднее транзитное время (СТВ, англ. – average transit time, TT); площадь под кривой (ППК, англ. – area under the curve, AUC) и время пиковой интенсивности (ВПИ, англ. – time to peak, TTP) [25, 182, 190, 213, 214].

Leng с соавт. [25] выделили следующие паттерны перфузии в зависимости от формы кинетической кривой типа ВК и НК: 1 паттерн fast-in and fast-out (ВК >1,5 и НК >1,5); 2 паттерн fast-in and slow-out (ВК >1,5 и НК <1,5); 3 паттерн slow-in and fast-out (ВК <1,5 и НК >1,5); 4 паттерн slow-in and slow-out (ВК < 1,5 и НК <1.5). В результате проделанной работы ими было выявлено, что периферическая часть злокачественных образований значимо чаще характеризовалась 1 паттерном перфузии, центральная часть – 4 паттерном. При доброкачественных образованиях и периферическая и центральная части характеризовались 4 паттерном.

Yong Mei Wang с соавт. [208] установили, что ПИ, ППК и ВПИ были достоверно разными при доброкачественных и злокачественных образованиях ($P < 0,05$). Злокачественные образования показали более высокие показатели ПИ и ППК и более короткое ВПИ. Однако значимых различий между другими количественными показателями перфузии у злокачественных и доброкачественных образований в ходе работы выявлено не было ($P > 0,05$) [208].

Ji с соавт. [198] выявили статистически значимые различия между некоторыми количественными показателями перфузии и патоморфологическими прогностическими факторами РМЖ. Показатели ПИ и ВПИ были значимо выше при эстроген и прогестерон негативном G3 РМЖ. Учитывая полученные

результаты, что позволило авторам сделать вывод высокой эффективности КУЗИ, снижающей количество неоправданных биопсий.

Наиболее широкое распространение КУЗИ получило в диагностике очаговых образований печени [193] и активнее стало использоваться в диагностике РМЖ. В ранее опубликованных исследованиях чувствительность КУЗИ была в диапазоне 67-100%, в то время как специфичность- в диапазоне 47-100%.

Согласно мета-анализу результатов 16 значимых публикаций, проведенному Qiao Hu с соавт. [196] в 2015 году, общая чувствительность КУЗИ в диагностике заболеваний молочной железы составила 86,4% (ДИ 83,7–89,1), специфичность 79,5% (ДИ 75,3–83,2), прогностическая ценность положительного результата 40,2% (ДИ 26,8–61,3) и прогностическая ценность отрицательного результата 17% (ДИ 12–26).

Qian Li с соавт. [215] провели мета-анализ результатов 10 научных работ по сравнению эффективности обычного УЗИ и КУЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, где эффективность КУЗИ значимо превышала эффективность обычного УЗИ. Чувствительность и специфичность КУЗИ составили 96,2% (ДИ 94,3–98,8) и 84,4% (ДИ 80,2–88,1), чувствительность и специфичность УЗИ - 89,1% (ДИ 85,3–92,7) и 77,2% (ДИ 72,4–82,6).

C. Li с соавт. [216] показали сопоставимую эффективность дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы при МРТ с ДКУ и мультипараметрического УЗИ с применением эластографии и эхоконтрастирования. Для КУЗИ чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение, и отрицательное прогностическое значение составили 90,14%, 95,92%, 92,52%, 89,9% и 100%. Для МРТ с ДКУ – 88,73%, 95,92%, 91,67%, 94,6%, и 97,8% соответственно. При этом авторы отметили невозможность сравнения фармакокинетики двух разных контрастных веществ, используемых при МРТ с ДКУ и КУЗИ.

Liu с соавт. [217] сравнили возможности КУЗИ и МРТ с ДВИ в определении молекулярного подтипа РМЖ. По отдельности КУЗИ и МРТ с ДКУ показали диагностическую точность около 70%-80%. В то же время совместное использование

данных методов в определении молекулярного подтипа опухоли повышает диагностическую точность до 80%-90%.

Большинство авторов сходится во мнении, что персонализированный подход и правильная комбинация методов и технологий позволяют проводить обследование женщин с высокой эффективностью [62].

В результате анализа литературных данных, определены нерешенные до конца вопросы, а именно изучение возможности КУЗИ в ранней диагностике РМЖ в сравнении с классическими и достаточно изученными методами лучевой диагностики, такими как МГ, МРТ и АУЗИ. Следует свести воедино и разработать более унифицированные системы оценки контрастирования различных патологических изменений молочной железы. Также, важным объектом изучения является сопоставление молекулярного подтипа НСР и характера контрастирования в режиме контрастной гармоники.

В данном разделе всесторонне были изучены неинвазивные лучевые технологии, которые активно развиваются и дают новые возможности для органосберегающего, щадящего лечения, для которого необходимо получение информативного клеточного и тканевого материала. Для этого широкое распространение получили инвазивные технологии под контролем лучевой навигации, дающие возможность до начала лечения определить точную природу заболевания, молекулярный подтип опухоли, что оптимизирует выбор лечебной тактики.

1.7 Интервенционные вмешательства под ультразвуковым контролем

За последние три десятилетия обнаружение непальпируемых образований молочной железы значительно увеличилось благодаря программам онкоматмоскрининга. Учитывая сложности дифференциальной диагностики в силу неспецифичности их многоликих проявлений, классифицируемых категорией BI-RADS 4-5, требуется морфологическая верификация под визуальным контролем [218]. Распространено три варианта чрескожного взятия материала: тонкоигольная аспи-

рационная пункционная биопсия (ТАПБ), трепан-биопсия (ТБ) и вакуум ассистированная биопсия (ВАБ). При этом используется три метода навигации иглы в зависимости от степени визуализации объекта: стереотаксический (рентгенологический), ультразвуковой и магнитно-резонансный [219]. В онкологической практике в 90% случаев используется ТБ под ультразвуковым наведением, отличающаяся высокой эффективностью, простотой исполнения, экономичностью по сравнению с рентгенологическим стереотаксическим и МРТ наведением. При скоплении микрокальцинатов, подозрительных на DCIS, производится стереотаксическая биопсия. Наибольший объем информативного материала при микрокальцинатах получают при вакуум-аспирационной технике забора материала [220-222]. В 3% случаев для определения распространенности процесса, визуализируемого только при МРТ, материал берется с помощью ВАБ под контролем МРТ [83]. ТАПБ используется только для взятия цитологического материала из подозрительных лимфатических узлов (ЛУ) или в случае аспирации содержимого кист или других жидкостных структур молочной железы [223, 224].

Опыт онкомаммоскрининга показывает сравнительно невысокую долю выявленного РМЖ – 1-3% [8, 11-14, 17, 22, 54, 108, 225]. В этой связи важен вопрос об оправданности биопсий при обнаружения очагового образования [54, 201]. Для уточнения природы неинвазивными методами целесообразно, по мнению многих авторов, шире использовать мультимодальный и мультипараметрический подход с использованием новейших технологий [54, 226, 227].

Следовательно, повышение общей эффективности мультипараметрического УЗИ за счет использования контрастного усиления, а также оптимизация мультимодального алгоритма диагностики РМЖ, поможет снизить количество неоправданных трепан биопсий, что является важной задачей в онкомамологии. Не менее важной задачей является определение цели для забора информативного материала для проведения полноценного гистологического и иммуногистохимического исследования, работ на данную тему в научной литературе нами не было обнаружено.

Следующим этапом после определения морфологического типа и молекулярного подтипа и стадирования РМЖ является выбор тактики лечения. При назначении предоперационной неоадьювантной химиотерапии важное значение имеет оценка эффективности лечения с помощью методов лучевой диагностики.

1.8 Мультимодальная оценка эффективности лечения местнораспространенного рака молочной железы

Неоадьювантная химиотерапия (НХТ, англ. – Neoadjuvant chemotherapy, NAC) является стандартным методом лечения местно-распространенного и воспалительного РМЖ [228]. Основной задачей НХТ является уменьшение размера первичной опухоли для перевода пациентки в операбельное состояние. Также она позволяет оценить чувствительность опухоли к выбранному лечению [229]. Рост, инфильтрация и метастазирование РМЖ тесно связаны с неоангиогенезом [44]. Изменение васкуляризации опухоли может являться маркером эффективности НХТ [29, 230]. Для этих целей традиционно используются МГ и УЗИ, возможности которых ограничены в связи с трудностями дифференциальной диагностики опухолевой и рубцовой тканей, особенно на фоне отечности структурных элементов молочной железы в процессе ХТ [27, 174, 184, 231].

Метаболический ответ предшествует морфологическим изменениям в опухоли, происходящим на фоне лечения. Поэтому уменьшение размера опухоли проявляется позже, чем изменения васкуляризации и сосудистой проницаемости, в связи с чем методы визуализации, основанные на контрастном усилении, такие как КУЗИ и МРТ с ДКУ становятся все более актуальными [232]. Используемые при КУЗИ контрастные вещества являются строго внутрисосудистыми и не выходят за пределы интерстициальной стенки, как при МРТ с ДКУ, что, по мнению Wan с соавт. позволяет более объективно визуализировать изменения перфузии в опухоли [233].

Достижение полного патоморфологического регресса (ППР, англ. – pathological complete response (pCR) является суррогатным предиктором улучшен-

ной безрецидивной и общей выживаемости. Однако около 20% пациенток резистентны к назначенному химиотерапевтическому лечению [234], что определяет для своевременной коррекции необходимость поиска более эффективных технологий оценки [235], в том числе лучевых маркеров или предикторов предсказания реакции опухоли на НХТ [157, 213, 228] по изменению васкуляризации, метаболической активности и клеточности опухоли [233]. Jia с соавт. [232] провели сравнительный мета-анализ 9 исследований эффективности КУЗИ в прогнозировании ответа опухоли на НХТ. Чувствительность КУЗИ составила 87%, специфичность 84%.

Y.J. Lee с соавт. [213] установили, что количественные показатели перфузии опухоли являются значимыми предикторами раннего ответа на лечение и имеют потенциальные преимущества перед качественными. Так, опухоли, которые достигли полного патоморфологического регресса в конце лечения, до начала лечения имели низкие показатели ПИ и ВК.

Zhang с соавт. [27], напротив, считают, что изменение качественного показателя перфузии, а именно появление гетерогенности контрастного усиления у опухолей после проведения НХТ, является предиктором эффективности лечения. В большинстве проанализированных нами работ, посвященных оценке эффективности НХТ с помощью КУЗИ, использовалась оценка патоморфологического регресса опухоли с помощью критериев по Miller and Payne [236]. Только Bossuyt с соавт. [230] в своей работе использовали систему Residual Cancer Burden (RCB) [237].

Kim с соавт. считали, что МРТ с ДКУ и КУЗИ имеют сходный потенциал в оценке эффективности НХТ и могут быть взаимозаменяемы [234]. Более ранние работы Jia с соавт. [29] и Corcioni с соавт. [231] напротив отмечают, что КУЗИ может использоваться в оценке эффективности НХТ только как альтернатива МРТ молочных желез.

В целом, достаточно много публикаций, посвященных сравнению возможностей МРТ с ДКУ и КУЗИ с контрастным усилением в оценке эффективности

НХТ., где авторы единодушны в возможностях методов, позволяющих точно определить наличие или отсутствие остаточной опухолевой ткани. Однако остались неизучены возможности КУЗИ в предсказании полного лекарственного патоморфоза с использованием системы RCB и недостаточно данных о сравнении с широко применяемой системой Miller&Payne.

Также, прорывом в лечении больных РМЖ стало внедрение в практику биопсии сигнальных лимфатических узлов, что уменьшило количество таких послеоперационных осложнений, как лимфостаз и ограничение подвижности верхней конечности.

1.9 Мультимодальная лучевая оценка статуса регионарных лимфатических узлов. Предоперационный поиск сигнальных лимфатических узлов

Персонализированная медицина достигает более точного определения стадии РМЖ в зависимости от вовлечения в процесс регионарных ЛУ [238-242]. Современная диагностика обеспечивает выявление РМЖ на ранней стадии без метастазов в ЛУ [238, 243-245]. У пациенток с клинической стадией $(c)T_{1-2}N_0M_0$ проведение подмышечной лимфодиссекции является нецелесообразным, так как не улучшает отдаленные результаты лечения и приводит к таким осложнениям как лимфостаз и ограничение подвижности верхней конечности. На сегодняшний день, биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) является наиболее точным инструментом в N стадировании РМЖ [246], поскольку учитывает их дренажную и барьерную функцию [247, 249].

Методика БСЛУ основывается на введении препарата-метки подкожно над опухолью или в ткань железы рядом с опухолью и отслеживании его передвижения по лимфатическим коллекторам в первый сигнальный ЛУ [248]. Существует несколько видов препаратов-меток для идентификации сигнального ЛУ, что требует использования различных методов визуализации. Наиболее простым и распространенным является контрастно-визуальный метод с использованием синего кра-

сителя (лимфазурина, метиленовой сини). Также популярны радио-фармпрепараты (РФП), меченые $^{99\text{Tc}}$ или комбинированные методы с использованием и красителя, и изотопа [250-251].

Первое введение микропузырьковых эхоконтрастов для картирования опухолевого лимфооттока было проведено в 2004 году Goldberg с соавт. [252]. Контраст вводился перитуморально 6 свиньям с перевитым штаммом меланомы и позволил успешно визуализировать лимфатические пути и СЛУ. В 2006 году Lurie с соавт. [253] вводил эхоконтраст перитуморально 10 собакам с карциномой головы и шеи и успешно определил СЛУ у 8 из них.

Первые результаты исследования на людях были опубликованы Omoto с соавт. [254] в 2009 году с успешной визуализацией 14 СЛУ из 20 больных РМЖ, Omoto с соавт. применяли микропузырьковый контраст Sonazoid, время прохождения которого до сигнального лимфатического узла составляло в среднем 5,3 минут (2–20 минут).

Sever с соавт. [255-257] в 2009-2011 году провели исследования по локализации СЛУ с помощью микропузырькового эхоконтраста SonoVue под контролем УЗИ. Кинетика его распространения была самой быстрой – 10-30 секунд от момента введения и до достижения СЛУ. Данное исследование продемонстрировало сопоставимую чувствительность (89%) микропузырьковых эхоконтрастов по сравнению со стандартными методами с использованием радиоизотопов и/или лимфазурина.

В литературе описаны несколько вариантов проведения идентификации и биопсии сигнальных ЛУ с помощью микропузырькового эхоконтраста. Так, согласно методике английских исследователей [251, 258, 259], введение эхоконтраста SonoVue производилось в параареолярную область верхненаружного квадранта пораженной молочной железы. Первая зона аккумуляции контрастного вещества расценивалась как сигнальный ЛУ. После визуализации сигнального ЛУ производилась трепан-биопсия под контролем УЗИ. Идентификация СЛУ с помощью микропузырькового эхоконтраста по методике Esfehania с соавт. [260] производилась аналогичным образом с отличием в том, что после идентификации СЛУ биопсия

не проводилась, а в него под контролем УЗИ устанавливалась метка с последующим переводом пациентки в операционный блок.

Первый опыт показал преимущества КУЗИ перед другими методами визуализации СЛУ – доступность, простота в использовании, высокая контрастность, отсутствие лучевой нагрузки и возможность при необходимости сделать УЗ-контролируемую биопсию подозрительного ЛУ [251, 259, 261].

Однако в изученной научной литературе представлены неполные и достаточно противоречивые данные о технике проведения поиска СЛУ при помощи МКВ. Несмотря на актуальность и высокую эффективность данной методики, подтвержденную литературными данными, для ее внедрения в практическую деятельность онкологических учреждений, требуется детальная проработка и описание всех этапов исследования.

После хирургического лечения РМЖ с использованием БСЛУ, может последовать лучевая терапия и адъювантная химио- или гормонотерапия. Прошедшим все этапы комбинированного лечения пациенткам требуется динамическое наблюдение, и врач лучевой диагностики может столкнуться со сложной задачей, а именно с дифференциальной диагностикой реактивных изменений ткани молочной железы и локального рецидива РМЖ.

Дифференциальная диагностика локального рецидива и реактивных изменений ткани молочной железы после проведения комбинированного лечения

Раннее выявление и успехи лечения РМЖ улучшили показатели выживаемости больных [262]. Вместе с тем, после органосберегающего лечения [263] женщины больше подвержены риску развития рецидива или контралатерального РМЖ [217, 262], что определяет необходимость более тщательного их наблюдения [264].

Мета-анализ влияния на выживаемость раннего выявления повторного РМЖ показал абсолютное снижение смертности на 17-28% в тех случаях, когда рецидив был обнаружен с помощью методов лучевой диагностики до клинических проявлений [265].

Установлено, что у молекулярных подтипов РМЖ отмечается различная тенденция возникновения локального и регионального рецидива [266]. В исследовании Arvold с соавт. [267] у больных РМЖ после лампэктомии и лучевой терапии частота местных рецидивов в течение 5 лет значительно варьировала в зависимости от подтипа, причем люминальный А подтип имел лучший прогноз, а HER2-позитивный и трижды негативный подтипы имели худший прогноз [267]. Также подтип РМЖ влияет и на развитие отдаленного метастазирования, причем люминальный В, HER2 позитивный и трижды негативный подтипы обуславливают повышенную частоту отдаленного метастазирования в течение 5 лет по сравнению с люминальным А.

При всех подтипах РМЖ костная система наиболее подвержена метастазированию, за исключением HER 2+ и ТН опухолей, где наблюдаются более высокие показатели метастазирования в головной мозг, легкие и печень [268]. Сроки рецидива также различались, причем нелюминальные подтипы рецидивировали в течение первых 5 лет после первичного лечения РМЖ, а люминальные подтипы после этого периода и до 15 лет после лечения [269].

Сложности диагностики представляют некоторые реактивные изменения после хирургического вмешательства – лимфоцеле, гранулемы, участки фиброзной ткани [270-272], которые имеют сходные проявления с рецидивом РМЖ [20, 273], [274, 275], что делает неоправданным 90% биопсий [276-278].

В современных рекомендациях на основании рандомизированных контролируемых исследований предлагается маммографический мониторинг больных РМЖ [279]. Вместе с тем, нет четких установок об интервалах мониторинга.

В разных странах рекомендуют повторную маммографию через 6-24 месяца после операции или ежегодно, каждые 18 месяцев, каждые 2-3 года или ежегодно в течение 5 лет, а затем раз в два года [268, 271]. Наиболее распространена ежегодная маммография через 12 месяцев после операции. Более короткие интервалы через 3-6 месяцев не оправданы, так как повышает затраты на обследование, не увеличивая при этом общую выживаемость [280-282].

Houssami с соавт. [92] обнаружили более низкую чувствительность МГ у больных РМЖ (чувствительность 65,4% (ДИ 61,5–69,0) против 76,5% (ДИ 71,7–80,7). После органосохраняющей операции без лучевой терапии и РПМЖ чаще развивался интервальный РМЖ второй железы в течение 1 и 5 лет после лечения [283-285]. Для повышения эффективности диагностики целесообразно дополнять комплекс УЗИ и МРТ молочной железы [286].

Для МРТ молочной железы РПМЖ не является ограничивающим фактором [139]. МРТ обладает высокой чувствительностью (в диапазоне 71%-100%) в диагностике рецидива РМЖ, особенно при выполнении более чем через 12 месяцев после хирургического и лучевого лечения [287]. На репрезентативной группе больных Lehman с соавт. [288] показали, что у больных с личной историей РМЖ, МРТ молочной железы имела высокую чувствительность в обнаружения рецидива, как и у пациентов с генетическим или семейным анамнезом РМЖ, но с более низкой частотой ложноположительных заключений.

Ультразвуковой метод традиционно дополняет МГ или МРТ [289]. Несмотря на ограничивающие факторы – операторозависимость, трудности в визуализации минимальных и глубоко расположенных образований, УЗИ имеет достаточно высокую эффективность в диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ.

По данным Jales с соавт. [274] УЗИ позволяет выявить ипсилатеральный рецидив или контралатеральный метакронный рак молочной железы в виде узла с более высокой чувствительностью (91%–97%), чем пальпация или МГ, которые имеют чувствительность от 45,5% до 79,0% и от 45,0% до 87,0% соответственно. Однако авторы считают, что применение энергетического доплеровского картирования в диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ нецелесообразно, так как он имеет низкие показатели чувствительности 34,8% (ДИ 6,6–62,9) и специфичности 45,4% (ДИ 19,3–71,5). Эластография сдвиговой волны, напротив, показала высокие значения чувствительности – 87% (ДИ 66,4–97,2) и специфичности – 77,8% (ДИ 40,0–97,2) и рекомендована авторами к применению.

По данным Савельева Н. А. с соавт. [271], компрессионная эластография также показала высокую эффективность в диагностике рецидивов с чувствительностью 89,6%, специфичностью 91,4%.

Таким образом, проведенный анализ состояния дифференциальной диагностики реактивных изменений и локального рецидива РМЖ показал немногочисленные и противоречивые данные литературы, оставляющие много вопросов. Не найдены сведения о возможностях КУЗИ после хирургического лечения. Вместе с тем, новые возможности лучевых цифровых технологий открывают большие перспективы для решения многих вопросов улучшения диагностики и обеспечения своевременной коррекции лечения РМЖ.

Заключение

Бурный технический прогресс коренным образом меняет возможности оптимизации диагностического процесса, позволяя комплексно и интегрировано использовать современные высокоэффективные технологии рентгенорадиологии в маммологии. Мировой и отечественный опыт клинической практики показал, что точность ранней диагностики заболеваний молочной железы возможна только при мультимодальном подходе с использованием МГ, УЗИ и МРТ. Каждый из этих методов имеет большие возможности в медицинской визуализации молочной железы, дополняя друг друга. Вместе с тем, управляемый онкомаммоскрининг может быть только при высокой организации процесса с учетом определенной последовательности использования методов и их возможностей, при междисциплинарной интеграции врачей разных специальностей, занимающихся этой проблемой. Обилие технологий без четкого регламента их применения усложняет диагностический алгоритм, а обилие визуальной информации не всегда правильно интерпретируется врачами лучевой диагностики и клиницистов. Это диктует необходимость четкого определения показаний к применению каждого метода и режима его использования в общей диагностической системе с учетом персонализированных клинических и анамнестических данных.

Сравнительно новая технология КУЗИ, несмотря на все более широкое применение в мировой практике, не используется в достаточной степени в России из-за ряда нерешенных вопросов, касающихся оптимизации некоторых методологических вопросов, семиотики ряда заболеваний молочной железы, стоимости исследования и его места в алгоритме диагностики заболеваний молочной железы. Не определены качественные и количественные показатели перфузии различных образований молочной железы. Недостаточно изучен вопрос эффективности КУЗИ в определении сигнальных лимфатических узлов. Наряду с общепринятыми методами исследования, такими как МГ, УЗИ и МРТ, доказавшими свою эффективность в оценке результатов НХТ у больных местно-распространенным РМЖ, а также в диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ, не решены вопросы использования с этой целью КУЗИ.

Все эти проблемы диктуют необходимость дальнейшего детального исследования мультипараметрического УЗИ с применением соноэластографии и контрастного усиления в алгоритме мультимодальной диагностики РМЖ.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2.1 Клиническая характеристика изучаемых групп

Работа выполнялась на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за период с 2018–2019 гг., основана на анализе комплексного клинико-лучевого обследования 1203 женщин в возрасте от 18 до 84 лет с различной патологией молочной железы, включая впервые выявленные образования молочной железы, гистологически подтвержденный рак и образования, выявленные у пациенток после проведения комбинированного лечения по поводу РМЖ.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все участники исследования после разъяснения подписывали письменное информированное согласие (протокол заседания № 3 от 15.02.2018 года, протокол заседания № 4/224 от 09.12.2019 года).

Для проведения мультимодального лучевого исследования (УЗИ, МГ и МРТ) 996 женщин с впервые выявленными образованиями молочной железы направлялись из двух клинико-диагностических отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, а также по направлению онкологов-маммологов и лучевых диагностов из ЛПУ Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других регионов Российской Федерации. При выявлении по результатам исследования образований, относящихся к категориям системы BI-RADS 4a, 4b, 4c и 5, проводилась трепан-биопсия под ультразвуковым наведением с последующим гистологическим, при необходимости и с иммуногистохимическим исследованием. При выявлении РМЖ больные проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. При выявлении изменений, соответствующих категориям BI-RADS 3, проводился мониторинг с кратностью 3–6 месяцев. При подтверждении категории BI-RADS 2 и отсутствии отягощённого онкологического анамнеза – динамический контроль через 6–12 месяцев.

В зависимости от поставленных задач было проведено поперечное и когортное проспективное исследование, в котором пациентки были стратифицированы на группы и подгруппы (Рисунок 1).

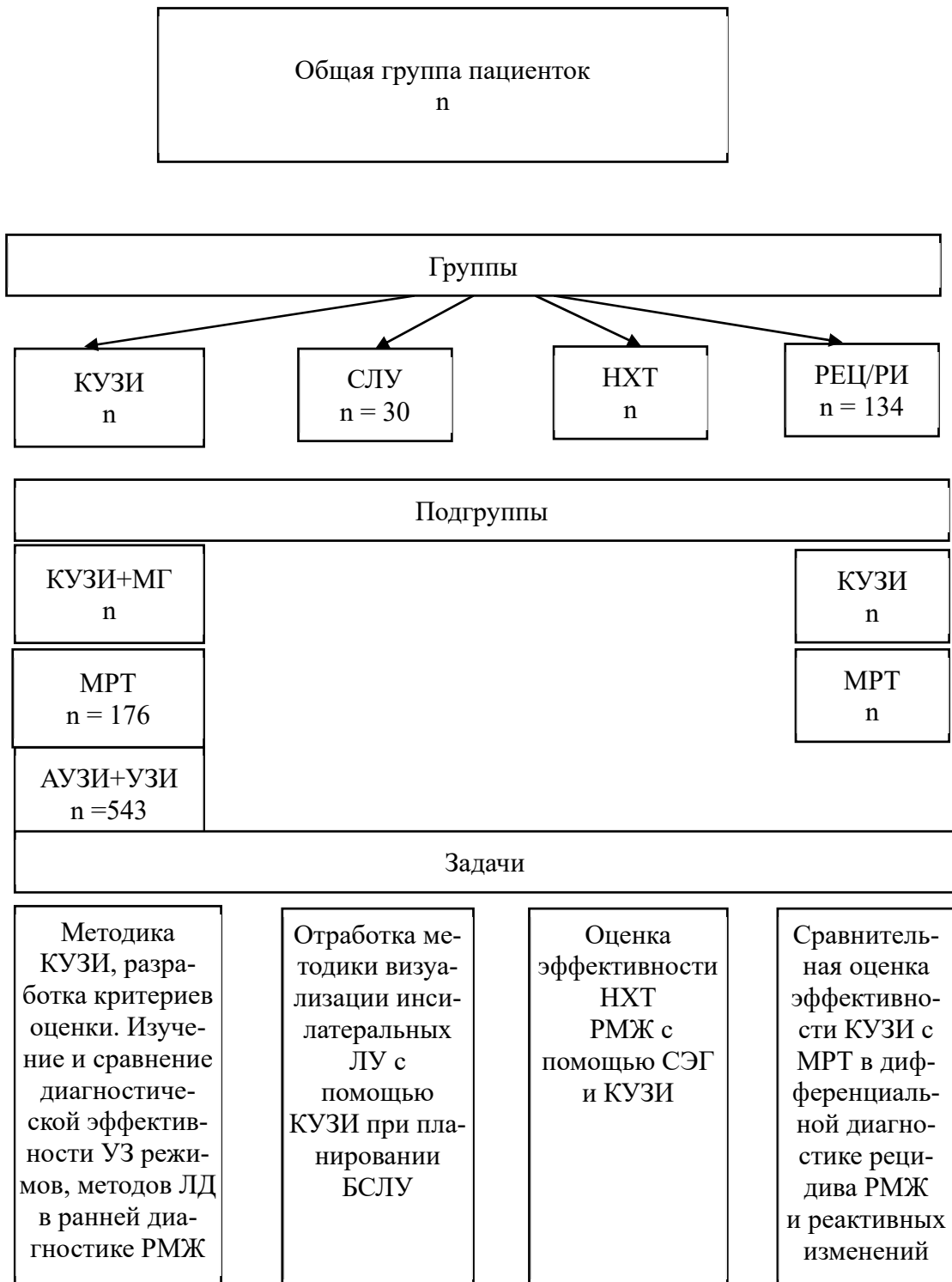


Рисунок 1 – Стратификация пациенток на группы и подгруппы в зависимости от поставленных задач исследования

С целью определения эффективности КУЗИ в сравнении с МРТ, МГ и АУЗИ в ранней диагностике РМЖ была сформирована группа пациенток ($n = 996$) с впервые выявленными заболеваниями молочной железы. Критерий включения пациенток в исследование – отсутствие четких клинических симптомов, позволяющих точно установить характер патологии в молочной железе. В подгруппу КУЗИ вошли 277 пациентки, которым проводилось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее следующие режимы: В-режим, ЦДК, СЭГ и контрастное усиление. В данной подгруппе на основании мультипараметрического ультразвукового исследования было выявлено 201 доброкачественное и 76 злокачественных образований, из них 181 непальпируемое (65,3% от общего числа пациенток подгруппы); результаты исследования представлены в главе 3.

В подгруппу с МГ вошли пациентки ($n = 122$), которым помимо КУЗИ была выполнена МГ, в данной подгруппе с помощью МГ было выявлено 79 доброкачественных и 43 злокачественных образований, из них 61 были непальпируемые, что составляет 67,7% от общего числа пациенток подгруппы (подробно в главе 4).

Подгруппа с МРТ ($n = 176$) без пальпируемых образований в молочной железе была сформирована для сравнительного анализа диагностической эффективности с контрастным усилением. В данной группе РМЖ верифицирован у 49 больных и у 127 – заболевания доброкачественной природы (подробно в главе 4).

Подгруппа пациенток ($n=543$), которым выполнялось АУЗИ в сравнении с мультипараметрическим ультразвуковым исследованием, проходящих профилактическое ультразвуковое исследование в В-режиме, дополнительно АУЗИ, ЦДК, СЭГ. Из них у 378 пациенток были выявлены очаговые изменения: у 296 доброкачественные и у 82 злокачественные (подробно в главе 4).

С целью отработки методики поиска сигнальных лимфоузлов с помощью КУЗИ у 30 пациенток с клинической стадией РМЖ – $T_{1-2}N_0M_0$, производился поиск и предоперационная разметка сигнального лимфоузла. Критериями исключения являлись воспалительная форма РМЖ, предшествующий хирургический доступ в ипсилатеральной подмышечной области, наличие аллергии на гексафторид серы в

анамнезе, поражение подмышечных лимфатических узлов, предварительно подтвержденное гистологическим или цитологическим исследованием и III или IV стадии заболевания. В качестве контрольного метода использовалась радионуклидная диагностика. Удаленные лимфатические узлы подвергались срочному и окончательному гистологическому исследованию. Результаты исследования представлены в главе 5.

Для решения поставленной задачи изучения информативности мультипараметрического ультразвукового исследования с применением соноэластографии и контрастного усиления в оценке эффективности неoadьювантного лечения РМЖ, была сформирована группа из 43 больных местно-распространенным РМЖ стадий $T_{2-4}N_{1-2}M_0$, категории BI-RADS 6. Все пациентки подвергались трехкратному мультипараметрическому ультразвуковому исследованию до начала лечения, после двух циклов химиотерапии и в конце лечения. Послеоперационный материал подвергался гистологическому исследованию с определением степени лекарственного патоморфоза согласно классификации Miller & Payne и системе RCB. Результаты исследования представлены в главе 6.

С целью изучения эффективности мультипараметрического ультразвукового исследования с применением соноэластографии и контрастного усиления в диагностике локального рецидива и реактивных изменений ткани молочной железы после проведения комбинированного лечения была сформирована группа больных РМЖ ($n = 134$), перенесших комбинированное лечение. В подгруппу с КУЗИ вошли 70 пациенток. В подгруппу с МРТ вошли 64 пациентки с подозрением на локальный рецидив. Результаты исследования представлены в главе 7.

2.2 Методы клинико-лучевого обследования женщин с заболеваниями молочной железы

В ходе проведения данного поперечного и когортного проспективного исследования, на первом этапе всем пациенткам проводилось клиническое исследование, включающее в себя сбор анамнеза, определение факторов риска и осмотр молочных желез методом пальпации.

Вторым этапом выполнялось лучевое диагностическое исследование (МГ, УЗИ, МРТ) в зависимости от возраста пациентки, полученных клинических данных, определенных факторов риска, а также в зависимости от поставленной задачи исследования.

Третий этап включал в себя проведение интервенционных манипуляций. При определении категорий BI-RADS 4-5 выполнялась трепан биопсия под ультразвуковым наведением с последующим гистологическим и иммуногистохимическим анализом.

Четвертый этап включал в себя статистическую обработку полученных данных.

2.2.1 Клиническое исследование

Клиническое обследование молочных желез и регионарных зон метастазирования состояло из осмотра, пальпации, сбора анамнеза, факторов риска.

К низкой степени риска относили раннее менархе; применение гормональных контрацептивов; отсутствие родов; позднюю менопаузу; постменопаузальное ожирение и злоупотребление алкоголем.

К средней степени риска относили наличие родственников первой линии с РМЖ; возраст первых родов > 35 лет; гистологически подтвержденные пролиферативные заболевания молочной железы без атипии; высокую рентгенологическую плотность молочных желез.

К высокой степени риска развития РМЖ относили мутации генов BRCA1 и BRCA2; гистологически подтвержденную дольковую карциному *in situ* и атипичную гиперплазию; радиационное воздействие на молочные железы в возрасте до 30 лет.

2.2.2 Усовершенствованная методика мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы с применением соноэластографии и эхоконтрастирования

УЗИ выполнялись на сканерах экспертного класса HITACHI HI-VISION AVIUS и HITACHI HI-VISION ASCENDUS (Япония) с использованием двух высокочастотных линейных датчиков (6-15 МГц) с разной длиной сканирующей поверхности: 50 мм и 92 мм. Исследование проводилось в серошкальном В-режиме, режимах цветового и энергетического доплеровского картирования, соноэластографии и эхоконтрастирования.

Данные мультипараметрического УЗИ заносятся в электронную базу (свидетельство о регистрации электронного ресурса ИНИПИ РАО ОФЭРНиО № 2019620435 от 6 марта 2019 года).

Для повышения эффективности УЗИ применялась новая техника визуализации молочной железы – радиальная протоковая эхография (РПЭ).

При РПЭ датчик ставился на 12 часах по ходу протоков и далее вся молочная железа сканировалась непрерывным движением по часовой стрелке (Рисунок 2).

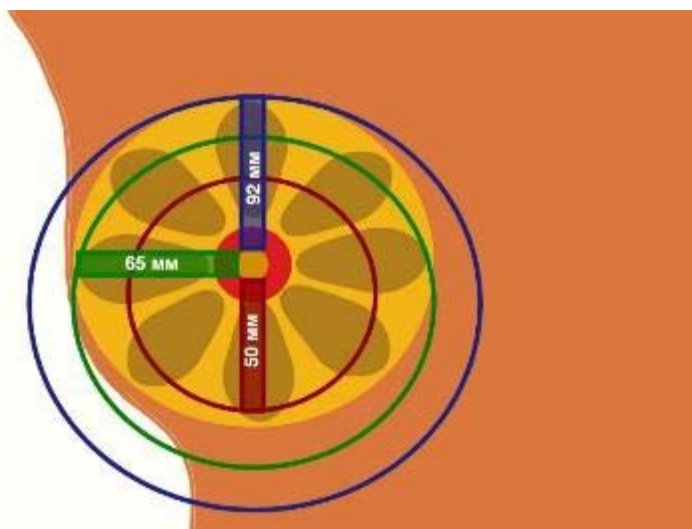


Рисунок 2 – Методика проведения РПЭ датчиками с различной длиной сканирующей поверхности (50 мм, 92 мм)

Преимущество технологии заключается в том, что сканирование исключает наличие необследованных участков молочной железы, когда при традиционном исследовании каждый последующий скан должен накладываться на предыдущий, что осложняет контроль, одновременно смотря на монитор и на положение датчика. При РПЭ всегда есть ориентир – сосок, контролирующей правильность выполнения сканирования.

За счет радиального расположения датчика вдоль хода протоковой системы более четко дифференцируются анатомические структуры, локализация патологии, степень ее распространения (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Изображение молочной железы при РПЭ. Хорошо различимы анатомические структуры молочной железы:

- а – протоки;
- б – фиброгландулярная ткань;
- в – жировая ткань;
- г – сосок.

Преимущество РПЭ в сокращении времени исследования за счет непрерывного сканирования сверхдлинным датчиком всего объема молочной железы.

При радиальном сканировании локализация очага описывалась условно по циферблату часов; зоны (околоареолярная, средняя, периферическая); глубина залегания от кожи (в мм).

Характеристика образований при нативном (серошкальном) ультразвуковом исследовании основывалась на структурных (морфологических) особенностях доброкачественного или злокачественного процесса: форма, эхоструктура, контур, наличие капсулы, ориентация относительно поверхности кожи и васкуляризация, протокол по системе BI-RADS.

Усовершенствованная нами методика сканирования молочных желез с фиксированной водной насадкой позволила осуществить: наилучший контакт между кожей и датчиком, так как водная насадка полностью повторяет контур молочной железы; нивелировать артефакты от кожи и акустические тени за связками Купера; улучшить визуализацию протоков, соска и субареолярной области.

Таким образом, усовершенствованная методика позволила получить полное представление об анатомии молочной железы, каждой доли и ее компонентов; оценить внутренние стенки протоков, долек, что важно для распознавания опухолей, в 80% случаев развивающихся из эпителия терминальных протоков и долек.

Дальнейшая дифференциальная диагностика образования производилась с помощью доплеровского картирования, соноэластографии и контрастного усиления.

При цветовом и энергетическом доплеровском картировании васкуляризация образований молочной железы оценивалась по количеству локусов кровотока: отсутствие (аваскулярный тип); до 3 локусов кровотока (гиповаскулярный тип); более 3 локусов кровотока (гиперваскулярный тип). Также оценивалась локализация локусов кровотока: перинодулярно; интранодулярно; смешано.

При компрессионной эластографии показатели жесткости оценивались с помощью классификации Itoh et Ueno [161], основанной на цветовом картировании образований в соответствии с их жесткостью.

В данной классификации синий цвет соответствует жестким участкам, а зеленый – эластичным. Классификация насчитывает 6 эластотипов, самый эластичный BGR или 0 эластотип (трехцветный) соответствует кистозным полостям; 1 эластотип картируется зеленым цветом и соответствует самым эластичным со-

лидным образованиям (липомам, ангиолипомам); 2 эластотип картируется мозаично зеленым и синим цветом при фиброаденомах; 3 эластотип в центральной части картируется синим цветом, а по периферии зеленым, считается пограничным между доброкачественными образованиями и злокачественными; 4 эластотип картируется полностью синим цветом и соответствует РМЖ с отграниченным типом роста; 5 эластотип определяется, когда образование и окружающие его ткани картируются синим цветом, что соответствует РМЖ с инфильтративным типом роста.

Количественный показатель жесткости – коэффициент жесткости (Strain Ratio) рассчитывался согласно европейским рекомендациям EFSUMB. В данной работе было принято пороговое значение коэффициента жесткости равное 4,0 [290]. Образования с коэффициентом жесткости меньше 4,0 относили к доброкачественным, больше 4,0 – к злокачественным образованиям. После мультипараметрической оценки образования в В-режиме, режимах ЦДК и СЭГ производилась оценка перфузии с помощью режима эхоконтрастирования.

Методика эхоконтрастирования выполнялась врачом-оператором и врачом-ассистентом. Перед проведением КУЗИ пациентка информировалась о противопоказаниях к применению КУЗИ, в случае их отсутствия подписывалось информационное согласие на проведение исследования путем внутривенного введения контрастного препарата.

Противопоказаниями к применению МКП считалось:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- острый коронарный синдром;
- клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, типичную стенокардию покоя в последние 7 дней, значительное ухудшение течения заболевания сердца в последние 7 дней, недавняя операция на коронарных артериях или другие факторы, предполагающие клиническую нестабильность (например, недавнее ухудшение показателей ЭКГ, лабораторных или клинических показателей);
- острая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA или тяжелая аритмия;

- тяжелая форма легочной гипертензии (легочное артериальное давление выше 90 мм рт. ст.);
- неконтролируемая артериальная гипертензия и респираторный дистресс синдром взрослых;
- пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких;
- острый период неврологических заболеваний;
- беременность или период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

Перед исследованием при отсутствии противопоказаний ассистент устанавливал пациентке периферический венозный катетер в кубитальную вену, предпочтительно в левую.

Приготовление микропузырькового контрастного вещества (МКВ) (эхоконтраст соновью (Bracco Sonovue) производилось путем добавления к содержимому флакона (леофилизата для приготовления суспензии) через пробку 5 мл растворителя, таким образом достигалась концентрация микропузырьков серы гексафторида – 8 мкл/мл. После разведения леофилизата раствор энергично встряхивался в течение 20 секунд до полного смешивания содержимого.

Далее ассистент присоединял шприц с МКВ (2,5 мл) к венозному тройнику (кран для инфузионной терапии) продольно в соответствии с направлением кубитальной вены. Второй шприц с 5 мл физиологического раствора присоединялся к тройнику перпендикулярно.

Врач-оператор переводил УЗ-сканер в режим контрастной гармоники. После настройки УЗ-сканера оператором ассистент болюсно вводил МКВ, незамедлительно переводил кран проводника и сразу же вводил физиологический раствор. Врач-оператор активировал таймер и запись видеофайла.

Оценка васкуляризации и перфузии зоны интереса производилась с помощью количественного (кинетические кривые) и качественного (паттернов контрастирования) критериев.

В первую минуту исследования производилась запись видеофайла. Для анализа динамики притока и оттока МКВ с помощью кинетических кривых на первом кадре видеофайла устанавливалась зона интереса ROI (Region of Interest), стараясь захватить максимальный объем образования (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Эхограмма узлового образования молочной железы в режиме контрастной гармоники. Правильная установка ROI для построения кинетических кривых

Далее с помощью специализированных программ из пакета программного обеспечения ультразвукового сканера происходило построение кинетических кривых. Анализ изменения интенсивности УЗ сигнала в зоне интереса от времени производился аналогичным способом, разработанным С.К. Kuhl с соавт. в 1998 году [112].

Кривая – time-intensity curve (TIC), отображает среднюю интенсивность в зоне интереса как функцию времени, отражающую транзит эхоконтраста. С помощью TIC анализа описывалось поступление эхоконтраста в зону интереса и его отток. Интенсивность сигнала при динамическом контрастировании пропорциональна количеству микропузырьков, которые являются строго интравазальными, следовательно, параметры TIC анализа связаны с васкуляризацией зоны интереса. Все значения времени и интенсивности рассчитывались по кривой.

Объективная или количественная обработка контрастного УЗИ включала:

- характер хода кривых зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени (Рисунок 5);

- пиковая интенсивность (ПИ) (Рисунок 6);
- время пиковой интенсивности (ВПИ) (Рисунок 6).

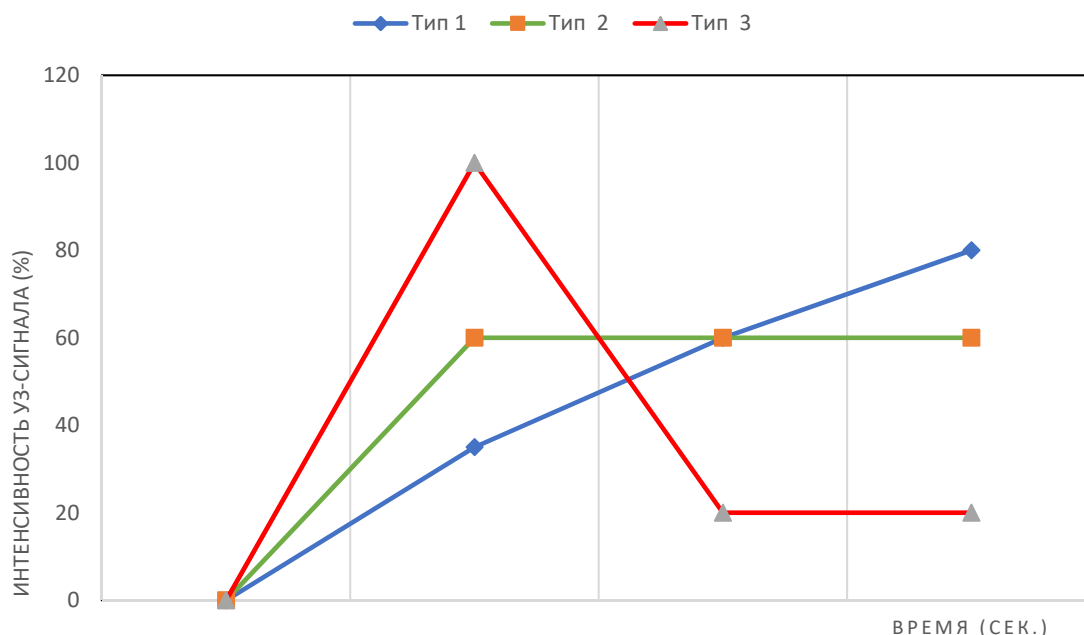


Рисунок 5 – Графическая зависимость изменения интенсивности ультразвукового сигнала зон интереса от времени:

- 1-й тип – постепенное линейное нарастание интенсивности ультразвукового сигнала зоны интереса в течение исследования;
- 2-й тип – линейное нарастание интенсивности сигнала зоны интереса, с последующей фазой плато;
- 3-й тип – пик интенсивности ультразвукового сигнала зоны интереса, приходящийся на первые секунды, затем быстрое последующее уменьшение усиления (симптом вымывания).

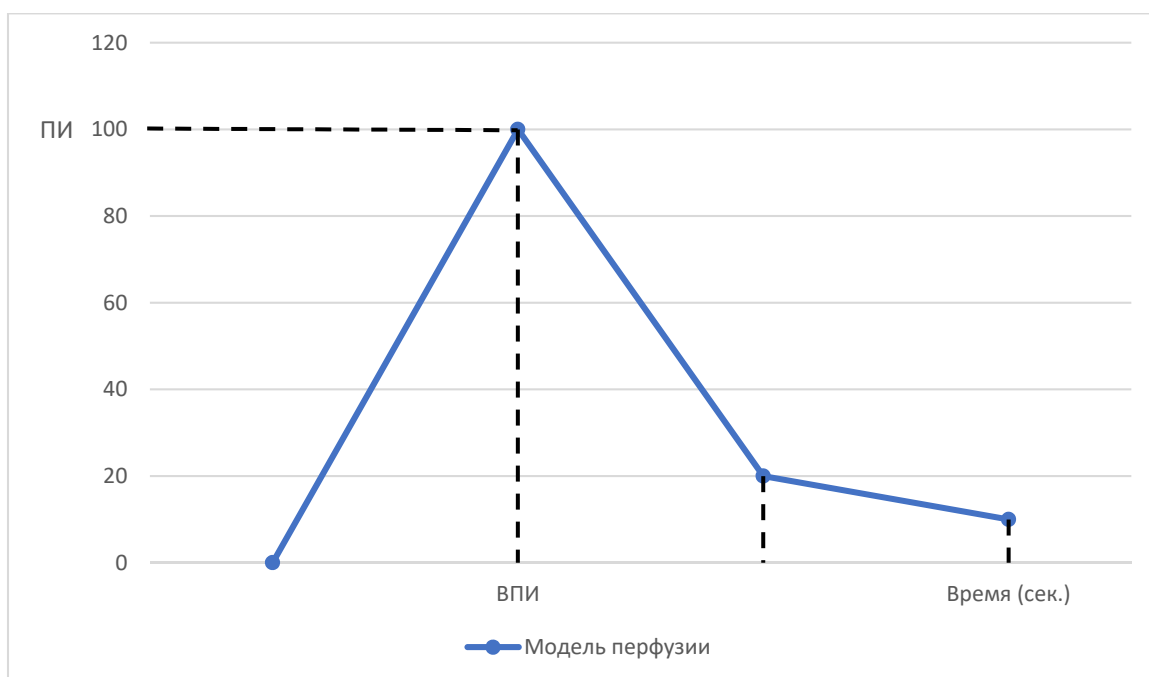


Рисунок 6 – Модель перфузии: Кривая зависимости интенсивности от времени. Пиковая интенсивность (ПИ); Время пиковой интенсивности (ВПИ).

За 0 принимали интенсивность ультразвукового сигнала до введения контрастного вещества. По характеру поступления и оттока МКВ в сосудистое русло зоны интереса оценивалась предположительная природа образования.

На второй минуте сканирования производилась оценка паттерна контрастирования зоны интереса. Паттерны оценивались визуально с помощью режима трассировки микропузырьков МПІ, улучшающего визуализацию микрососудов путем покадрового наложения контрастного изображения для визуальной оценки количества микрососудов, их диаметра и распределения в структуре новообразования.

Исследование считалось законченным на 3-5-й минуте, когда концентрация микропузырьков в кровеносном русле становилась неинформативной. Ассистент удалял венозный катетер и накладывал бинтовую асептическую повязку.

Таким образом, для повышения диагностической эффективности нами была стандартизирована методика мультипараметрического ультразвукового исследования с применением контрастного усиления при использовании одинаковой дозы МКВ для всех пациенток вне зависимости от массы тела. Считаем обязательным построение кинетической кривой и использование режима МПІ для определения паттерна контрастирования в каждом диагностическом случае.

2.2.3 Усовершенствованная методика автоматического ультразвукового сканирования молочных желез

Трехмерное автоматическое ультразвуковое сканирование проводилась специально подготовленным рентгенолаборантом (оператором) на специализированном ультразвуковом сканере Invenia ABUS, фирмы General Electric с помощью высокочастотного вогнутого датчика шириной сканирующего поля 15 см. Пациентка укладывалась на специализированную кушетку в положении супинации с заведенной ипсилатеральной рукой за голову с подложенной под лопатку плоской подушкой для равномерного расположения молочной железы. После нанесения достаточного количества специализированного геля для исключения акустических артефактов на молочную железу устанавливался датчик и нажатием кнопки «ком-

прессия» автоматически создавалась равномерная компрессия исследуемой молочной железы. У женщин в менопаузе с преобладанием жировой инволюции молочных желез двойным нажатием кнопки усиливалась компрессия. У женщин в репродуктивном периоде достаточно стандартной компрессии при однократном активировании кнопки. После нажатия кнопки «пуск» в автоматическом режиме сканирования оператор располагал датчик в нужной позиции, контролируемой на экране монитора. Сканирование каждой молочной железы проводилось в 3 проекциях:

1. Апикальная (англ.: anteroposterior, AP) позиция с захватом центральной части молочной железы. При этом сосок располагался по центру датчика, а нижний край датчика отступал от складки молочной железы не менее чем на 1 сантиметр.

2. Латеральная позиция (англ.: lateral, LAT) с установкой датчика параллельно ключице с отступлением дистальнее на 1 см. При этом сосок максимально смещался к медиальной стенке датчика с захватом латеральных и верхних отделов молочной железы.

3. Медиальная позиция (англ.: medial, MED) с захватом верхне-внутреннего и нижне-внутреннего квадрантов молочной железы, где сосок максимально смещался к латеральной стенке датчика, медиальный край датчика располагался параллельно груди, немного отступая от нее. В зависимости от размера груди, оператор выбирал количество сканирующих позиций с каждой стороны. Обычно при молочной железе средних размеров (с чашечкой бюстгалтера размерами А или В) выполнялось три стандартных позиции сканирования (апикальная, медиальная и латеральная). При больших размерах груди (с чашечкой бюстгалтера размерами С или D) выбирали дополнительную латеральную проекцию, с установкой датчика на подмышечный отросток железы.

При наличии рубца у женщин после мастэктомии датчик устанавливался у медиальной части шва поперечно, затем вдоль шва в сторону аксиллярной области без компрессии.

Время проведения 3D АУЗИ на пациента занимало около 15-20 минут.

Полученные изображения обрабатывались на рабочей станции врача сразу после исследования либо в течение дня. Исходные изображения получали в поперечной плоскости перпендикулярно грудной стенке и далее реконструировались в сагиттальную и корональную плоскости. Толщина коронарных срезов составляла 2 мм. Просмотр изображений начинали от кожи до грудной стенки. При неуточненном диагнозе и подозрении на злокачественное образование проводилось мультипараметрическое УЗИ, определявшее показания к трепан-биопсии.

При патологии данные заносились в электронную базу (свидетельство о регистрации электронного ресурса ИНИПИ РАО ОФЭРНиО № 2019621385 от 29 июля 2019 года).

Таким образом, для повышения диагностической эффективности методика автоматического ультразвукового исследования нами была стандартизирована и включала в себя: 1) использование трех стандартных проекций сканирования при размере груди А и В; 2) при больших размерах груди (С и D) использование дополнительной латеральной проекции; 3) индивидуальный подбор силы компрессии датчика для каждой пациентки в зависимости от типа строения молочной железы; 4) использование дополнительной проекции без компрессии при постмастэктомическом рубце.

2.2.4 Методика цифровой маммографии молочных желез

Маммографическое исследование проводилось на аппарате Senographe DS «GE», снабженным плоскопанельным детектором, размер изображения - 24x31 см² = 7,4 мегапикселя. Цифровая МГ проводилась с компрессией молочной железы по стандартной методике в краниокаудальной (СС) и «косой» проекциях (MLO).

2.2.5 Методика магнитно-резонансной томографии молочных желез с динамическим контрастным усилением

МРТ молочных желез выполняли на аппарате Magnetom Aera («Siemens») и Signa Excite HD («GE») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и специальной поверхностной катушки breast coil, с возможностью билатеральной дозированной

компрессии молочных желез (для исключения двигательных артефактов). МР сканирование проводилось по стандартной методике. Пациенткам катетеризировали кубитальную вену, укладывали в положение на животе, молочные железы помещались в специальные пространства катушки.

Данные МРТ с ДКУ больных заносились в электронную базу (свидетельство о регистрации электронного ресурса ИНИПИ РАО ОФЭРНиО № 2019621027 от 17 июня 2019 года).

С целью первичной оценки структуры молочных желез получали T1-взвешенные изображения (ВИ) без жироподавления (англ. – Fat Saturation, FatSat) с толщиной среза 2 мм, T2-ВИ с и без применения жироподавления, в аксиальной плоскости. Затем T2-ВИ в корональной плоскости без жироподавления для визуализации аксиллярных, парастеральных и подключичных лимфатических узлов.

При выполнении диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) применялось 2 фактора диффузии $b=0$ и $b=800$, с последующим автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Для динамического контрастного усиления использовали T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной плоскости с одной преконтрастной серией. Далее с помощью автоматического инжектора внутривенно болюсно вводилось парамагнитное контрастное вещество с последующей инъекцией 30 мл физиологического раствора. После 10–12-секундной задержки выполнялось 6 аксиальных постконтрастных серий T1-ВИ FatSat с аналогичными техническими параметрами без временной задержки между ними. Для внутривенного контрастирования использовались растворы неионных парамагнитных контрастных средств на основе солей гадолиния. Доза контрастного препарата исходя из веса пациентки составляла 0,1 ммоль/кг, введение осуществлялось автоматическим инжектором со скоростью 2 мл/с. Далее осуществлялась постпроцессорная обработка данных с помощью цифровой субтракции, построения МР-реконструкций (проекции максимальных интенсивностей), динамических кривых накопления и вымывания контрастного

вещества образованием. Для построения кинетических кривых в наиболее васкуляризированных отделах образования размещалась область интереса ROI (region of interest).

Для стандартизации показателей динамики накопления контрастного вещества использовалась классификация различных типов кривых зависимостей интенсивности сигнала от времени С.К. Kuhl et al. [112]: I тип – постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течение длительного времени (до 7-10 минут), II тип – линейное нарастание интенсивности сигнала в течение 2-3 минут после введения контрастного вещества с последующей фазой плато, III тип – пик интенсивности сигнала приходится в первые минуты, затем быстрое последующее снижение интенсивности. За 0% принималась интенсивность сигнала от ткани образования до введения контрастного вещества.

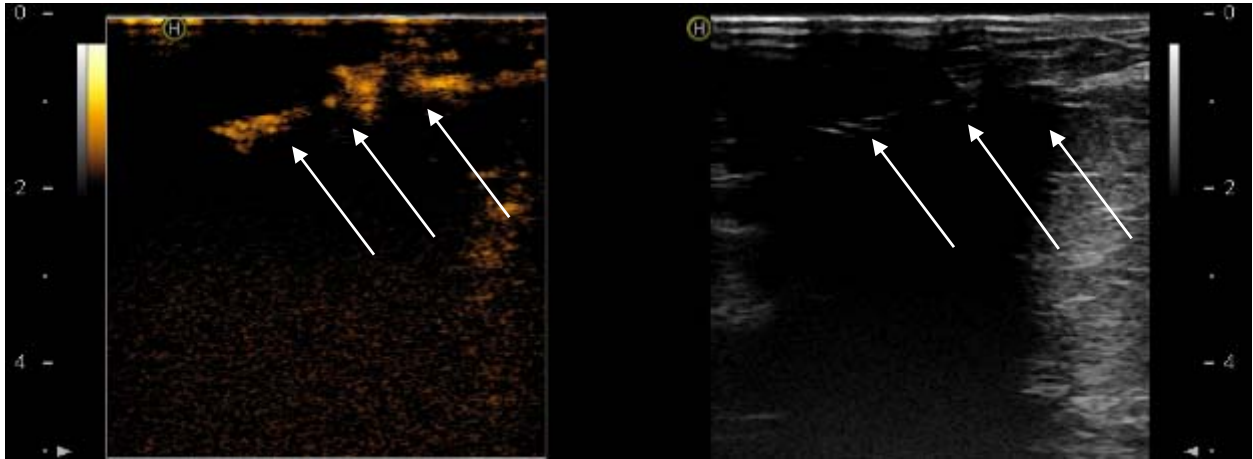
2.2.6 Усовершенствованная методика визуализации сигнальных лимфатических узлов с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением

КУЗИ проводилось за несколько часов до операционного вмешательства на ультразвуковом сканере экспертного класса фирмы Hitachi Avius с эхоконтрастным веществом фирмы BRACCO SonoVue. В качестве контрольного метода всем пациенткам за день до операции была выполнена радионуклидная визуализация ЛУ с помощью внутриопухолевого введения ^{99m}Tc Технефита – радиоколлоида.

Леофилизат гексафторида серы восстанавливался с помощью 2 мл стерильного физиологического раствора. Аксилярная область пациентки обследовалась с помощью нативного УЗИ в В-режиме с ЦДК.

Критериями отсутствия метастатического поражения лимфатических узлов являлись следующие ультразвуковые характеристики: овальная/бобовидная форма, преобладание продольного размера над поперечным, сохранение кортикомедуллярной дифференцировки, равномерность кортикального слоя, хилусный симметричный кровоток. При отсутствии данных за метастатическое изменение аксиллярных лимфатических узлов по данным УЗИ пациентке производился поиск сигнального лимфатического узла с помощью МКВ – SonoVue.

После анестезии 2 мл 1% лидокаином, введенным в субареолярную зону со стороны верхне-наружного квадранта заинтересованной молочной железы. Затем в ту же область проводилась подкожная инъекция 0,5 мл SonoVue с помощью туберкулинового шприца. После инъекции SonoVue определялся поступательный ток эхоконтраста по лимфатическим сосудам в направлении к аксиллярной области с помощью контрастного ультразвукового режима (Рисунок 7).



а

б

Рисунок 7 – Контрастное усиление от лимфатических сосудов, после субареолярного введения эхоконтраста

а – лимфатический сосуд в режиме контрастной гармоник (указано стрелкой);
б – тот же лимфатический сосуд в серошкальном В-режиме (указано стрелкой).

Для уменьшения разрушения микропузырьков во время УЗИ на ультразвуковом сканере понижался механический индекс до значений $MI=0,1-0,4$. В случае, когда контрастное усиление лимфатических сосудов и узлов не наступало, производился легкий массаж околоареолярной области для стимуляции лимфооттока. После массажа датчик незамедлительно устанавливался в ипсилатеральную аксиллярную область. Если же контрастного усиления все равно не наступало, производились дополнительные инъекции эхоконтраста. Первая зона аккумуляции контрастного вещества в ипсилатеральной аксиллярной области расценивалась как сигнальный лимфатический узел (Рисунок 8).

Все лимфатические узлы, определяемые в аксиллярной области после появления в данной области СЛУ, рассматривались как ЛУ второго или третьего порядка.

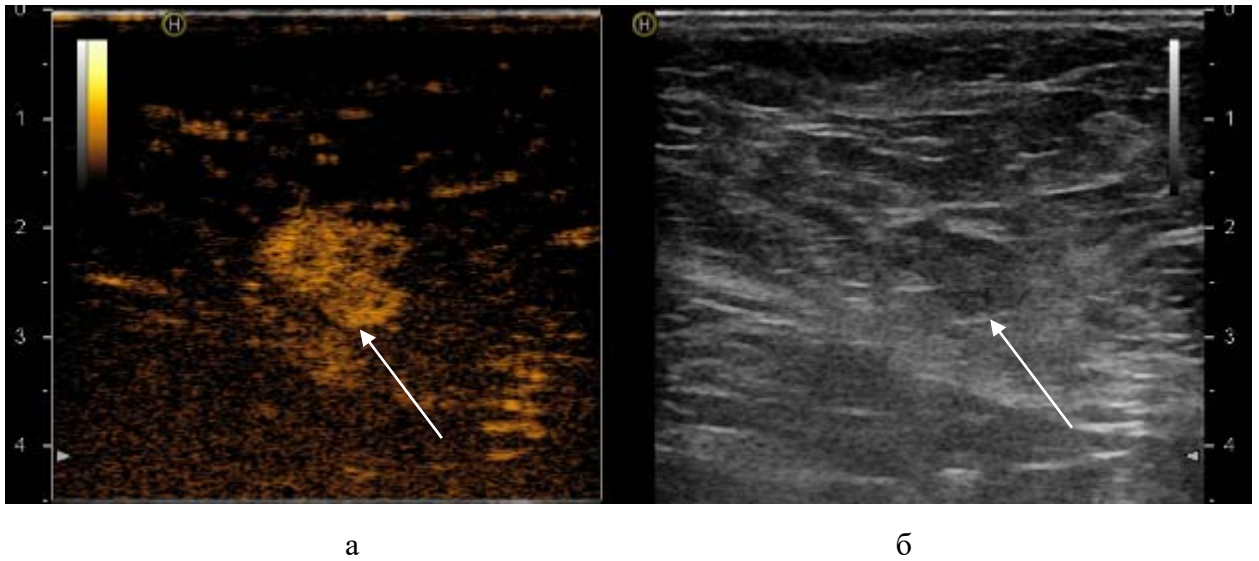


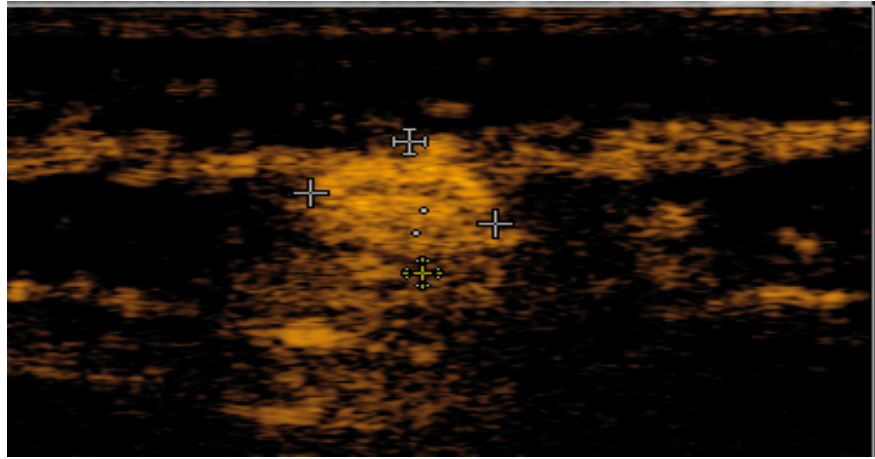
Рисунок 8 – Зона аккумуляции контрастного вещества в ипсилатеральной аксиллярной области, после субареолярного введения эхоконтраста

а – лимфатический узел в режиме контрастной гармоники (указано стрелкой);
б – тот же лимфатический узел в серошкальном В-режиме (указано стрелкой).

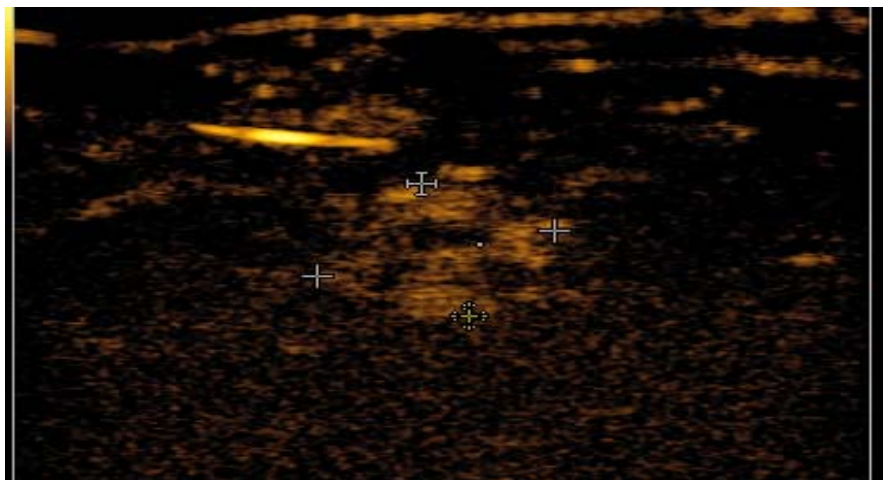
По характеру контрастирования ЛУ различали следующие паттерны контрастирования: гомогенный, гетерогенный, аконтрастный: 1) гомогенный паттерн регистрировался при равномерном интенсивном контрастировании ЛУ, что принималось за хорошую визуализацию ЛУ; 2) гетерогенный паттерн, когда в структуре ЛУ определялись гипо- или не контрастируемые области, что принималось за частичную визуализацию ЛУ; 3) аконтрастный паттерн, когда контрастирование ЛУ не происходило, характеризовалось как отсутствие визуализации ЛУ (Рисунок 9).

При идентификации в проекции предполагаемого СЛУ по данным МКБ рисовалась красная кожная метка. Далее с помощью гамма-детектора проводился поиск СЛУ с наибольшим накоплением РФП. Метка черного цвета на коже являлась местом предполагаемого СЛУ, выявленная с помощью РФП.

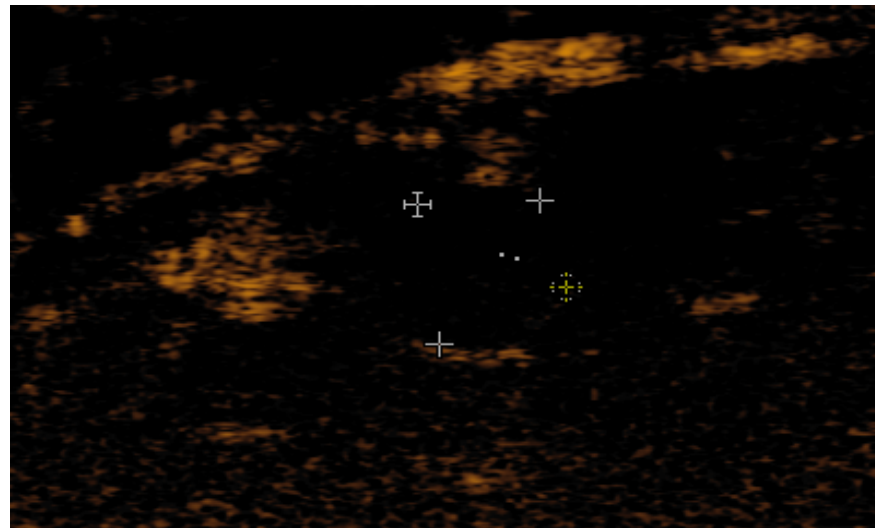
Если проекции кожных меток совпадали, то тест считался положительным. Если нет, то данные, полученные с помощью КУЗИ, считались ошибочными.



а



б



в

Рисунок 9 – Паттерны контрастирования лимфатического узла, после субареолярного введения эхоконтраста в режиме контрастной гармоники

- а – гомогенный паттерн, когда ЛУ равномерно, интенсивно контрастировался, хорошая визуализация ЛУ;
- б – гетерогенный паттерн, когда в структуре ЛУ определялись гипо- или не контрастируемые области, частичная визуализация ЛУ;
- в – аконтрастный паттерн, когда контрастирование ЛУ не происходило, отсутствие визуализации ЛУ.

Пациентка доставлялась в операционную. Интраоперационный поиск СЛУ проводился с помощью гамма–детектора с последующим срочным интраоперационным гистологическим исследованием.

В связи с ограниченными возможностями исследования из-за отсутствия контрастного препарата Соновью в обращении на территории РФ после завершения первого этапа визуализации ЛУ и лимфатических сосудов при субареолярном введении МКВ этап маркировки выявленных ЛУ с последующим гистологическим исследованием не проводился.

Таким образом, для визуализации сигнальных лимфатических узлов с применением контрастного усиления методика была нами оптимизирована и стандартизирована и включала в себя: использование одинаковой дозы МКВ (0,5 мл SonoVue), одинаковой области введения МКВ (субареолярно), обязательный массаж места введения МКВ.

2.2.7 Методика мультипараметрического ультразвукового обследования больных местно-распространенным раком молочной железы с целью оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии

Для оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии мультипараметрическое УЗИ с применением соноэластографии и эхоконтрастирования выполнялось три раза: до начала лечения; после 2 циклов НХТ (или в середине курса НХТ) и в конце лечения перед операцией.

«Лучевой» ответ опухоли на лечение оценивался по системе RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors), разработанной Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), включающей четыре критерия ответа: частичный регресс (уменьшение наибольшего диаметра опухоли не менее чем на 30%); полный регресс (исчезновение опухолевого узла на фоне лечения); прогрессирование (увеличение размеров опухоли не менее чем на 20%); стабилизация (сохранение размеров).

Патоморфологический ответ оценивался с помощью классификации по Miller & Payne [236] и по системе RCB (Residual Cancer Burden) [237]. Согласно классификации Miller & Payne, выделено пять степеней патоморфоза опухоли:

I степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;

II степень – незначительное уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли остается высокой;

III степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%;

IV степень – на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявляются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток;

V степень или полный патоморфологический регресс (англ. – pathological complete response, pCR) – опухолевые клетки отсутствуют в первичной опухоли и лимфатических узлах.

По данным математической системы «ложа остаточной опухоли» (RCB), определяется класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

класс RCB – 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) — значение индекса 0;

класс RCB – I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;

класс RCB – II (умеренная остаточная опухоль) — 1,36—3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

класс RCB – III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

После получения окончательного гистологического заключения был проведен анализ корреляции перфузионных характеристик опухоли на разных этапах неoadьювантной химиотерапии для каждой степени лечебного патоморфоза.

2.2.8 Усовершенствованная методика диагностической биопсии под ультразвуковым контролем

В ходе исследования под контролем УЗИ выполнялась трепан-биопсия.

В данной работе все диагностические пункции производились врачом лучевой диагностики и ассистентом (врачом ординатором). Перед проведением диагностической пункции, зона интереса визуализировалась с помощью серошкального В-режима. В редких случаях, когда это не удавалось, поиск зоны интереса осуществлялся с помощью режимов соноэластографии и эхоконтрастирования (Рисунок 10).

Достижение оптимальной визуализации определяло показания к трепан-биопсии под контролем УЗИ с помощью автоматической биопсийной системы многократного использования Bard Magnum с иглами для мультифокальной биопсии G 14 L16см.

Датчик, защищенный специальным хирургическим презервативом, устанавливался левой рукой на заранее обработанную спиртом кожу пациентки. После локализации исследуемого образования правой рукой производилась местная анестезия препаратом лидокаин, далее той же рукой осуществлялся прокол трепан иглой в 2–3 см от образования. Ход иглы производился вдоль сканирующей поверхности датчика под углом 45 градусов от кожи. Такое положение иглы позволяло следить в В-режиме за ее прохождением и после подхода конца иглы к образованию производился выстрел (забор материала). Для получения информативного материала для гистологического и иммуногистохимического анализа при узловом образовании производился забор трех столбиков, при наличии участка нарушения архитектоники ткани молочной железы – пяти столбиков. Забор производился преимущественно из периферической части образования, предположительно считающейся более информативной. После каждого забора материала врач передавал трепан-пистолет с иглой ассистенту для помещения столбика тканей из иглы в емкость с раствором формалина, после перезарядки пистолета производился следующий выстрел.

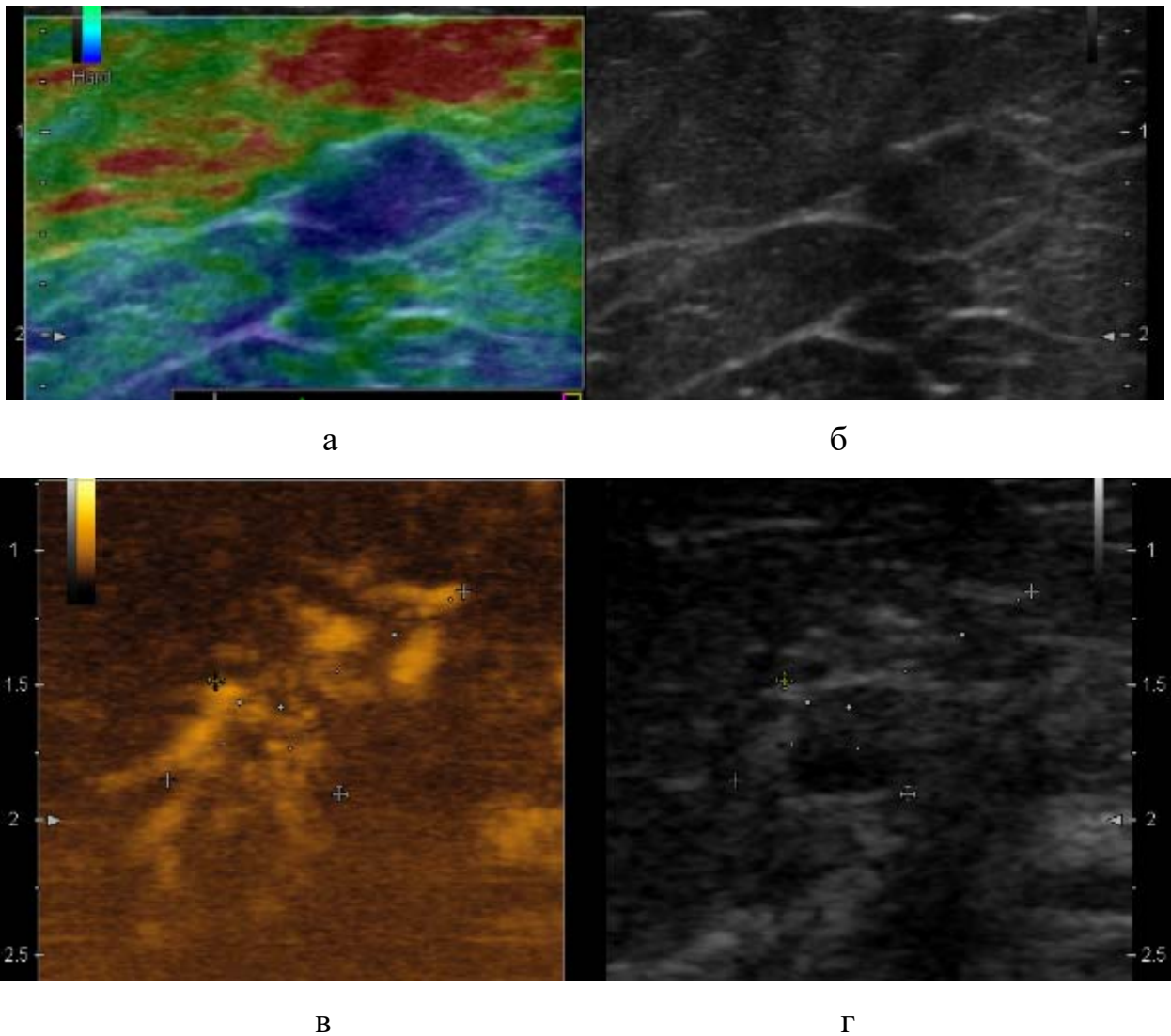


Рисунок 10 – Визуализация зоны интереса перед проведением диагностической пункции

- а – в режиме СЭГ удалось четко визуализировать зону интереса;
- б – в серошкальном В-режиме на фоне премаммарной жировой клетчатки зона интереса практически не визуализируется;
- в – в режиме контрастной гармоники четко визуализируется зона интереса, хорошо видны васкуляризованные, метаболически активные участки;
- г – в серошкальном В-режиме зона интереса практически не визуализируется.

При планировании органосохраняющей операции и отсутствии возможности точно определить локализацию опухоли с помощью пальпации выполнялась установка металлического проводника в область опухоли под контролем ультразвукового наведения.

Таким образом, для повышения эффективности методика диагностических биопсий под ультразвуковым наведением была нами стандартизирована и включала в себя: использование режимов соноэластографии и эхоконтрастирования для

лучшей визуализации зоны интереса, а также для определения более жестких и метаболически активных зон образования, что позволяло производить забор более информативного материала.

2.2.9 Статистические методы обработки полученных данных

Статистический анализ результатов исследования базировался на использовании методов параметрической и непараметрической статистики в соответствии с типом анализируемых данных (количественные/качественные); близостью выборочных распределений непрерывных количественных показателей теоретическому распределению Гаусса (анализ критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, анализ гистограмм распределений) и соответствовал цели и задачам исследования. Для описания количественных показателей использовались параметрические ($M \pm \sigma$) и непараметрические $Me [Q1; Q3]$ характеристики, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение, Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили. Качественные переменные представлены точечной (%) и интервальной оценкой (в виде вычисленного методом Уилсона 95% доверительного интервала – ДИ). Базовый сравнительный анализ проводился в программной среде STATISTICA (ver. 10); применяли критерий Стьюдента (для независимых и связанных групп), Манна–Уитни, Вилкоксона, дисперсионный анализ (ДА) для повторных измерений и ранговый ДА по Фридману; критерий χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера. На основе статистики χ^2 вычисляли коэффициент взаимной сопряженности C . Устойчивость критерия χ^2 оценивали при построении таблиц ожидаемых частот, которые вычислялись для всех таблиц сопряженности изучаемых показателей.

Оценка выраженности изменения показателей при проведении химиотерапии определялась выраженным в процентах отношением абсолютного изменения показателя за анализируемый период к его исходному значению, т.е. темпом прироста/убыли ($d\%$, дельта-процент).

При анализе диагностической эффективности используемых методов определялись общепринятые показатели: чувствительность (%); специфичность (%);

точность (%); предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР, %); предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР, %).

При анализе ценности метода используемых методов определялись следующие показатели: *Ценность метода* = Диагностическая информативность / Вред × Стоимость; *Средняя себестоимость* = Общие затраты + Амортизационные отчисления / Количество исследований.

С позиции практического использования результатов исследования определялась доля изучаемого события в генеральной совокупности. Для этого рассчитывался 95% ДИ для доли, в которую с 95% вероятностью попадет истинное значение доли в генеральной совокупности. В данном случае диагностические показатели метода – чувствительность, специфичность, точность, ПЦПР, ПЦОР являются частотами (долями) и 95% ДИ рассчитывались для каждого из рассматриваемых показателей. Вычисление 95% ДИ выполняли с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.cardiff.ac.uk/medic/aboutus/departments/primarycareandpublichealth/resources/PPVNPV.xls>) методом Уилсона. Рассчитанные 95% ДИ были также использованы для оценки статистической значимости различий диагностических показателей между сравниваемыми группами: «перекрытие» границ 95% ДИ свидетельствует в пользу отсутствия статистически значимых различий между группами, а отсутствие – подтверждает наличие статистически значимых различий между группами.

Для углубленного изучения взаимосвязи между структурными характеристиками и гистологической картиной образований молочной железы выполнен логистический регрессионный анализ (процедура Логистическая регрессия пакета IBM SPSS STATISTICA, ver. 23) для бинарной переменной «Гистологическое заключение» (злокачественное/доброкачественное образование), с вычислением отношения шансов (ОШ), которое отражает количественную оценку меры связи признаков, выявленных при нативном ультразвуковом исследовании (предикторов модели, независимых признаков), с гистологической картиной. Для каждой из анализируемых структурных характеристик оценивалось ее независимое влияние на дихотомическую переменную ГД при выполнении процедуры однофакторной логистической регрессии с вы-

числением нескорректированных значений ОШ. С целью учета взаимовлияния анализируемых признаков использовалось моделирование многофакторной логистической регрессией с одновременным включением в модель всех изучаемых независимых переменных, что позволило вычислить скорректированные значения ОШ.

Для оценки порогового уровня ряда показателей, для использования их при диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы, использовался метод ROC-анализа (процедура ROC кривые пакета IBM SPSS STATISTICA, ver. 23). Для выбора оптимального порогового значения тестовой переменной, обеспечивающего наилучшее соотношение чувствительности и специфичности, использовался критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Значения показателя AUC (area under curve – площадь под кривой), вычисленные при проведении ROC-анализа, использовались для ранжирования изучаемых методов по их диагностической эффективности.

Формирование алгоритмической модели принятия диагностического решения на основании данных мультипараметрического УЗИ с СЭГ и КУ осуществлялось средствами языка программирования C# с использованием интегрированной среды разработки Microsoft Visual.

Для оценки эффективности УЗИ с контрастированием в сравнении с МРТ и АУЗИ для подбора пар эквивалентных наблюдений использовался метод псевдорандомизации (propensity score matching – PSM) [291-293], позволяющий обеспечить максимальную «похожесть» основной группы и группы сравнения по имеющимся признакам и особенностям характеристик наблюдений [294-298]. Для подбора пар наблюдений в рамках проведения PSM использовался профессиональный статистический программный пакет STATA 13.0 (STATA Corp, TX, USA), с применением модулей «pscore» и «psmatch2».

При проверке статистических гипотез общепринятый при медицинских исследованиях уровень $p = 0,05$ принят в качестве критического уровня значимости.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С СОНОЭЛАСТОГРАФИЕЙ И КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Общая характеристика клинического материала

Средний возраст пациенток, включенных в группу первично выявленных образований, составил $44,5 \pm 12,1$ лет, из них 67,5% находились в репродуктивном возрасте и 32,5% – в менопаузальном.

Среди всех выявленных заболеваний молочных желез в 96 случаях инструментальными методами определялись пальпируемые (наибольший диаметр более 15 мм) образования и у 181 непальпируемые или минимальные (наибольший диаметр менее или равен 15 мм). У 76 пациенток был верифицирован РМЖ, распределение по стадиям составило:

- $cT_{is}N_0M_0$ – у 1 пациентки;
- $cT_1N_0M_0$ – у 28 пациенток;
- $cT_1N_1M_0$ – у 9 пациенток;
- $cT_1N_2M_0$ – у 2 пациенток;
- $cT_2N_0M_0$ – у 13 пациенток;
- $cT_2N_1M_0$ – у 11 пациенток;
- $cT_2N_3M_0$ – у 1 пациентки;
- $cT_3N_1M_0$ – у 7 пациенток;
- $cT_3N_2M_0$ – у 3 пациенток;
- $cT_4N_2M_1$ – у 1 пациентки;

Общая характеристика обследованных с помощью мультипараметрического ультразвукового исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика обследованных больных с помощью мультипараметрическое ультразвукового исследования молочных желез

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (≤ 15 мм)		Пальпируемые образования (> 15 мм)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Число больных	181		96		277	
Средний возраст, лет (M \pm σ)	45,6 \pm 11,2		42,5 \pm 13,5		44,5 \pm 12,1	
Репродуктивный период	120	66,3	67	69,8	187	67,5
Менопауза	61	33,7	29	30,2	90	32,5

По гистологической характеристике заболевания распределялись следующим образом (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных по гистологической характеристике

Заболевания злокачественной природы	n=76	27,5%
1	2	3
Лимфома	1	0,4
Метапластический рак	2	0,7
Метастаз меланомы	1	0,4
Муцинозный рак	2	0,7
Нейроэндокринный рак	1	0,4
Неспецифицированный рак	57	20,6
Папиллярный рак	2	0,7
Протоковая ca in situ	5	1,8
Саркома	2	0,7
Тубулярный рак	1	0,4
Филлоидная опухоль, злокачественный тип	2	0,7
Заболевания доброкачественной природы	n= 201	72,5%
Аденоз	9	3,2
Внутрипротоковая папиллома	3	1,1
Воспалительные изменения	2	0,7
Гранулема	6	2,2
Локализованный фиброаденоматоз	28	10,1
Пролиферативные изменения протоков	7	2,5

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Склерозирующий аденоз	3	1,1
Сложная киста	42	15,2
Фиброаденома	77	27,8
Фиброз	6	2,2
Фибролипوما	2	0,7
Филлоидная опухоль доброкачественный тип	5	1,8
Цистаденопапиллома	11	4,0
Итого	277	100,0

При гистологическом подтверждении злокачественности образования выполнялся иммуногистохимический анализ с определением экспрессии рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), человеческому эпидермальному фактору роста типа 2 (Her2/neu) и с определением маркера пролиферации (Ki 67) для определения суррогатного молекулярного подтипа опухоли: люминальный А, люминальный В, Her2 положительный, трижды негативный. Это касалось только инвазивных карцином (n=65). При установлении гистологического диагноза DCIS, метастаза меланомы, лимфомы, саркомы и филлоидной злокачественной опухоли (n = 11) молекулярный тип не определялся. Распределение злокачественных образований по суррогатному молекулярному подтипу представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение заболеваний злокачественной природы по суррогатному молекулярному подтипу

Молекулярный подтип	n	%
Люминальный А	21	32,3
Люминальный В	33	50,7
Her2+	4	6,2
Трижды негативный	7	10,8
Всего	65	100,0

3.2 Оценка эффективности клинического метода обследования молочных желез

Клиническое обследование молочных желез и регионарных зон лимфооттока проводилось традиционно с помощью осмотра и пальпации. Результаты пальпации зависели от размера молочной железы и ее плотности. Так, у пациенток с большим размером груди (более 3 и 4 размера) и с высокой плотностью небольшие по размеру образования не пальпировались. Для оценки эффективности клинического обследования были проанализированы результаты осмотра 277 пациенток. У 93 обследуемых (33,6%) выявленные позже инструментальными методами образования не пальпировались. Пальпируемые образования размером в пределах 15 мм определялись у 88 пациенток (31,8%), размером свыше 15 мм выявлены у 96 пациенток (34,6%) (Таблица 6).

Эффективность пальпации молочных желез составила: чувствительность – 71,1%; специфичность – 72,6%; точность – 72,2%; предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) – 49,5%; предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 86,9%.

Таблица 6 – Диагностическая эффективность клинической обследования молочной железы

Клинический диагноз	Природа заболеваний		Всего
	Злокачественные новообразования (n=76)	Доброкачественные новообразования (n = 201)	
Злокачественные новообразования (положительный результат теста)	54 (истинноположительный результат)	55 (ложноположительный результат)	109
Доброкачественные новообразования (отрицательный результат теста)	22 (ложноотрицательный результат)	146 (истинноотрицательный результат)	168

Примечание: n – общее число новообразований.

Как видно из таблицы 6, гистологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли по клиническим данным составляло около 50% (54 наблюдения из 109). Углубленный анализ показал, что из 55 больных с ложноположительным

диагнозом у каждой второй (50,9%) была выявлена фиброаденома, а у каждой четвертой (23,6%) – пролиферативные доброкачественные изменения молочной железы (локализованный фиброаденоматоз, аденоз). Точность клинического обследования при заболеваниях доброкачественной природы была более высокой. Так, у 146 пациенток из 168 диагноз подтвердился, среди них из 22 ложноотрицательных диагнозов в 72,7% случаев был верифицирован инвазивный неспецифицированный РМЖ, а доля люминального А и люминального В подтипов была равной.

Таким образом, анализ показал довольно низкую эффективность клинической пальпации молочной железы при установлении диагноза злокачественного образования, что делает актуальным применение инструментальных методов диагностики.

3.3 Характеристика строения образований молочной железы при нативном мультипараметрическом ультразвуковом исследовании

Выявленные в ходе исследования закономерности между структурными характеристиками и гистологической картиной образований молочной железы представлены в таблицах 7–14.

Таблица 7 – Взаимосвязь гистологического заключения и формы образований молочной железы

Форма	Гистологическое заключение						Р
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)			
	п	%	95% ДИ	п	%	95% ДИ	
неправильная	66	86,8	77,4-92,7	129	64,2	57,3-70,5	< 0,001
овальная	6	7,9	3,7-16,2	56	27,9	22,1-34,4	< 0,001
округлая	3	3,9	1,4-11,0	16	8,0	5,0-12,5	0,24
дольчатая	1	1,3	0,2-7,1	0	0,0	0,0-1,9	0,27 [^]

Примечание. [^] – значимость точного критерия Фишера; в остальных случаях – значимость критерия χ^2 ; N – общее число образований; n – число отдельных форм образований; ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости.

Согласно данным таблицы 7, неправильная форма статистически значимо чаще (p < 0,001) встречалась при злокачественных новообразованиях (86,8%; ДИ

77,4-92,7), чем при образованиях доброкачественной природы (64,2%; ДИ 57,3-70,5). Тем не менее, неправильная форма определялась и в более половины случаев (64,2%) доброкачественных образований (в случае локализованного фиброаденоматоза, фиброза, воспалительных изменений). Следовательно, наличие неправильной формы у образования не может считаться значимым диагностическим признаком злокачественного процесса. Овальная форма значимо чаще ($p < 0,001$) встречалась при доброкачественных (27,9%; ДИ 22,1-34,4), чем при злокачественных (7,9%; ДИ 3,7-16,2) образованиях молочной железы. Образования с округлой формой встречались одинаково редко ($p=0,24$) и при злокачественных и при доброкачественных опухолях, в то время как дольчатая форма была выявлена всего в 1,3% случаев при злокачественном образовании, а доброкачественные образования такой формы вообще не встречались. Следует отметить, что нетипичные для злокачественных образований овальная (7,9%) и округлая (3,9%) формы регистрировалась в 9 случаях: а) муцинозная карцинома ($n=1$); б) метапластическая карцинома ($n=1$); в) протоковый инвазивный рак ($n=5$), в том числе 42,8% составлял трижды негативный подтип, 42,8% – люминальный В и 14,4% HER2+; г) метастаз меланомы ($n=1$); д) протоковая карцинома *in situ* ($n=1$). Данные результаты также указывают на то, что наличие округлой формы не может являться значимым диагностическим признаком доброкачественного процесса (Рисунок 11, 12).

Значимых статистических различий между эхоструктурой доброкачественных и злокачественных образований выявлено не было ($\chi^2 = 1,34$; $p = 0,25$). В обеих группах превалировала неоднородная эхоструктура – в 81,6% (ДИ 71,4–88,7) случаев злокачественных образований и в 87,1% (ДИ 81,7–91,0) случаев доброкачественных образований (Таблица 8). Данные результаты свидетельствуют о том, что структура образования не может являться достоверным диагностическим признаком.

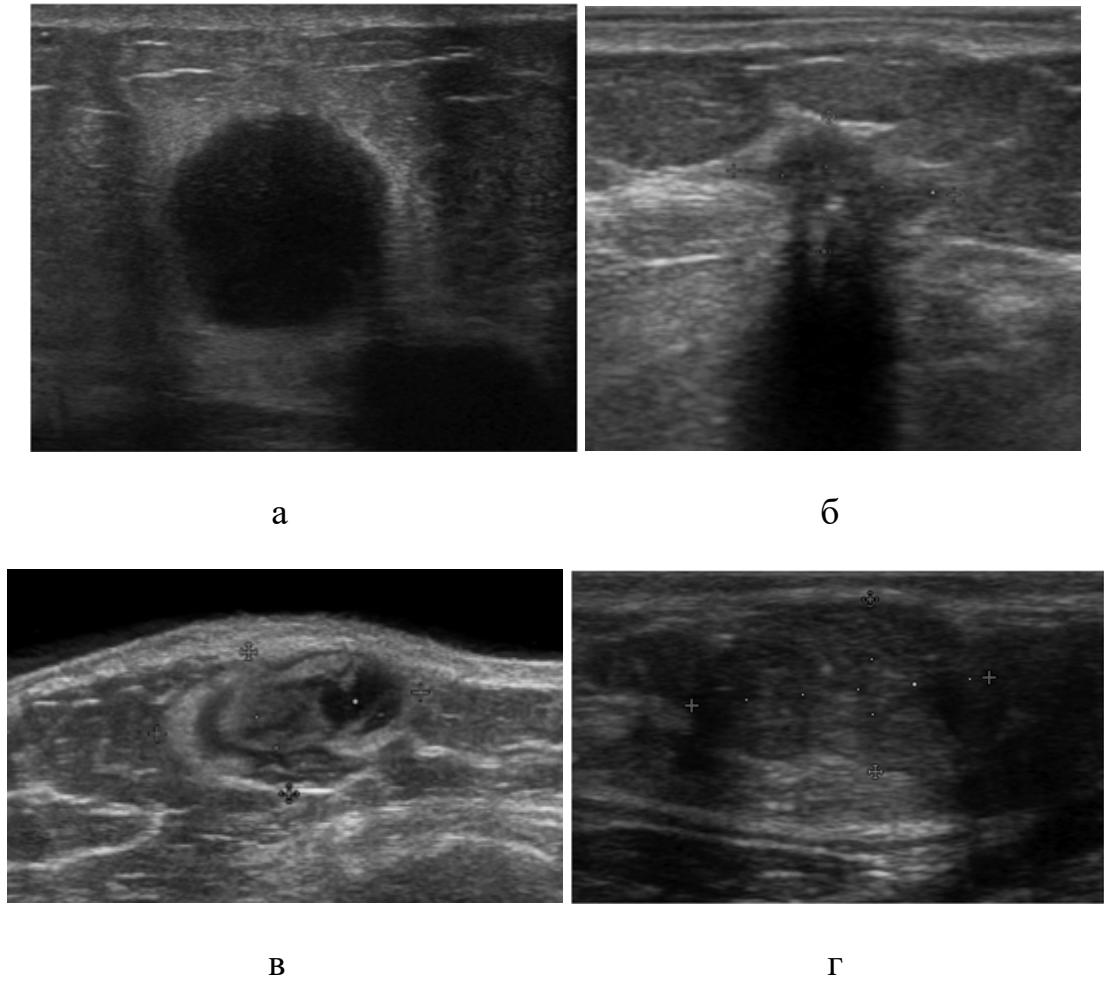


Рисунок 11 – Форма злокачественных образований молочной железы в серошкальном В-режиме

- а – эхограмма образования округлой формы (гистологическое заключение (ГЗ): инвазивный неспецифицированный РМЖ, трижды негативный молекулярный подтип);
- б – эхограмма образования неправильной формы (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В молекулярный подтип);
- в – эхограмма образования овальной формы (ГЗ: метастаз меланомы);
- г – эхограмма образования овальной формы (ГЗ: муцинозный рак, люминальный В молекулярный подтип).

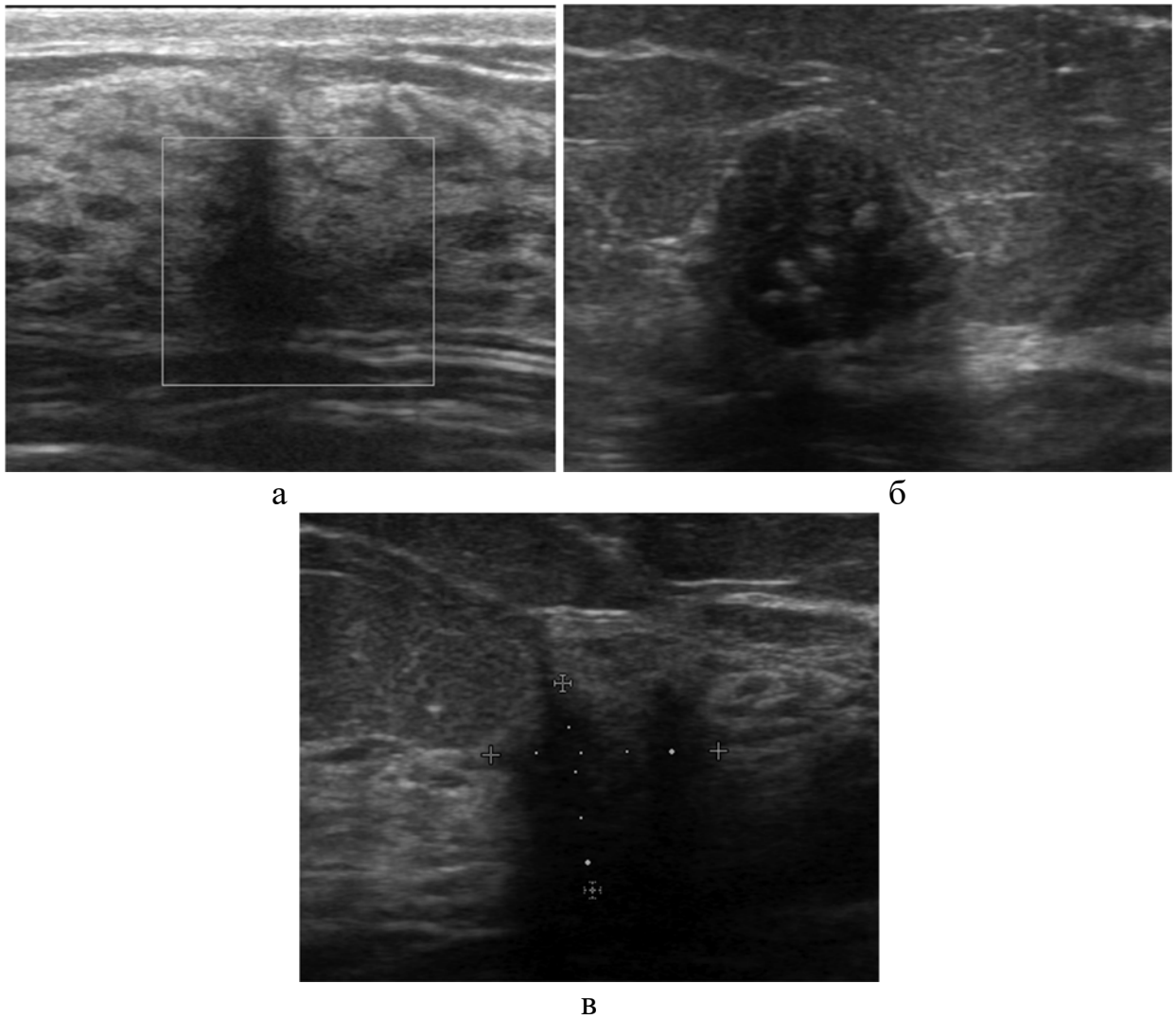


Рисунок 12 – Форма доброкачественных образований молочной железы в серошкальном В-режиме

а – эхограмма образования неправильной формы (ГЗ: локализованный фиброаденоматоз);
 б – эхограмма образования овальной формы (ГЗ: фиброаденома);
 в – эхограмма образования неправильной формы (ГЗ: нелактационный мастит).

Таблица 8 – Взаимосвязь гистологического заключения с эхоструктурой образований молочной железы

Эхоструктура	Гистологическое заключение					
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
неоднородная	62	81,6	71,4-88,7	175	87,1	81,7-91,0
однородная	14	18,4	11,3-28,6	26	12,9	9,0-18,3
$\chi^2 = 1,34; p = 0,25$						

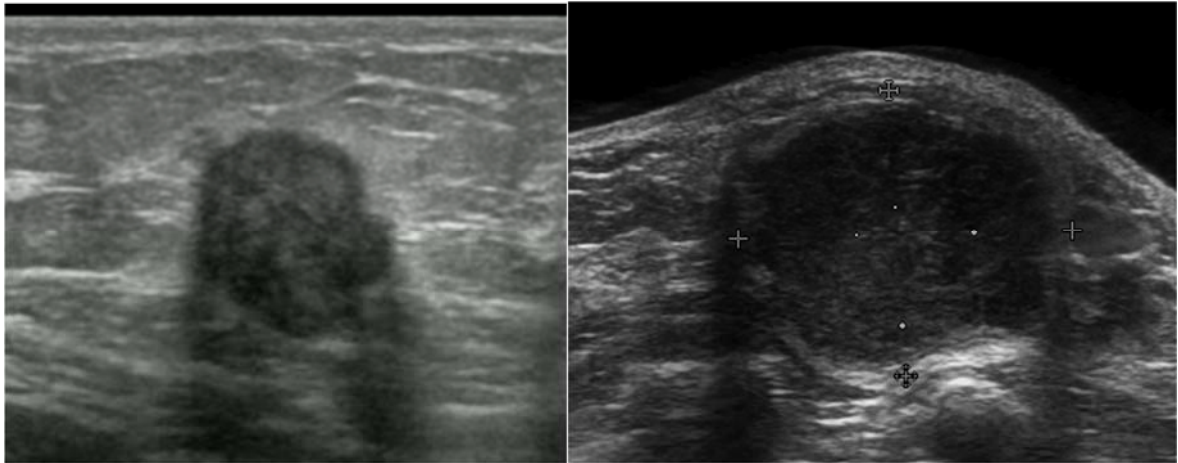
Согласно приведенным в таблице 9 данным, отграниченный (четкий) контур статистически значимо чаще ($\chi^2 = 7,53$; $p = 0,0061$) встречался при доброкачественных образованиях (59,2%; ДИ 52,3-65,8). Однако, высокая частота встречаемости отграниченного контура при злокачественном процессе в 40,8% (ДИ 30,4-52,0) не позволяет считать этот показатель маркером доброкачественного процесса. Следует отметить, что отграниченный контур при инвазивном неспецифицированном раке в 52,0% определялся у люминального В подтипа, в 24,0% при трижды негативном раке, в 20,0% при люминальном А подтипе и в 4% при Her2+ подтипе. Во всех случаях редких злокачественных образований (филлоидные злокачественные опухоли, саркомы, метапластический, нейроэндокринный рак, лимфома, метастаз меланомы) также превалировал отграниченный контур (Рисунок 13, 14). Следовательно, наличие отграниченного контура у образования не позволяет достоверно исключить РМЖ.

Таблица 9 – Взаимосвязь наличия отграниченного от окружающих тканей контура образований молочной железы с гистологическим заключением

Отграниченный контур	Гистологическое заключение					
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
да	31	40,8	30,4-52,0	119	59,2	52,3-65,8
нет	45	59,2	48,0-69,6	82	40,8	34,2-47,7
$\chi^2 = 7,53$; $p = 0,0061$; $C = 0,23$						

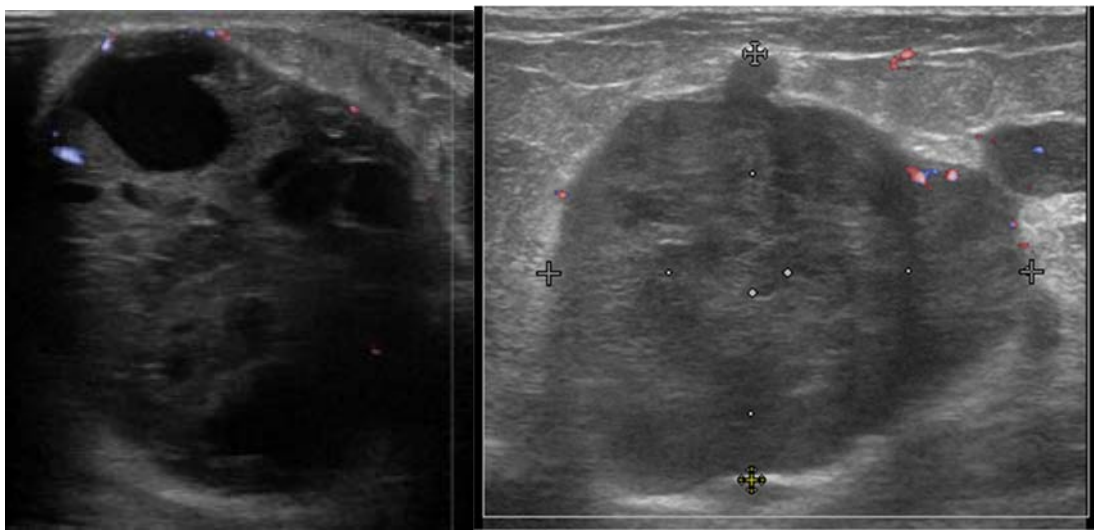
Примечание. C – коэффициент взаимной сопряженности.

Несмотря на высокосignимые статистические различия ($\chi^2 = 12,05$; $p < 0,001$; $C = 0,29$) неровный контур в большинстве случаев регистрировался как при злокачественном (94,7%; ДИ 87,2–97,9), так и при доброкачественном процессе (76,6%; ДИ 70,3–81,9) (Таблица 10). Следовательно, наличие неровного контура у образования не может считаться диагностическим маркером злокачественного процесса.



а

б



в

г

Рисунок 13 – Отграниченный контур злокачественных образований молочной железы в серошкальном В-режиме

- а – эхограмма образования с отграниченным контуром (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В молекулярный подтип);
- б – эхограмма образования с отграниченным контуром (ГЗ: нейроэндокринный рак, трижды негативный молекулярный подтип);
- в – эхограмма образования с отграниченным контуром (ГЗ: метапластический рак, трижды негативный молекулярный подтип);
- г – эхограмма образования с отграниченным контуром (ГЗ: саркома).

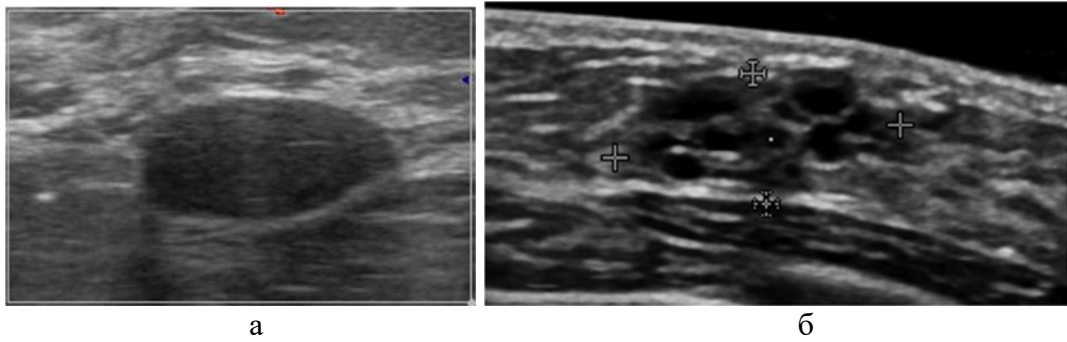


Рисунок 14 – Отграниченный контур доброкачественных образований молочной железы в серошкальном В-режиме

а – эхограмма образования с отграниченным контуром (ГЗ: фиброаденома);

б – эхограмма образования с отграниченным контуром (ГЗ: аденоз).

Таблица 10 – Взаимосвязь наличия ровного контура образований молочной железы с гистологическим заключением

Ровный контур	Гистологическое заключение					
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
да	4	5,3	2,1-12,8	47	23,4	18,1-29,7
нет	72	94,7	87,2-97,9	154	76,6	70,3-81,9
$\chi^2 = 12,05; p < 0,001; C = 0,29$						

Ровный контур статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречался при доброкачественных образованиях (23,4%; ДИ 18,1–29,7), чем при злокачественных (5,3%; ДИ 2,1–12,8), однако в 3,3 раза реже, чем неровный контур, что также не позволяет отнести его к диагностически значимым признакам (Рисунок 15).

В подавляющем большинстве случаев доброкачественных (83,1%) и злокачественных (97,4%) образований капсула не определялась (Таблица 11).

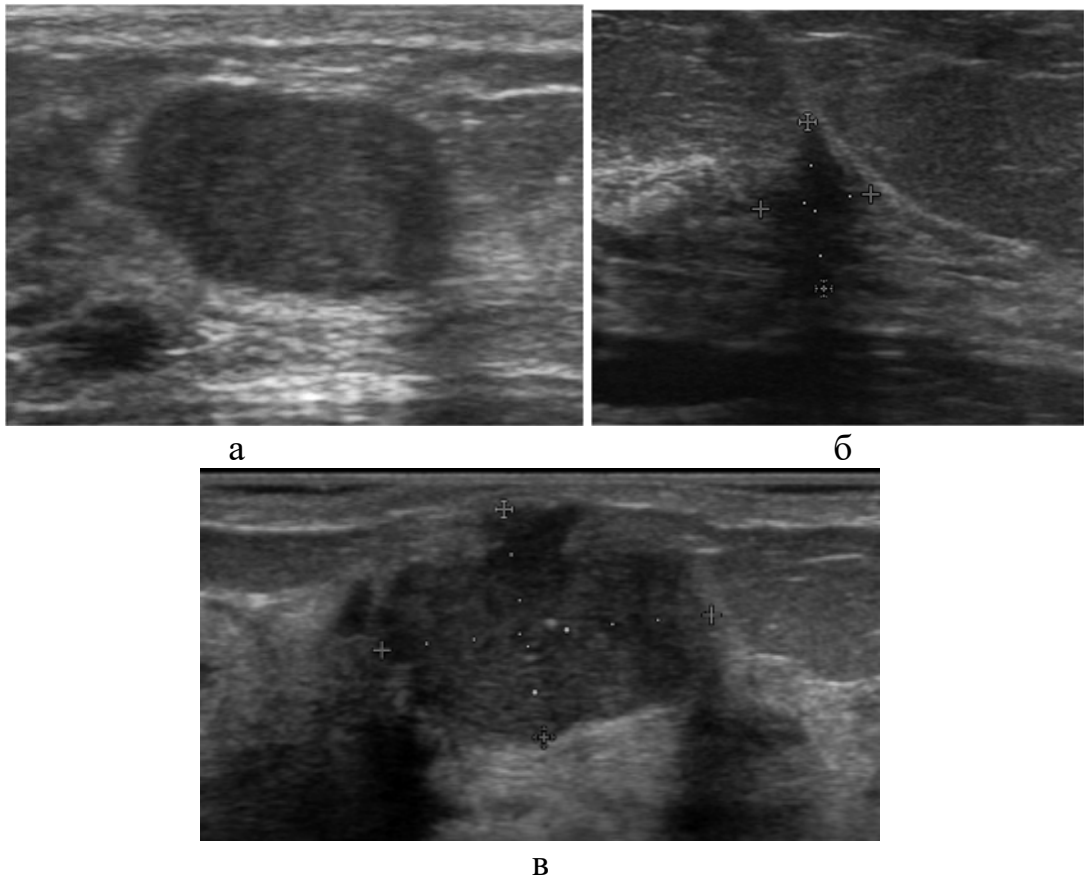


Рисунок 15 – Ровность контура образований молочной железы в серошкальном В-режиме
 а – эхограмма образования с ровным контуром (ГЗ: фиброаденома);
 б – эхограмма образования с неровным контуром (ГЗ: фиброз);
 в – эхограмма образования с неровным контуром (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, HER2+ молекулярный подтип).

Таблица 11 – Взаимосвязь наличия капсулы у образований молочной железы с гистологическим заключением

Капсула	Гистологическое заключение					
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
есть	2	2,6	0,7-9,1	34	16,9	12,4-22,7
нет	74	97,4	90,9-99,3	167	83,1	77,3-87,6
$\chi^2 = 9,95; p = 0,0016; C = 0,26$						

Однако, согласно нашим данным, наличие капсулы (Рисунок 17) характеризует доброкачественный процесс статистически значимо чаще ($\chi^2 = 9,95; p = 0,0016$), чем злокачественный: 16,9% (ДИ 12,4-22,7) против 2,6% (ДИ 0,7-9,1). Что касается злокачественных образований, то в обоих случаях (n=2) была выяв-

лена псевдокапсула, которая образовывалась за счет быстрого экспансивного роста и имела место при агрессивных трижды негативных формах инвазивного неспецифицированного рака (Рисунок 16). Таким образом, по данным серошкального В-режима наличие капсулы у образования может являться диагностическим маркером преимущественно доброкачественного процесса.

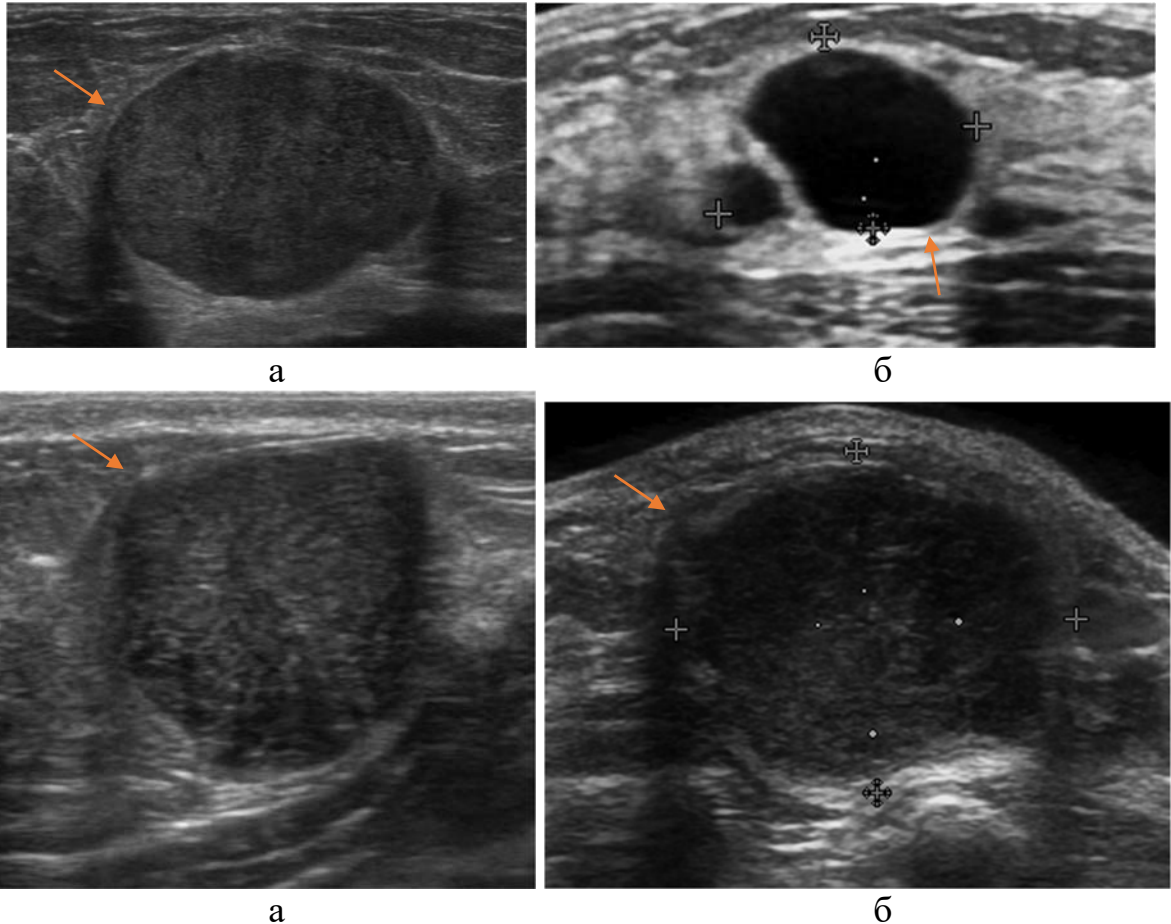


Рисунок 16 – Наличие капсулы у образований молочной железы в серошкальном В-режиме
 а – эхограмма образования с тонкой гиперэхогенной капсулой по периферии (ГЗ: фиброаденома);
 б – эхограмма образования с тонкой гиперэхогенной капсулой по периферии (ГЗ: киста);
 в – эхограмма образования с тонкой гиперэхогенной капсулой по периферии (ГЗ: фиброаденома);
 г – эхограмма образования с гиперэхогенной псевдокапсулой по периферии (ГЗ: нейроэндокринный рак, трижды негативный молекулярный подтип).

Горизонтальная ориентация статистически значимо чаще ($\chi^2 = 18,24$; $p < 0,001$; $C = 0,35$) встречалась при доброкачественном процессе (80,6%; ДИ 74,6–85,5) (Таблица 12). Однако и при злокачественном процессе горизонтальная ориентация образования относительно кожи была выявлена в более чем половине случаев (55,3%; ДИ 44,1–65,9). Следовательно, несмотря на высокую встре-

чаемость горизонтальной ориентации доброкачественных образований, этот признак не может являться диагностическим маркером доброкачественного процесса. Вертикальная ориентация образования относительно кожи, согласно приведенным данным, характеризовала злокачественный процесс в 44,7% (ДИ 34,1–55,9) и в 19,4% (ДИ 14,5–25,4) доброкачественный процесс. Различия по данному показателю были статистически высокозначимы ($p < 0,001$), что позволяет вертикальную ориентацию образования относительно кожи выделить как диагностически значимый признак злокачественного процесса (Рисунок 17).

Таблица 12 – Взаимосвязь ориентации образований относительно кожи молочной железы с гистологическим заключением

Ориентация	Гистологическое заключение					
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
вертикальная	34	44,7	34,1-55,9	39	19,4	14,5-25,4
горизонтальная	42	55,3	44,1-65,9	162	80,6	74,6-85,5
$\chi^2 = 18,24; p < 0,001; C = 0,35$						

При цветовом доплеровском картировании у доброкачественных образований гиповаскулярный тип кровотока встречался чаще (49,8%; ДИ 42,9–56,6), чем аваскулярный (35,3%) и гиперваскулярный (14,9%) (Таблица 13). Различие по данному показателю со злокачественными образованиями были статистически значимы ($\chi^2 = 59,48; p < 0,021$).

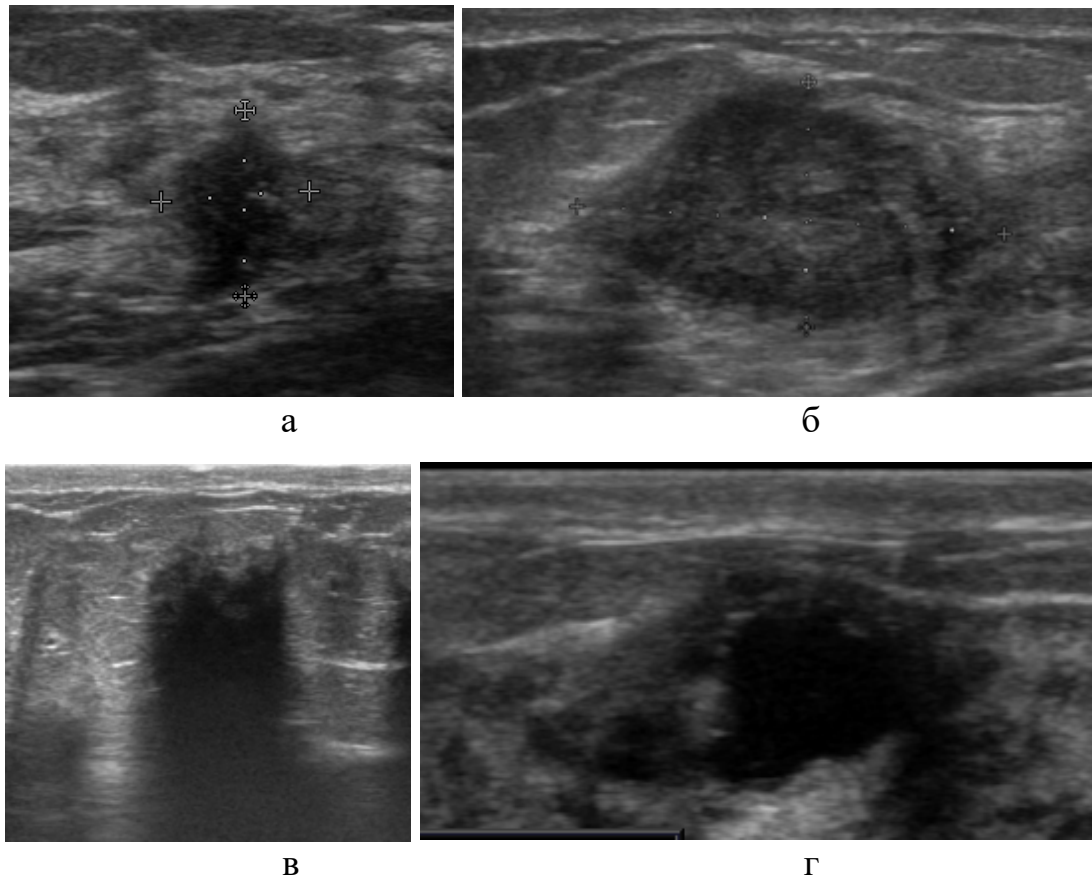


Рисунок 17 – Ориентация образований относительно кожи молочной железы в серошкальном В-режиме

- а – эхограмма образования вертикальной ориентации относительно кожи (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный А молекулярный подтип);
 б – эхограмма образования горизонтальной ориентации относительно кожи (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, трижды негативный молекулярный подтип);
 в – эхограмма образования вертикальной ориентации относительно кожи (ГЗ: локализованный фибroadеноматоз);
 г – эхограмма образования горизонтальной ориентации относительно кожи (ГЗ: сложная киста).

Таблица 13 – Взаимосвязь васкуляризации образований молочной железы с гистологическим заключением

ЦДК тип васкуляризации	Гистологическое заключение						p
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)			
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
аваскулярный	5	6,6	2,8–14,5	71	35,3	29,0–42,1	< 0,001
гиперваскулярный	45	59,2	48,0–69,6	30	14,9	10,7–20,5	< 0,001
гиповаскулярный	26	34,2	24,5–45,4	100	49,8	42,9–56,6	0,021
	$\chi^2 = 59,48; p < 0,001; C = 0,51$						

Гиперваскулярный тип кровотока в 3,9 раза чаще ($p < 0,001$) регистрировался при злокачественном процессе (59,2%; ДИ 48,0–69,6), чем при доброкачественном (14,9%; ДИ 10,7–20,5). Также гиперваскулярный тип превалировал над остальными типами при злокачественном процессе, составив более половины всех случаев. Данные результаты позволяют выделить гиперваскулярный тип кровотока как диагностический маркер злокачественного процесса (Рисунок 18).

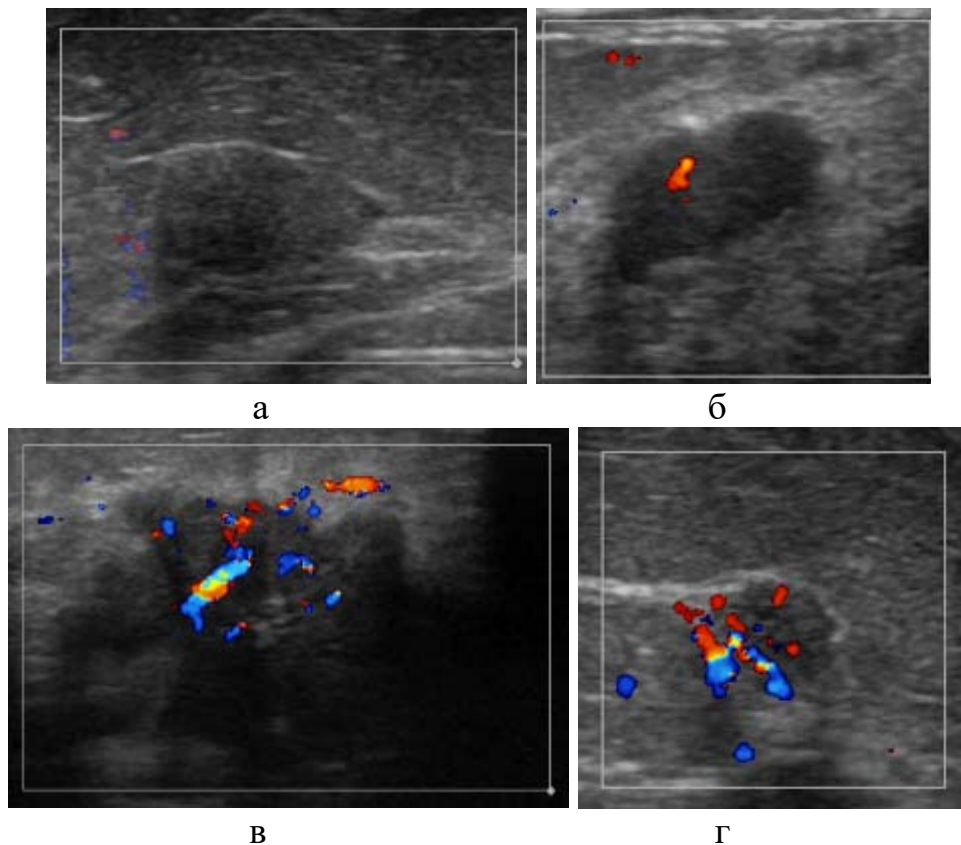


Рисунок 18 – Васкуляризация образований молочной железы в режиме ЦДК

- а – эхограмма образования с отсутствием локусов кровотока (ГЗ: фиброаденома);
- б – эхограмма образования с гиповаскулярным кровотоком (ГЗ: фиброаденома);
- в – эхограмма образования с гиперваскулярным кровотоком (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В молекулярный подтип);
- г – эхограмма образования с гиперваскулярным кровотоком (ГЗ: протоковая карцинома in situ).

Как видно из таблицы 14, из злокачественных новообразований 38,2% (ДИ 28,1-49,4) имели смешанный тип васкуляризации, что наблюдалось в 4,4 раза чаще ($\chi^2 = 46,46$; $p < 0,001$), чем при доброкачественных (8,5%; ДИ 5,3-13,1). Указанное позволяет отнести смешанный тип васкуляризации образования к статистически и диагностически значимому признаку, характеризующему злокачественный процесс. Интранодулярный и периферический типы васкуляризации одинаково часто

встречались как при злокачественных, так и при доброкачественных образованиях. Статистически значимых различий по этим признакам выявлено не было ($p = 0,29$; $p = 0,41$) (Рисунок 19).

Таблица 14 – Характер васкуляризации образований молочной железы с учетом гистологического заключения

ЦДК локализация	Гистологическое заключение						p
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)			
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
Интранодулярный	21	27,6	18,8-38,6	69	34,3	28,1-41,1	0,29
Периферический	21	27,6	18,8-38,6	46	22,9	17,6-29,2	0,41
Смешанный	29	38,2	28,1-49,4	17	8,5	5,3-13,1	<0,001
Отсутствие васкуляризации	5	6,6	2,8-14,5	69	34,3	28,1-41,1	<0,001
$\chi^2 = 46,46$; $p < 0,001$; $C = 0,44$							

Как видно из таблиц 7–14, выявлена статистическая взаимосвязь между структурными характеристиками и гистологической картиной образований молочной железы.

Моделирование изучаемых взаимосвязей с помощью логистического регрессионного анализа позволило вычислить количественную оценку меры связи признаков в виде отношения шансов (ОШ) при использовании однофакторных моделей и выполнить коррекцию этих оценок с учетом взаимовлияния анализируемых признаков при многофакторном моделировании (Таблица 15).

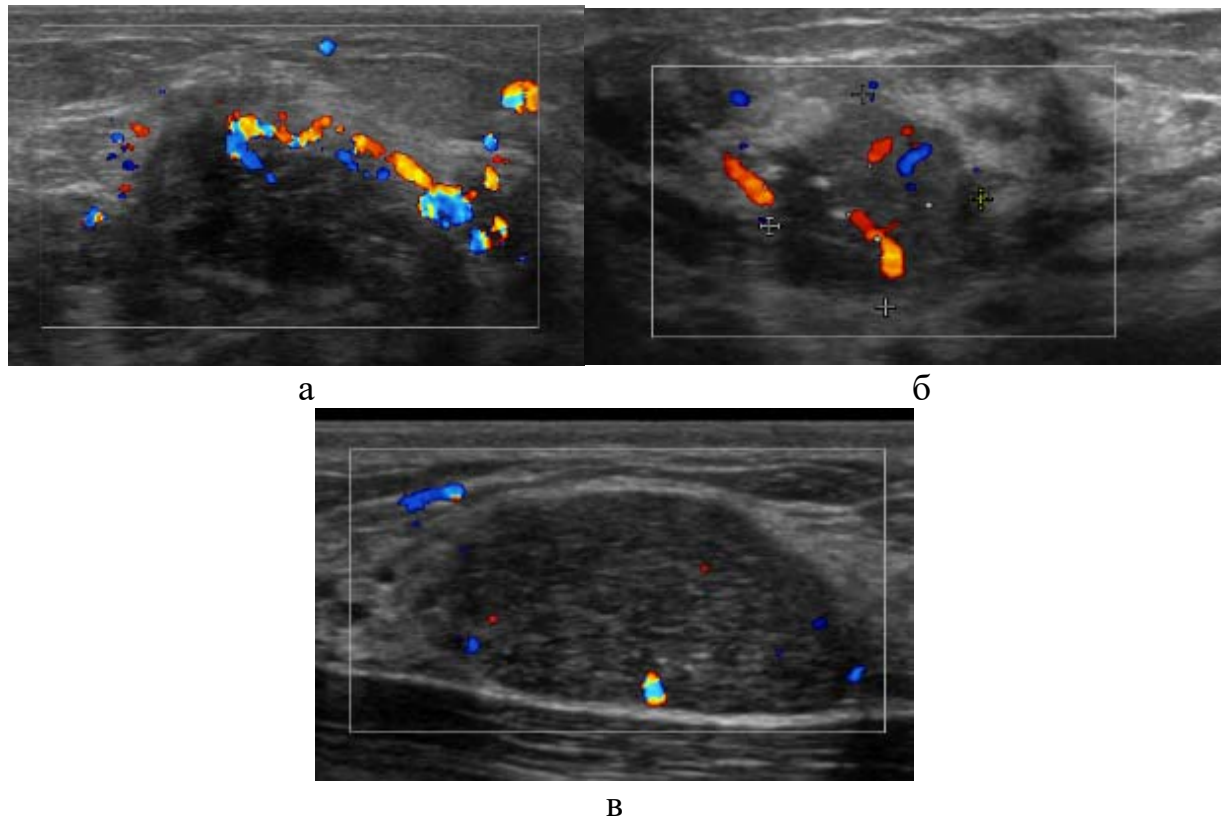


Рисунок 19 – Характер васкуляризации образования молочной железы в режиме ЦДК

- а – эхограмма образования со периферическим типом кровотока (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В подтип);
 б – эхограмма образования со смешанным типом кровотока (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный А подтип);
 в – эхограмма образования с интранодулярным распределением локусов кровотока (ГЗ: фибroadенома).

Таблица 15 – Анализ взаимосвязи структурных характеристик образований и гистологического заключения по результатам логистического регрессионного анализа

Показатель	Нескорректированные отношения шансов ОШ [95% ДИ]	p	Скорректированные отношения шансов ОШ [95% ДИ]	p
1	2	3	4	5
Форма		0,004		0,29
• овальная	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• округлая	1,75 [0,39; 7,79]		2,026 [0,33; 12,52]	
• дольчатая	*		*	
• неправильная	4,77 [1,96; 1,66]		3,42 [0,97; 12,07]	

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
Эхоструктура		0,25		0,052
• однородная	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• неоднородная	0,66 [0,32; 1,34]		0,35 [0,13; 1,02]	
Отграниченный контур		0,0065		0,52
• да	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• нет	2,11 [1,23; 3,60]		1,27 [0,61; 2,67]	
Ровный контур		0,0016		0,34
• да	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• нет	5,49 [1,91; 15,83]		1,97 [0,50; 7,85]	
Капсула		0,0064		0,12
• да	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• нет	7,53 [1,76; 32,18]		3,90 [0,70; 21,88]	
Ориентация		< 0,001		0,001
• вертикальная	3,36 [1,90; 5,96]		3,32 [1,61; 6,85]	
• горизонтальная	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
ЦДК тип васкуляризации		< 0,001		< 0,001
• аваскулярный • гиповаскулярный	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• гипervasкулярный	8,57 [4,54; 15,07]		5,08 [2,74; 12,33]	
ЦДК локализация кровотока		< 0,001		0,013
• отсутствие васкуляризации • периферический • интранодулярный	1 (референтная категория)		1 (референтная категория)	
• смешанный	6,68 [3,39; 13,20]		3,01 [1,26; 7,18]	

Примечание. * – вычисление ОШ невозможно.

Результаты однофакторного логистического анализа подтвердили наличие статистически значимой взаимосвязи между всеми структурными характери-

ками и гистологической картиной образований, кроме характеристики экоструктуры (Таблица 8). При раздельном анализе наиболее высокая количественная мера взаимосвязи, представленная нескорректированными значениями отношений шансов, определялась для таких характеристик, как гиперваскулярный тип кровотока (ОШ = 8,57 [4,54; 15,07]); отсутствие капсулы (ОШ = 7,53 [1,76; 32,18]); смешанная локализация локусов кровотока при ЦДК (ОШ = 6,68 [3,39; 13,20]); т.е. наличие каждой из этих характеристик у образований молочной железы в отдельности повышало шансы его злокачественности в 8,57; 7,53 и 6,68 раза, соответственно, по сравнению с другими образованиями, не имеющими данных характеристик. Многофакторное моделирование логистической регрессией, позволяющее одновременно учитывать все факторы в совокупности, перераспределило оценки влияния независимых факторов на моделируемую переменную – гистологическое заключение. При этом анализе такие морфологические характеристики образований, как форма, отграниченность контура, ровность контура, наличие капсулы продемонстрировали, в отличие от однофакторного анализа, отсутствие влияния на гистологический тип образования ($p > 0,05$); при этом оценка влияния ориентации образования осталась на прежнем уровне (ОШ = 3,32 [1,61; 6,85], $p = 0,001$); а ЦДК типа васкуляризации и ЦДК локализации – снизились в 1,7–2 раза, но остались значимы (ОШ = 5,08 [2,74; 12,33], $p < 0,001$ и ОШ = 3,01 [1,26; 7,18], $p = 0,013$, соответственно).

Следовательно, по результатам многофакторного моделирования, значимыми диагностическими признаками, позволяющими дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования молочной железы, можно считать характеристики кровотока, определяемые с помощью доплеровского режима, а именно количество локусов кровотока и их локализация в образовании. Из структурных характеристик образования, диагностически значимым остался только один – вертикальная ориентация образования относительно поверхности кожи.

Таким образом, структурные характеристики образований молочной железы, определяемые с помощью нативного ультразвукового исследования, не всегда позволяют дифференцировать злокачественный и доброкачественный процесс. Это диктует необходимость поиска новых ультразвуковых признаков.

К недостаткам ультразвукового исследования относят низкую чувствительность в отношении выявления дополнительных опухолевых фокусов, то есть недооценку мультифокальности и мультицентричности рака молочной железы. В данном исследовании был произведен сравнительный анализ количества опухолевых фокусов, выявленных с помощью ультразвукового метода и количества опухолевых фокусов в послеоперационном материале.

Из 76 случаев верифицированных злокачественных образований мультифокальная и мультицентричная форма по данным гистологического исследования была диагностирована в 13 случаях (17,1% от общего числа злокачественных образований). Несоответствие ультразвуковой и гистологической оценки распространённости рака молочной железы наблюдалось в трех случаях, когда по данным УЗИ был выявлен только один опухолевый фокус, а при гистологическом исследовании в послеоперационном препарате выявлялись дополнительные опухолевые фокусы (23,1% от общего числа гистологически подтвержденных мультифокальных РМЖ).

Результаты расчета эффективности мультипараметрического УЗИ в определении унифокальности и мультифокальности рака молочной железы представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Диагностическая эффективность мультипараметрического УЗИ в определении унифокальности и мультифокальности рака молочной железы

УЗИ-заключение	Гистологическое заключение		Всего
	1 фокус РМЖ	2 и более фокусов РМЖ	
1 фокус РМЖ (положительный результат теста)	63 (истинноположительный результат)	3 (ложноположительный результат)	66
2 и более фокусов РМЖ (отрицательный результат теста)	0 (ложноотрицательный результат)	10 (истинноотрицательный результат)	10
Итого	63	13	76

Диагностическая эффективность мультипараметрического УЗИ в выявлении дополнительных фокусов РМЖ составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 76,9,0%; точность – 96,1%; ПЦПР – 95.5,0%; ПЦОР – 100,0%.

С целью уточнения возможностей УЗ технологий была рассчитана диагностическая эффективность ультразвуковых В и ЦДК режимов в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы (Таблица 17).

Таблица 17 – Эффективность ультразвуковых В и ЦДК режимов в дифференциальной диагностике образований молочной железы

УЗ заключение	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественные образования (N = 76)	Доброкачественные образования (N = 201)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	59 (истинноположительный результат)	97 (ложноположительный результат)	156
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	17 (ложноотрицательный результат)	104 (истинноотрицательный результат)	121

По результатам ультразвукового В и ЦДК режимов ложноположительные диагнозы ставили в 97 случаях, что в 5,7 раза чаще, чем ложноотрицательные (17 случаев). Из 97 ложноположительных диагнозов в силу неспецифичности и схожести признаков гистологически верифицированы: локализованный фиброаденоматоз и фиброз (30,9%); фиброаденомы (26,8%); сложные кисты (14,4%); склерозирующий аденоз, пролиферативные изменения протоков (12,3%); цистаденопапилломы (9,7%); гранулемы (3,8%); филлоидные доброкачественные опухоли (2,1%). При этом имелись общие ультразвуковые характеристики: неправильная форма в 82,4%; нечеткий контур в 54,6%; гиповаскулярный кровоток в 51,5%; вертикальная ориентация в 31,9%.

Ложноотрицательные результаты чаще встречались при инвазивном неспецифицированном раке (76,4%); при этом около половины случаев составлял люминальный В подтип (40,0%), остальную часть (23,6%) составили злокачественные филлоидные опухоли, саркомы и метастаз меланомы. При этом 64,7% ложноотрицательных результатов образования имели отграниченный от окружающих

тканей контур, 35,2% овальную и округлую форму; 76,4% горизонтальную ориентацию; 64,7% последующее акустическое усиление.

Диагностическая эффективность ультразвукового В-режима и ЦДК в дифференциальной диагностике образований молочной железы вне зависимости от их размера, составила: чувствительность = 77,6%; специфичность = 51,7%; точность = 58,8%; ПЦПР = 37,8%; ПЦОР = 86,0%.

Для выяснения причины недостаточной чувствительности УЗИ был произведен расчет диагностической эффективности ультразвукового В-режима и ЦДК в дифференциальной диагностике образований молочной железы в зависимости от их размера. В подгруппе непальпируемых образований эффективность метода составила: чувствительность = 80,0%; специфичность = 53,9%; точность = 59,7%; ПЦПР = 33,0%; ПЦОР = 90,5%.

При диагностике пальпируемых образований эффективность метода составила: чувствительность = 75,0%; специфичность = 65,0%; точность = 68,8%; ПЦПР = 56,3%; ПЦОР = 81,3%.

Для оценки достоверности различий между показателями эффективности серошкального В-режима и ЦДК в диагностике пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы были рассчитаны доверительные интервалы, результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели эффективности серошкального В-режима и ЦДК в диагностике пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы

УЗИ-режим	Непальпируемые образования (n = 181)			Пальпируемые образования (n = 96)		
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
В-режим+ЦДК	80,0 [65,2; 89,5]	53,9 [38,1; 64,3]	59,7 [46,3; 73,6]	75,0 [58,9; 86,2]	65,0 [52,3; 75,8]	68,8 [58,9; 77,6]

Полученные результаты свидетельствовали о том, что различия оценок эффективности серошкального В-режима и ЦДК в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований статистически не значимы, так как доверительные интервалы перекрываются.

Таким образом, подытоживая результаты собственных исследований по изучению диагностических возможностей серошкального В-режима и ЦДК, можно отнести к статистически и диагностически значимым УЗ характеристикам злокачественных образований овальную форму (27,9%; ДИ 22,1-34,4), наличие капсулы (16,9%; ДИ 12,4-22,7) и наличие аваскулярного (35,3%; ДИ 29,0–42,1) или гиповаскулярного типов кровотока (49,8%; ДИ 42,9–56,6). При этом к наиболее значимым характеристикам злокачественных образований можно отнести вертикальную ориентацию, (44,7%; ДИ 34,1-55,9), наличие гипervasкулярного смешанного кровотока (59,2%; ДИ 48,0–69,6). Остальные структурные (морфологические) признаки, несмотря на их статистическую значимость, не могут считаться диагностически значимыми.

При этом такие доброкачественные образования, как локализованный фиброаденоматоз, фиброз, воспалительные изменения могут имитировать злокачественный процесс за счет таких структурных характеристик, как неправильная форма, нечеткий, неровный контур и вертикальная ориентация. В свою очередь, такие злокачественные образования, как инвазивный неспецифицированный рак (трижды негативный, люминальный В подтипы), медуллярная, муцинозная, метапластическая карцинома, саркома, лимфома, метастаз меланомы, злокачественная филоидная опухоль могут симулировать доброкачественный процесс за счет овальной или округлой формы, четких контуров и наличия псевдокапсулы.

Таким образом, недостаточная информативность структурных УЗ характеристик образований молочной железы диктует необходимость поиска новых ультразвуковых признаков.

3.3.1 Оценка эффективности соноэластографии в ранней диагностике рака молочной железы

Соноэластография (СЭГ) использовалась как дополнительная уточняющая технология после серошкального В-режима. При этом определялись показатели жесткости, которые подразделялись на качественные и количественные.

Качественный показатель жесткости определялся с помощью цветовой шкалы: согласно картируемому цвету образование относилось к определенному из 6 эластотипов по классификации японских авторов Itoh at Ueno [161]: 0 (BGR), 1, 2, 3 характеризуют доброкачественный процесс, а 4 и 5 – злокачественный.

Данные распределения эластотипов злокачественных и доброкачественных образований молочной железы представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Распределение эластотипов злокачественных и доброкачественных образований молочной железы

Эласто- типы	Гистологическое заключение									
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)			Всего			p
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
0	1	1,3	0,2-7,1	19	9,5	6,1-14,3	20	7,2	4,7-10,9	0,020
1	0	0,0	0,0-4,8	29	14,4	10,2-20,0	29	10,5	7,4-14,6	< 0,001
2	6	7,9	3,7-16,2	91	45,3	38,5-52,2	97	35,0	29,6-40,8	< 0,001
3	4	5,3	2,1-12,8	31	15,4	11,1-21,1	35	12,6	9,2-17,1	0,023
4	17	22,4	14,5-32,9	29	14,4	10,2-20,0	46	16,6	12,7-21,4	0,11
5	48	63,2	51,9-73,1	2	1,0	0,3-3,6	50	18,1	14,0-23,0	< 0,001
$\chi^2 = 162,68; p < 0,001; C = 0,86$										

Из таблицы 19 следует вывод о наличии статистически высокозначимой сопряженности ($\chi^2 = 162,68; C = 0,86; p < 0,001$) между эластотипом и гистологической картиной образования. При этом эластотипы 0, 1, 2, 3 статистически значимо чаще встречались при доброкачественных образованиях (значение p варьировало от 0,02 до <0,001). Эластотип 5, напротив, выявлялся у большинства (63,2%) злокачественных опухолей при минимальном его количестве в случае доброкачественных образований (1,0%, $p < 0,001$). Эластотип 4 выявлялся в 1,5 раза чаще при злокачественных образованиях по сравнению с доброкачественными, но различия в частоте встречаемости не были значимыми (22,4% и 14,4%; $p = 0,11$) (Рисунок 20).

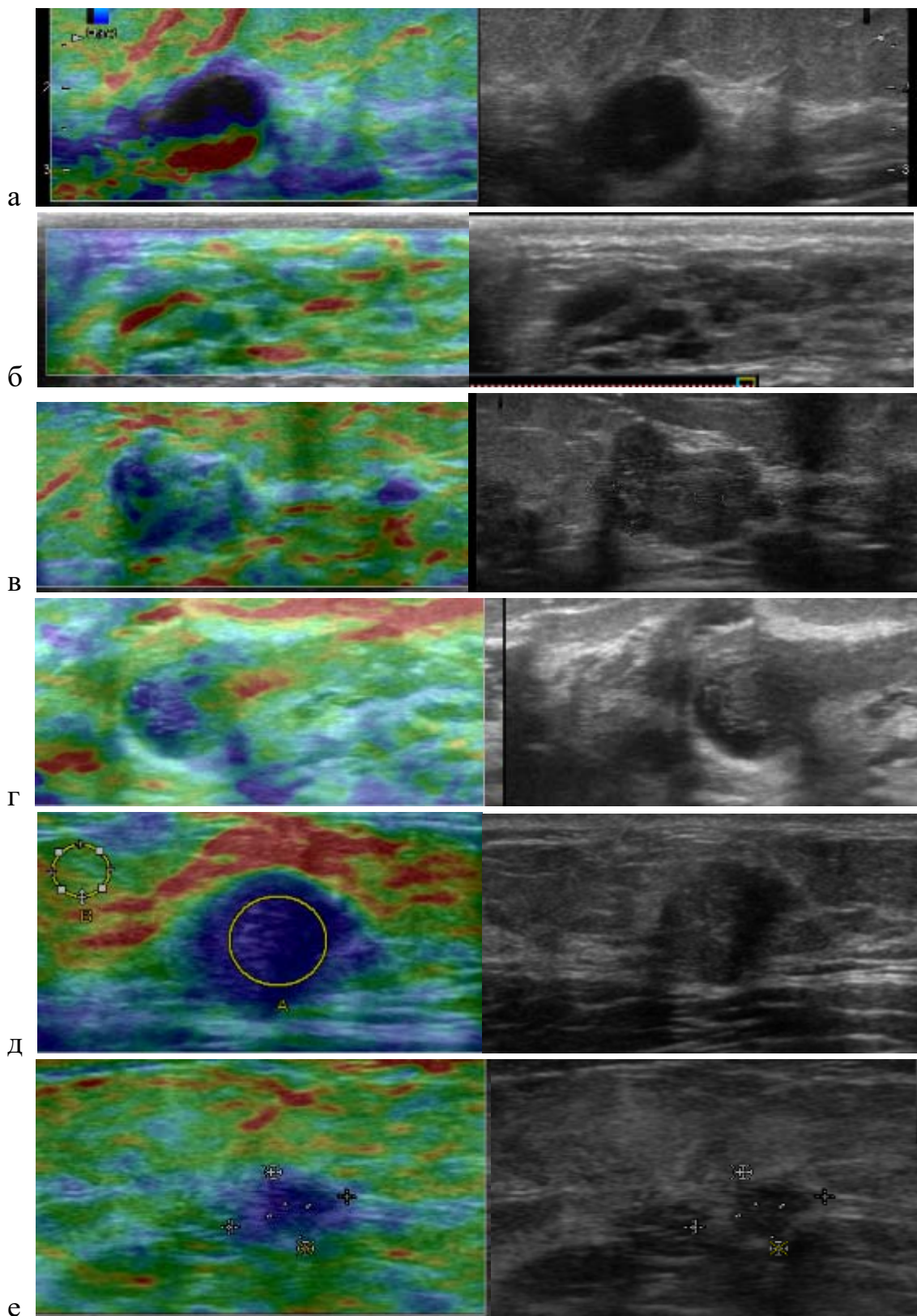


Рисунок 20 – Эластотипы образований молочной железы в режиме СЭГ

- а – эластограмма образования, картирующегося синим, зеленым и красным цветами, что соответствует BGR или 0 эластотипу (ГЗ: киста);
 б – эластограмма образования, картирующегося зелеными красным цветами, что соответствует 1 эластотипу (ГЗ: аденоз);
 в – эластограмма образования, картирующегося мозаичным сине-зеленым цветом, что соответствует 2 эластотипу (ГЗ: фибroadенома);

г – эластограмма образования, картирующегося синим цветом в центре и зеленым по периферии, что соответствует 3 эластотипу (ГЗ: киста с густым содержимым);
 д – эластограмма образования, картирующегося синим цветом, что соответствует 4 эластотипу (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный А подтип);
 е – эластограмма образования и окружающей ткани, картирующихся синим цветом, что соответствует 5 эластотипу (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный А подтип).

Таким образом, исходя из полученных данных, к высокозначимым диагностическим признакам доброкачественных образований относятся 0, 1, 2, 3 эластотипы. Достоверным диагностическим маркером злокачественных образований является 5 эластотип.

Количественный показатель жесткости – коэффициент жесткости (Strain Ratio) рассчитывался согласно европейским рекомендациям EFSUMB [299, 300]. Для оценки эффективности эластографии в дифференциальной диагностике образований молочной железы было принято пороговое значение коэффициента жесткости, равное 4,0 [290]. Образования, коэффициент жесткости которых имел значения меньше 4,0, относили к доброкачественным, равно и больше 4,0 – к злокачественным образованиям. Результаты оценки эффективности СЭГ отображены в таблице 20.

Таблица 20 – Диагностическая эффективность СЭГ в дифференциальной диагностике образований молочной железы

Диагноз на основании данных соноэластографии	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественные образования (N = 76)	Доброкачественные образования (N = 201)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	65 (истинноположительный результат)	31 (ложноположительный результат)	96
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	11 (ложноотрицательный результат)	170 (истинноотрицательный результат)	181

Ложноположительные результаты по данным СЭГ чаще встречались при фиброаденомах (60,9%) и послеоперационных изменениях, таких как гранулемы и фиброз (27,4%). Объяснением данному факту может служить большое содержание фиброзной ткани и нередкое присутствие макрокальцинатов в структуре фиброаденом и гранулем (Рисунок 21).

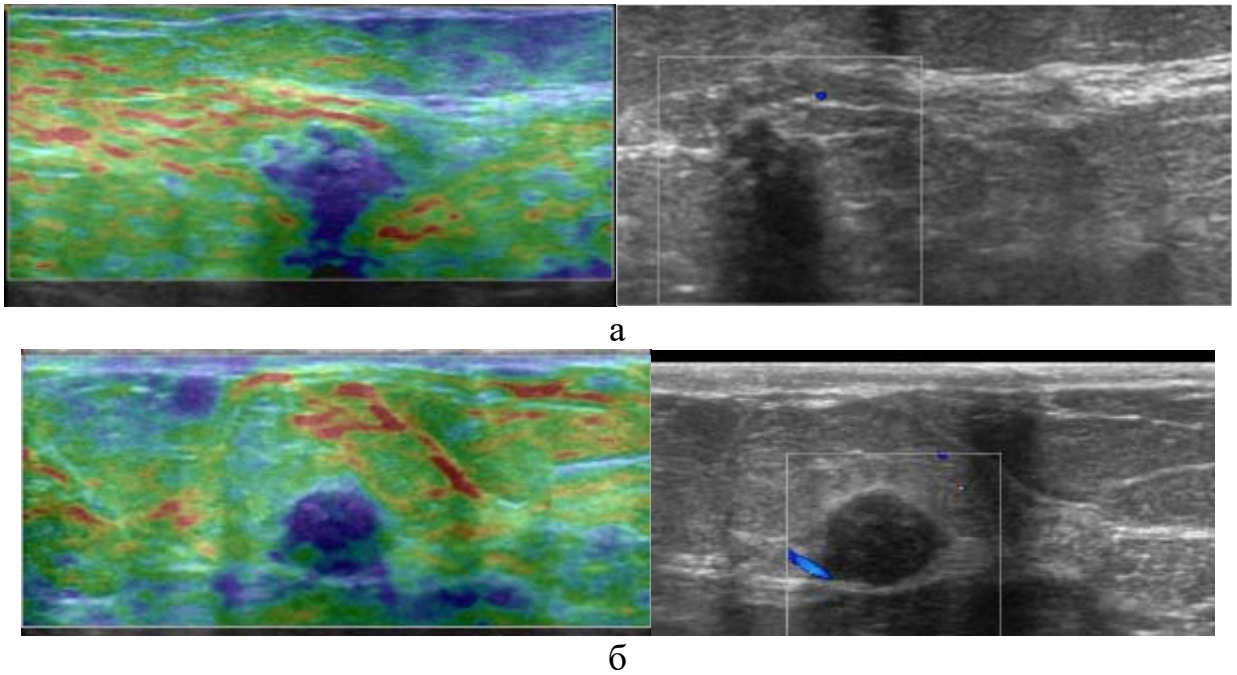


Рисунок 21 – Ложноположительные результаты эластографии

а – эластограмма образования, картирующегося синим цветом, что соответствует 4 эластотипу, StR= 4,35 (ГЗ: гранулема);

б – эластограмма образования, картирующегося синим цветом, что соответствует 4 эластотипу, StR= 8,85 (ГЗ: фиброаденома).

Особого внимания заслуживают ложноотрицательные диагнозы, так как в диагностике онкологических заболеваний недооценка злокачественного процесса ведет к тяжелым последствиям. По данным соноэластографии было установлено 11 ложноотрицательных диагнозов, из них у 8 пациенток по данным серошкального ультразвукового исследования с ЦДК также был поставлен ложноотрицательный диагноз.

Морфологические молекулярные подтипы злокачественных образований, установленные при ложноотрицательных заключениях по данным СЭГ, были следующими:

- 3 случая неспецифицированного рака молочной железы люминального В подтипа;
- 1 случай неспецифицированного рака молочной железы люминального А подтипа;
- 1 случай неспецифицированного рака молочной железы Her2+ подтипа;
- 1 случай метапластической карциномы трижды негативного подтипа;

- 1 случай филлоидной злокачественной опухоли;
- 1 случай метастаза меланомы в ткань молочной железы.

Противоречивые диагнозы были установлены в 3 случаях, когда по данным серошкального В-режима с применением ЦДК был поставлен правильный диагноз, а по данным СЭГ ложный:

- 1 случай неспецифицированного рака молочной железы люминального В подтипа;
- 1 случай протоковой карциномы *in situ*;
- 1 случай лимфомы.

Изображения ложноотрицательных результатов по данным СЭГ представлены на рисунке 22.

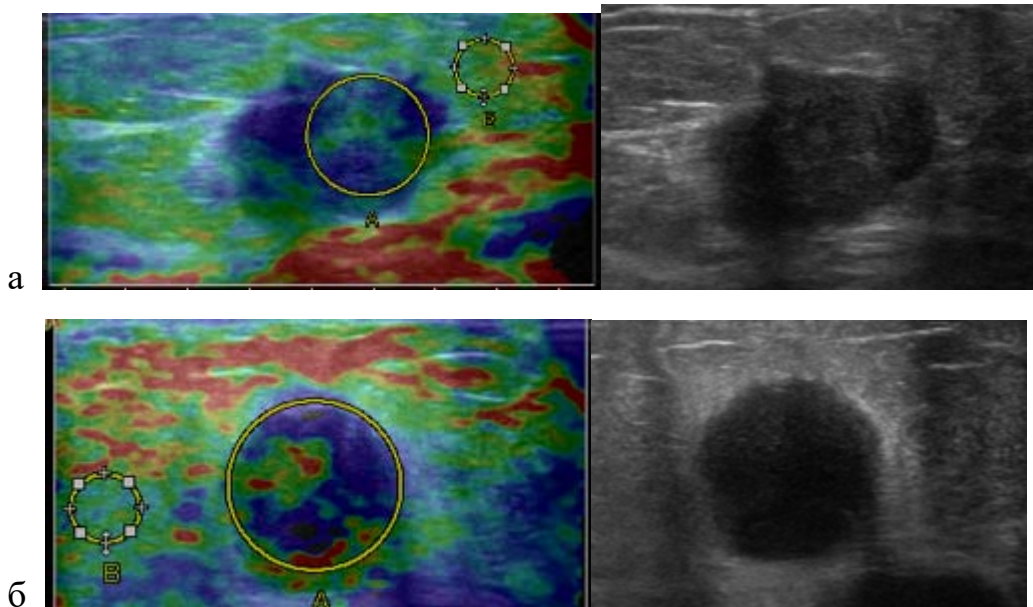


Рисунок 22 – Ложноотрицательные результаты эластографии

- а – эластограмма образования, картирующегося сине-зеленым цветом, что соответствует 2 эластотипу, $StR = 3,75$. Характеристики, определяемые в В-режиме, подозрительны на РМЖ (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный А подтип);
- б – эластограмма образования, картирующегося сине-зеленым цветом, что соответствует 2 эластотипу, $StR = 1,35$. Признаки, определяемые в В-режиме, характерны для кисты с густым содержимым (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В подтип).

Диагностическая эффективность эластографии в дифференциальной диагностике образований молочной железы вне зависимости от размера составила: чувствительность = 85,5%; специфичность = 84,6%; точность = 84,8%; ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 93,9%.

Диагностическая эффективность эластографии в дифференциальной диагностике непальпируемых образований молочной железы составила: чувствительность = 92,5%; специфичность = 80,9%; точность = 83,4%; ПЦПР = 57,8%; ПЦОР = 97,4%.

Диагностическая эффективность эластографии в дифференциальной диагностике пальпируемых образований молочной железы составила: чувствительность = 83,3%; специфичность = 75,0%; точность = 78,1%; ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 78,1%.

Для оценки достоверности различий между показателями эффективности СЭГ в диагностике пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы были рассчитаны доверительные интервалы (Таблица 21).

Таблица 21 – Показатели эффективности СЭГ в выявлении пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы

Метод	Непальпируемые образования			Пальпируемые образования		
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
СЭГ	92,5 [80,1; 97,4] (n = 181)	80,9 [73,5; 86,5] (n = 181)	83,4 [77,3; 88,1] (n = 181)	83,3 [68,1; 92,1] (n = 96)	75,0 [62,7; 84,2] (n = 96)	78,1 [68,8; 85,2] (n = 96)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что различия оценок эффективности СЭГ в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований статистически не значимы, так как доверительные интервалы перекрываются.

СЭГ более эффективна в отношении выявления злокачественных и доброкачественных образований, чем ультразвуковые В и ЦДК режимы, и, тем более, чем клиническое обследование. Вместе с тем, вследствие ограничений данной методики, она не информативна в случае «жестких» доброкачественных образований и «мягких» злокачественных образований, поэтому необходим поиск дополнительных признаков, позволяющих проводить диагностику в сложных случаях.

3.3.2 Оценка эффективности контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы на основании классификации паттернов





При УЗИ с контрастным усилением (2,5 мл соновью) оценивалась ангиоархитектоника образований молочной железы, а именно равномерность ветвления сосудов и их пространственное соотношение друг к другу в режиме реального времени. На основании видеофайла с записью внутрисосудистого усиления путем наложения кадров друг на друга строилось 2D изображение ангиоархитектоники образования молочной железы. При анализе полученных сосудистых рисунков было выделено 6 наиболее часто встречающихся типов сосудистого рисунка или сосудистые паттерны различных заболеваний молочной железы. Оценка паттернов контрастирования осуществлялась двумя независимыми экспертами в ультразвуковой диагностике, при совпадении их суждения результат засчитывался и подвергался дальнейшему статистическому анализу.

Классификация сосудистых паттернов новообразований молочной железы схематически представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Классификация сосудистых паттернов образований молочной железы

Схематическое изображение	Описание
1	2
	<p>Паттерн № 0 Кольцевидный. Характеризуется единичными сосудами с одинаковым диаметром и равномерным распределением по периферии образования, визуализация сосудов в структуре образования отсутствует (простые кисты, сложные кисты, кисты с признаками перифокального воспаления, олеонекроз, гранулемы)</p>
	<p>Паттерн № 1 Изоконтрастный окружающей ткани. Характеризуется одинаковым контрастным усилением от сосудов образования и окружающей ткани (локализованный фиброаденоматоз, фиброз, гиалинизированные фиброаденомы)</p>

Продолжение таблицы 22

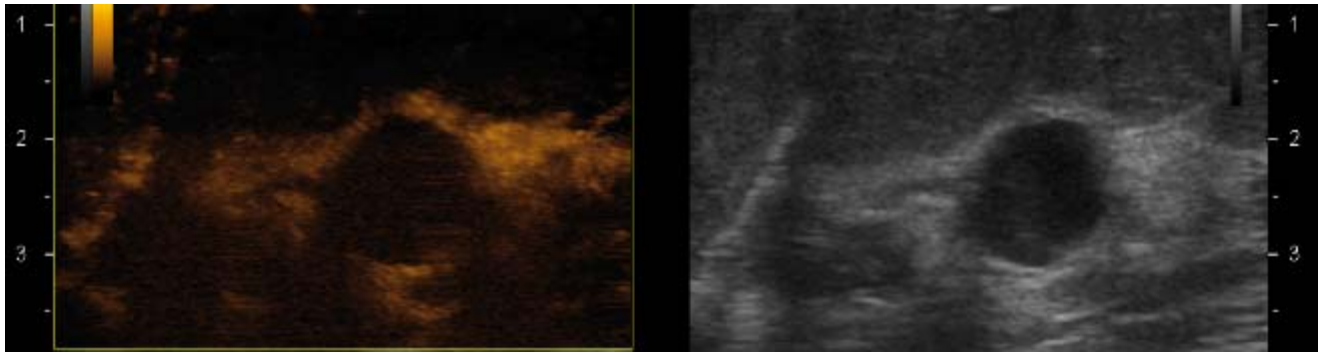
1	2
	<p>Паттерн № 2 Древоподобный. Сосудистый рисунок характеризуется множественными сосудами с одинаковым диаметром, равномерным ветвлением и распределением в структуре образования (миксоидные фиброаденомы, липомы, фибролипомы)</p>
	<p>Паттерн № 3 Кольцевидный, с пристеночным компонентом. Характеризуется единичными сосудами по капсуле образования и неравномерным усилением от сосудов пристеночного солидного компонента (папилломы, цистаденопапилломы)</p>
	<p>Паттерн № 4 Спиралевидный. Характеризуется множественными сосудами с различным диаметром и неравномерным асимметричным распределением. Сосудистый рисунок напоминает различные по диаметру спирали. Часто в центре определяются аконтрастные зоны некроза. Характерен для злокачественных образований с экспансивным типом роста, характеризующихся четким контуром, инвазивного NST (трижды негативный и HER2 позитивный подтипы), медуллярного, муцинозного, метапластического, нейроэндокринного рака молочной железы, злокачественной филоидной опухоли, саркомы</p>
	<p>Паттерн № 5 Спикулообразный. Сосудистый рисунок характеризуется множественными сосудами по периферии образования, имеющими хаотичное спикулообразное распределение. В центре часто визуализируется гипо- или аконтрастная зона. Характерен для злокачественных образований с инфильтративным типом роста, характеризующихся нечетким контуром: инвазивный NST и инвазивный дольковый РМЖ (люминальный А и В подтипы)</p>

Данные распределения паттернов контрастирования доброкачественных и злокачественных образований молочной железы представлены в таблице 23.

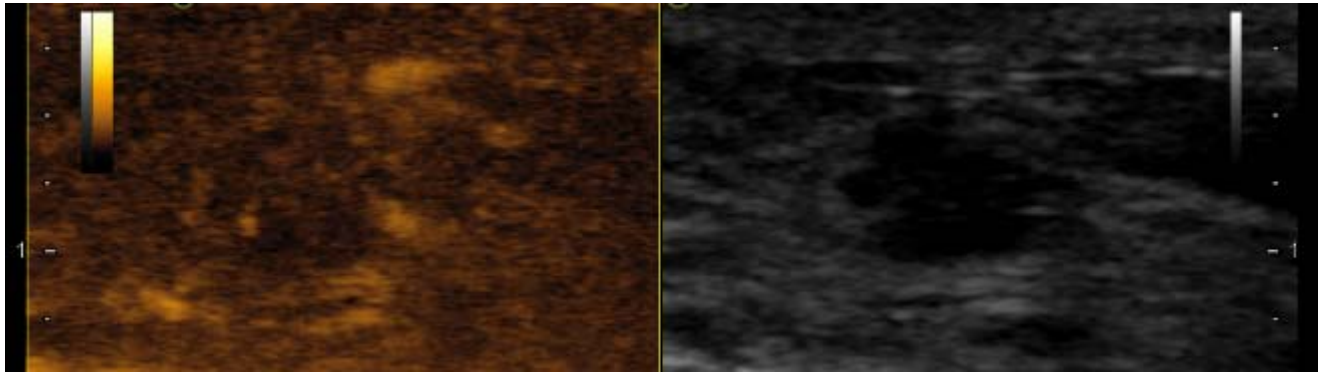
Таблица 23 – Распределение паттернов злокачественных и доброкачественных образований молочной железы

Паттерн контрастирования	Гистологическое заключение						Всего			p
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)						
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
0 паттерн кольцевидный	3	3,9	1,4-11,0	56	27,9	22,1-34,4	59	21,3	16,9-26,5	< 0,001
1 паттерн изоконтрастный	1	1,3	0,2-7,1	37	18,4	13,7-24,3	38	13,7	10,2-18,3	< 0,001
2 паттерн древовидный	0	0,0	0,0-4,8	88	43,8	37,1-50,7	88	31,8	26,6-37,5	< 0,001
3 паттерн кольцевидный с пристеночным компонентом	0	0,0	0,0-4,4	11	5,5	4,7-9,5	11	4,0	2,2-7,0	0,0039
4 паттерн спиралевидный	25	32,9	23,4-44,1	3	1,5	0,5-4,3	28	10,1	7,1-14,2	< 0,001
5 паттерн спикулообразный	47	61,8	50,6-71,9	6	3,0	1,4-6,4	53	19,1	14,9-24,2	< 0,001
$\chi^2 = 217,63$; p < 0,001; C = 0,73										

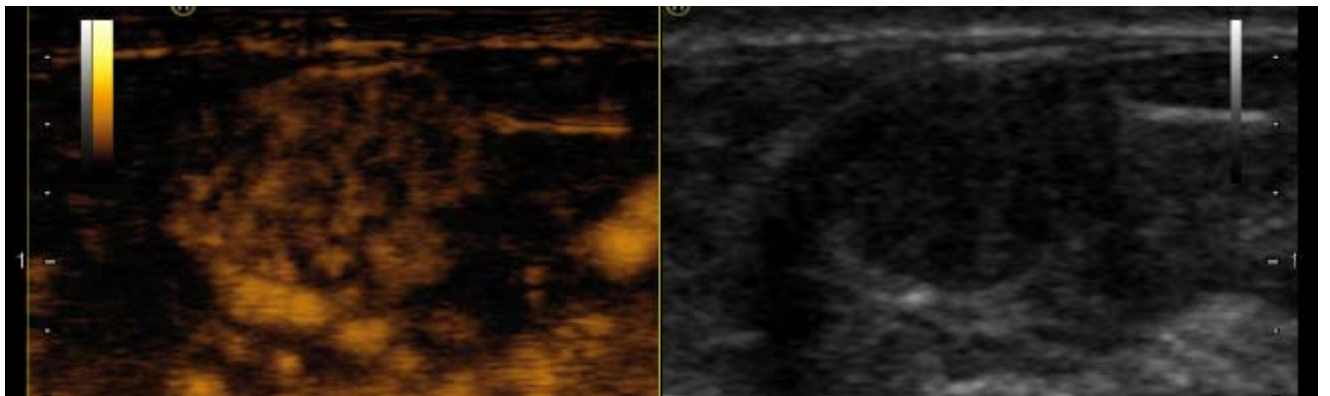
Анализ данных, представленных в таблице 23, отражает статистически высокозначимую сопряженность ($\chi^2 = 217,63$; p < 0,001; C = 0,73) между сосудистыми паттернами и гистологической картиной. Паттерны 0, 1, 2, 3 статистически значимо чаще встречались при доброкачественных образованиях (значение p варьировало от 0,0039 до <0,001). Паттерны 4 и 5 определялись у большинства (32,9% и 61,8% соответственно) злокачественных опухолей при минимальном их количестве в случае доброкачественных образований (1,5% и 3,0%, p < 0,001). Указанное отчетливо представлено на рисунке 23.



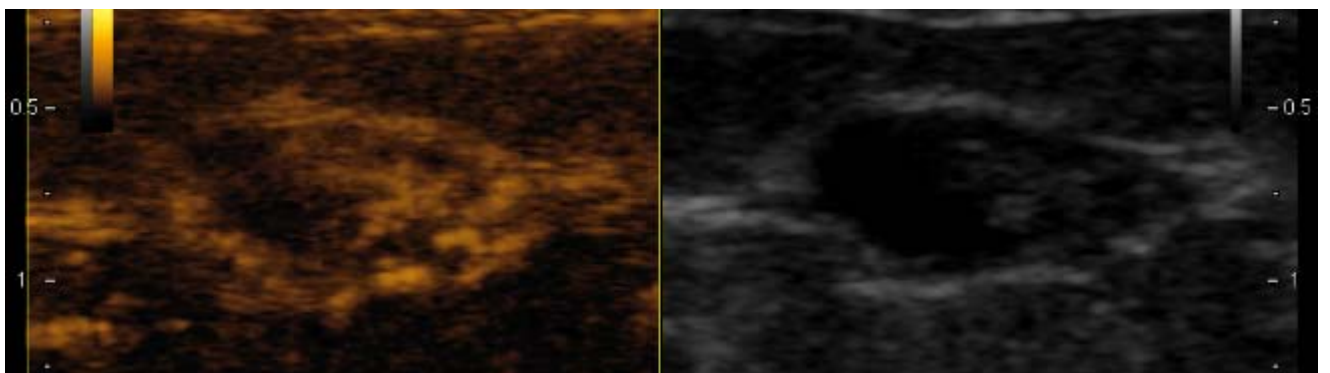
a



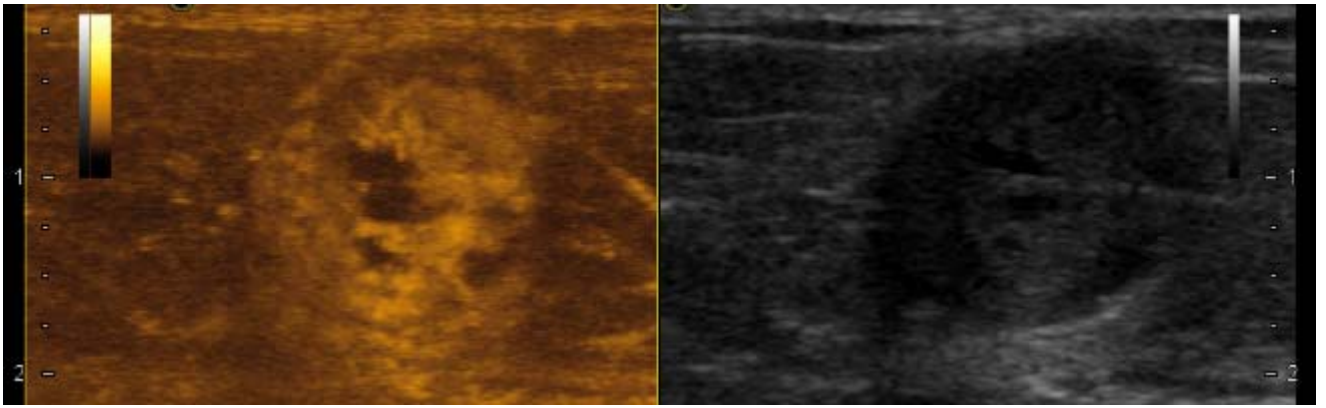
б



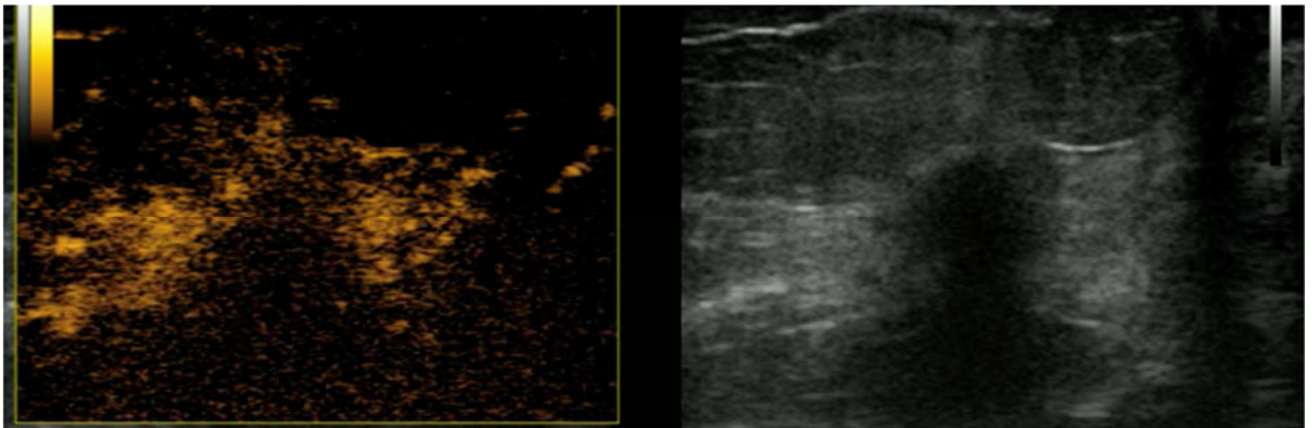
B



Г



д



е

Рисунок 23 – Паттерны контрастирования образований молочной железы

- а – режим контрастного усиления, определяется кольцевидный паттерн (ГЗ: сложная киста);
- б – режим контрастного усиления, определяется изоконтрастный паттерн контрастирования (ГЗ: локализованный фибroadеноматоз);
- в – режим контрастного усиления, определяется древовидный паттерн (ГЗ: фибroadенома);
- г – режим контрастного усиления, определяется кольцевидный паттерн с пристеночным компонентом (ГЗ: цистаденопапиллома);
- д – режим контрастного усиления, определяется спиралевидный паттерн (ГЗ: инвазивный неспецифицированный протоковый рак, люминальный А подтип);
- е – режим контрастного усиления, определяется спиколообразный паттерн (ГЗ: инвазивный неспецифицированный протоковый рак, люминальный А подтип).

Таким образом, 0, 1, 2 и 3 паттерны контрастирования при режиме контрастного усиления можно отнести к значимым диагностическим маркерам доброкачественного процесса; напротив, 4 и 5 паттерны можно считать высокосignимыми маркерами злокачественного процесса.

3.3.3 Оценка эффективности контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы на основании количественного анализа перфузии

Для дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы помимо качественной оценки васкуляризации по классификации паттернов проводился количественный анализ в виде определения динамики контрастирования. После внутривенного введения эхоконтраста строилась кривая зависимости интенсивности от времени – time-intensity curve (ТИС), которая отображала среднюю интенсивность в зоне интереса как функцию времени, отражающую транзит эхоконтраста. С помощью ТИС-анализа описывалось поступление эхоконтраста в зону интереса и его вымывание. Интенсивность сигнала при динамическом контрастировании пропорциональна количеству интравазальных микропузырьков, определяющих связь параметров ТИС-анализа с васкуляризацией зоны интереса. Все значения времени и интенсивности рассчитывались по кривой.

Объективная или количественная обработка КУЗИ в нашем исследовании включала:

- характер хода кривых зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени;
- пиковую интенсивность (ПИ);
- время пиковой интенсивности (ВПИ).

В ходе исследования была проанализирована зависимость между типом кинетической кривой и гистологической картиной заболевания (Таблица 24).

Таблица 24 – Характер хода кривых зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени

CEUS кривая	Гистологическое заключение									p
	Злокачественные образования (N = 76)			Доброкачественные образования (N = 201)			Всего			
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
1 тип	4	5,3	2,1-12,8	118	58,7	51,8-65,3	122	44,0	38,3-49,9	<0,001
2 тип	6	7,9	3,7-16,2	44	21,9	16,7-28,1	50	18,1	14,0-23,0	0,0069
3 тип	66	86,8	77,4-92,7	39	19,4	14,5-25,4	105	37,9	32,4-43,7	<0,001
$\chi^2 = 107,92$; $p < 0,001$; $C = 0,75$										

В ходе исследования доказана высокозначимая сопряженность между типом кинетических кривых и гистологической картиной ($\chi^2 = 107,92$; $p < 0,001$; $C = 0,75$). Так, третий тип кинетической кривой значимо чаще – в 86,8% (ДИ 77,4-92,7) – встречался при злокачественных образованиях, в то время как первый и второй тип кинетической кривой статистически значимо чаще встречались при доброкачественных образованиях – 58,7%, ДИ 51,8–65,3 и 21,9%, ДИ 16,7–28,1, соответственно. Однако 2 тип кинетической кривой с одинаковой частотой (21,9%) встречался при доброкачественных образованиях, как и 3 тип (19,4%), что не позволяло отнести его к значимому диагностическому признаку доброкачественного процесса.

Пиковая интенсивность (ПИ) – показатель парциального объема крови в зоне интереса, соответствует моменту наибольшего контрастного усиления от сосудов зоны интереса в артериальной фазе. Обозначает максимальное значение интенсивности в произвольных единицах. Для оценки порогового уровня показателя ПИ, позволяющего диагностировать доброкачественные и злокачественные образования молочной железы, использовался метод ROC-анализа. Построенная ROC-curve или характеристическая кривая отражает взаимосвязь истинноположительных и ложноположительных результатов при переборе всех значений ПИ от минимального до максимального значений (Рисунок 24).

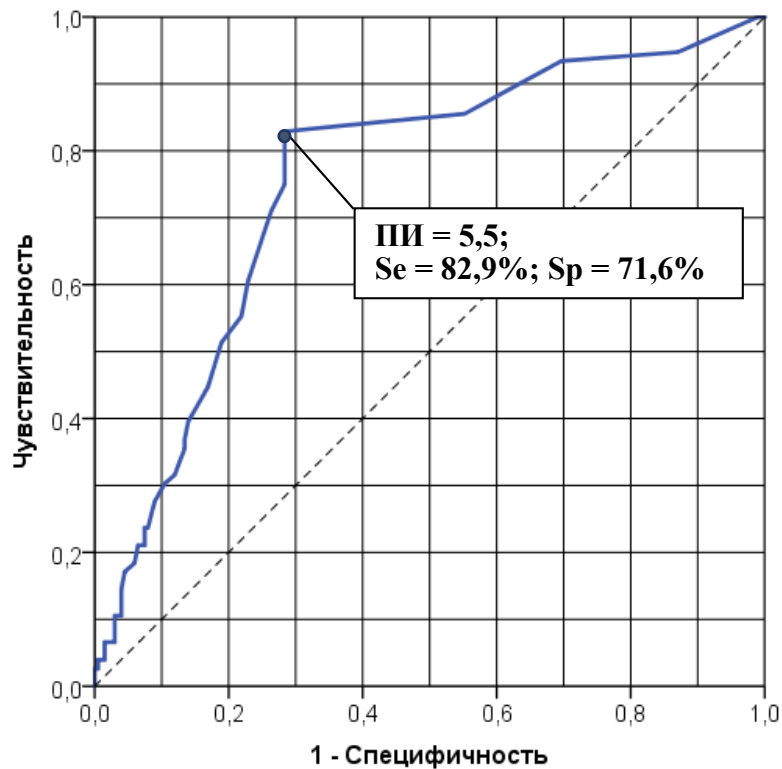


Рисунок 24 – ROC-кривая для пиковой интенсивности ультразвукового сигнала образований молочной железы

Для выбора оптимального порогового значения ПИ, обеспечивающего наилучшее соотношение чувствительности и специфичности, использовался критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Указанному критерию удовлетворяет значение ПИ = 5,5, которое обеспечивает чувствительность 82,9 %, специфичность 71,6%. Для ROC-кривой показателя ПИ значение AUC составило 0,751.

Время пиковой интенсивности (ВПИ) – параметр кровотока в зоне интереса, характеризует время от нулевой до максимальной интенсивности ультразвукового сигнала. Временной показатель измеряется в секундах (с). Для определения порогового значения времени пиковой интенсивности был произведен расчет показателей чувствительности и специфичности для различных дискриминационных значений ВПИ (Рисунок 25).

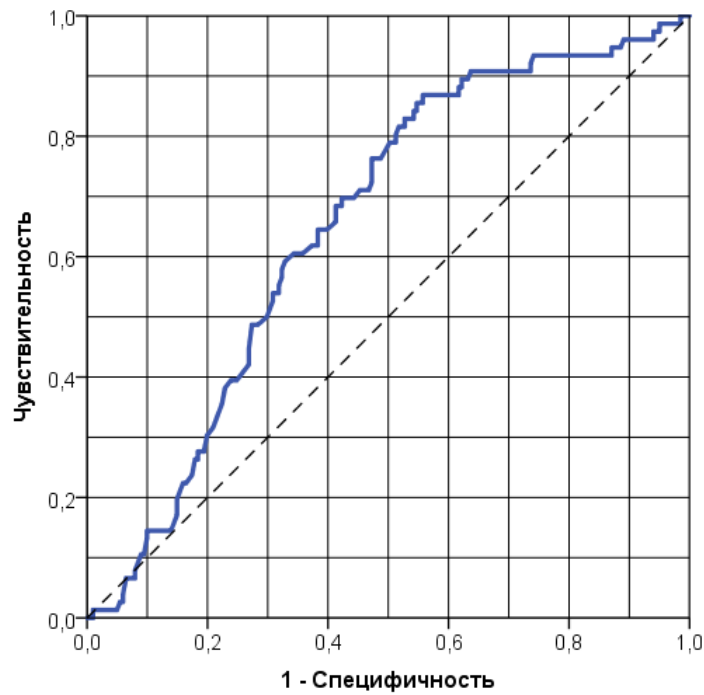


Рисунок 25 – ROC-кривая для времени пиковой интенсивности ультразвукового сигнала образований молочной железы

Визуальный анализ ROC-кривой показал, что показатель ВПИ не обладает операционными характеристиками, необходимыми для использования в качестве диагностического критерия типа опухоли – злокачественный или доброкачественный. Так, характеристическая кривая показателя ВПИ на всей области изменения расположена достаточно близко к диагональной линии, на большом участке изменяется практически монотонно и параллельно диагонали. В соответствии с описанным характером изменения ROC-кривой на интервале изменения ВПИ от 13,5 до 15,5 с обеспечивается сочетание чувствительности и специфичности на уровне, варьирующем в пределах 60–65%. Результаты визуального анализа ROC-кривой подтверждаются данными количественной оценки площади под ROC-кривой (AUC – area under curve – площадь под кривой); чем больше этот показатель, тем выше диагностическая эффективность изучаемого показателя. Для ROC-кривой показателя ВПИ значение AUC составило 0,641, что, по известной экспертной шкале, расположено между оценками «неудовлетворительное» и «среднее». Установленное при проведении ROC-анализа сочетание чувствительности и специфич-

ности в совокупности с учетом оценки показателя AUC недопустимо в онкологической практике, следовательно, время пиковой интенсивности не может считаться диагностически значимым признаком.

Однако следует подчеркнуть, что для надежного сопоставления данных перфузии с гистологическим типом образования необходим анализ комбинации количественных параметров: тип кинетической кривой и пиковая интенсивность образования.

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение о том, что 3 тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности выше порогового значения 5,5 являются высокосignификантными диагностическими маркерами злокачественного процесса, в то время как 1 тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности ниже порогового значения 5,5 являются высоко значимыми диагностическими маркерами доброкачественного процесса.

Оценка эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением на основании качественных и количественных показателей в дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного процесса представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Диагностическая эффективность ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике образований молочной железы

Диагноз на основании данных УЗИ с контрастным усилением	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественные образования (N = 76)	Доброкачественные образования (N = 201)	
Положительный результат теста	72 (истинноположительный результат)	9 (ложноположительный результат)	81
Отрицательный результат теста	4 (ложноотрицательный результат)	192 (истинноотрицательный результат)	196

Диагностическая эффективность КУ-УЗИ в дифференциальной диагностике образований молочной железы вне зависимости от их размера составила:

чувствительность = 94,7%; специфичность = 95,5%; точность = 95,3%;
ПЦПР = 88,9%; ПЦОР = 98,0%.

Анализ ложных результатов по данным КУЗИ показал, что злокачественные образования имели кольцевидный паттерн контрастирования в трех случаях: при верифицированном инвазивном NST раке молочной железы, протоковой карциноме *in situ* и метастазе меланомы. Изоконтрастный паттерн определялся в случае муцинозного рака молочной железы. Метастаз меланомы молочной железы имел доброкачественные характеристики по данным всех методик ультразвукового исследования: нативного В-режима, ЦДК, СЭГ и контрастного усиления (Рисунок 26).

Следует отметить, что остальные образования имели доброкачественные характеристики по данным нативного В-режима, при этом высокие соноэластографические показатели жесткости позволили заподозрить РМЖ по результатам мультипараметрического ультразвукового исследования (Рисунок 27).

В настоящей работе была проанализирована зависимость между молекулярным подтипом и сосудистым паттерном инвазивного рака молочной железы (Таблица 26).

Таблица 26 – Распределение молекулярного подтипа инвазивного рака молочной железы в зависимости от типа сосудистого рисунка по данным контрастно усиленного ультразвукового исследования

Паттерн контрастирования	Молекулярный подтип рака молочной железы												Всего		
	Люминальный А (1)			Люминальный В (2)			Her2+ (3)			Трижды негативный (4)					
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Спикулообразный	20	87,0 (2, 3, 4)	67,9-95,5	17	50,0 (1)	34,1-65,9	1	20,0 (1)	3,6-62,4	2	20,0 (1)	5,7-51,0	40	55,6	44,1-66,5
Спиралевидный	3	13,0 (2, 3, 4)	4,5-32,1	14	41,2 (1)	26,4-57,8	4	80,0 (1)	37,6-96,4	8	80,0 (1)	53,0-94,3	29	40,3	29,7-51,8
Кольцевидный	0	0,0	0,0-14,3	2	5,9	1,6-19,1	0	0,0	0,0-43,4	0	0,0	0,0-27,8	2	2,8	0,8-9,6
Изоконтрастный	0	0,0	0,0-14,3	1	2,9	0,5-14,9	0	0,0	0,0-43,4	0	0,0	0,0-27,8	1	1,4	0,2-7,5
Итого	23	100,0		34	100,0		5	100,0		10	100,0		62	100,0	

Примечание. В скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$.

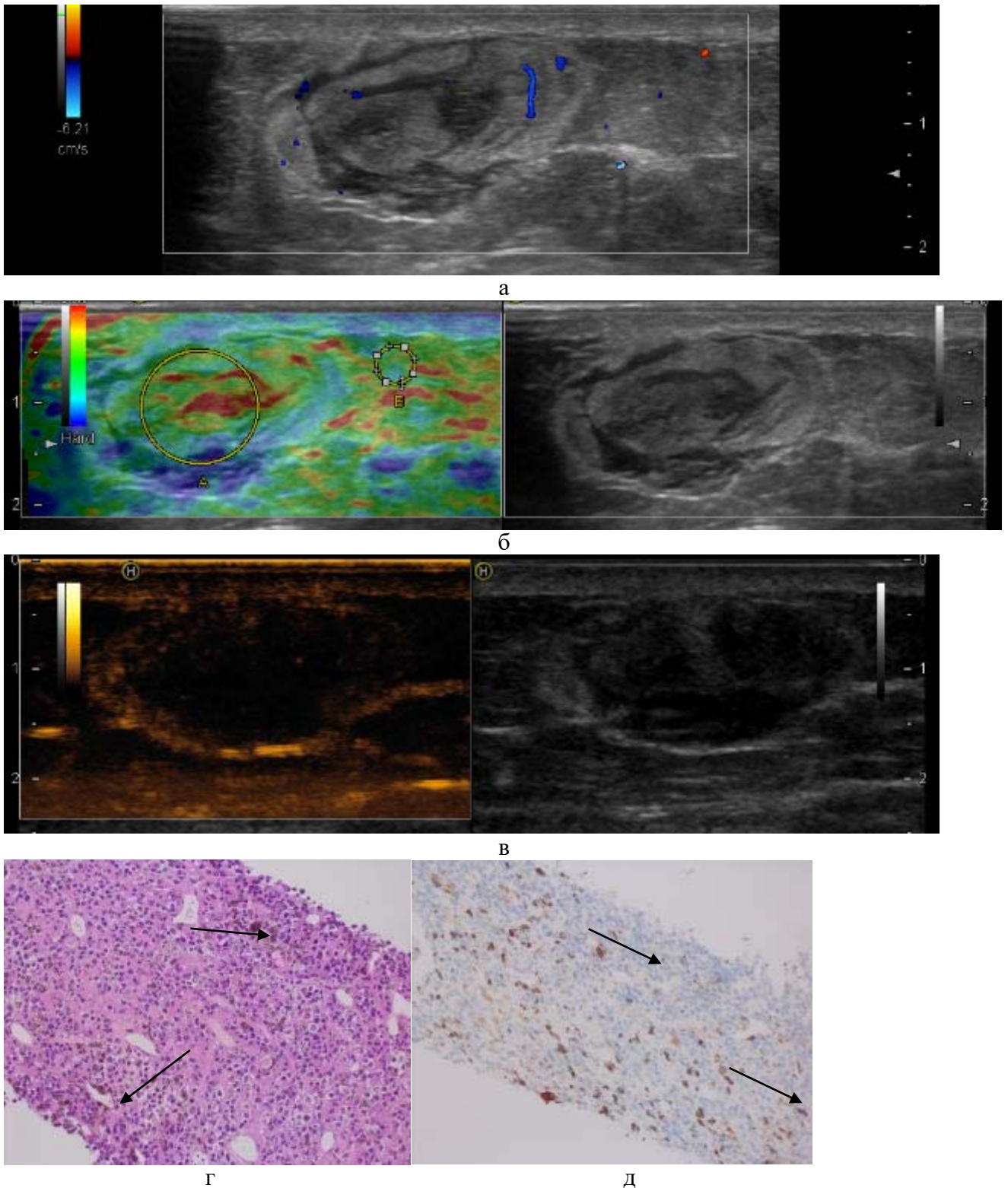


Рисунок 26 – Мультипараметрическое ультразвуковое исследование образования молочной железы. ГЗ: Метастаз меланомы в ткань молочной железы

а – нативный В-режим с применением ЦДК: определяется образование, овальной формы с четкими, ровными контурами, неоднородной эхоструктуры с гиповаскулярным, периферическим кровотоком;

б – режим соноэластографии: картируется 1 эластотип, $StR=0,82$ (пороговое значение 4,0);

в – режим контрастного усиления: определяется кольцевидный паттерн контрастирования;

г – микропрепарат: Метастаз злокачественной эпителиоидноклеточной пигментной меланомы в ткань молочной железы. Ткань молочной железы инфильтрирована умереннополиморфными

округлыми эпителиоидными опухолевыми клетками с отложениями пигмента в части клеток (на стрелке). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$;
 д – иммуногистохимическая окраска с AE1/AE3: опухолевые клетки негативны. На стрелке – отложения пигмента. Увеличение $\times 200$.

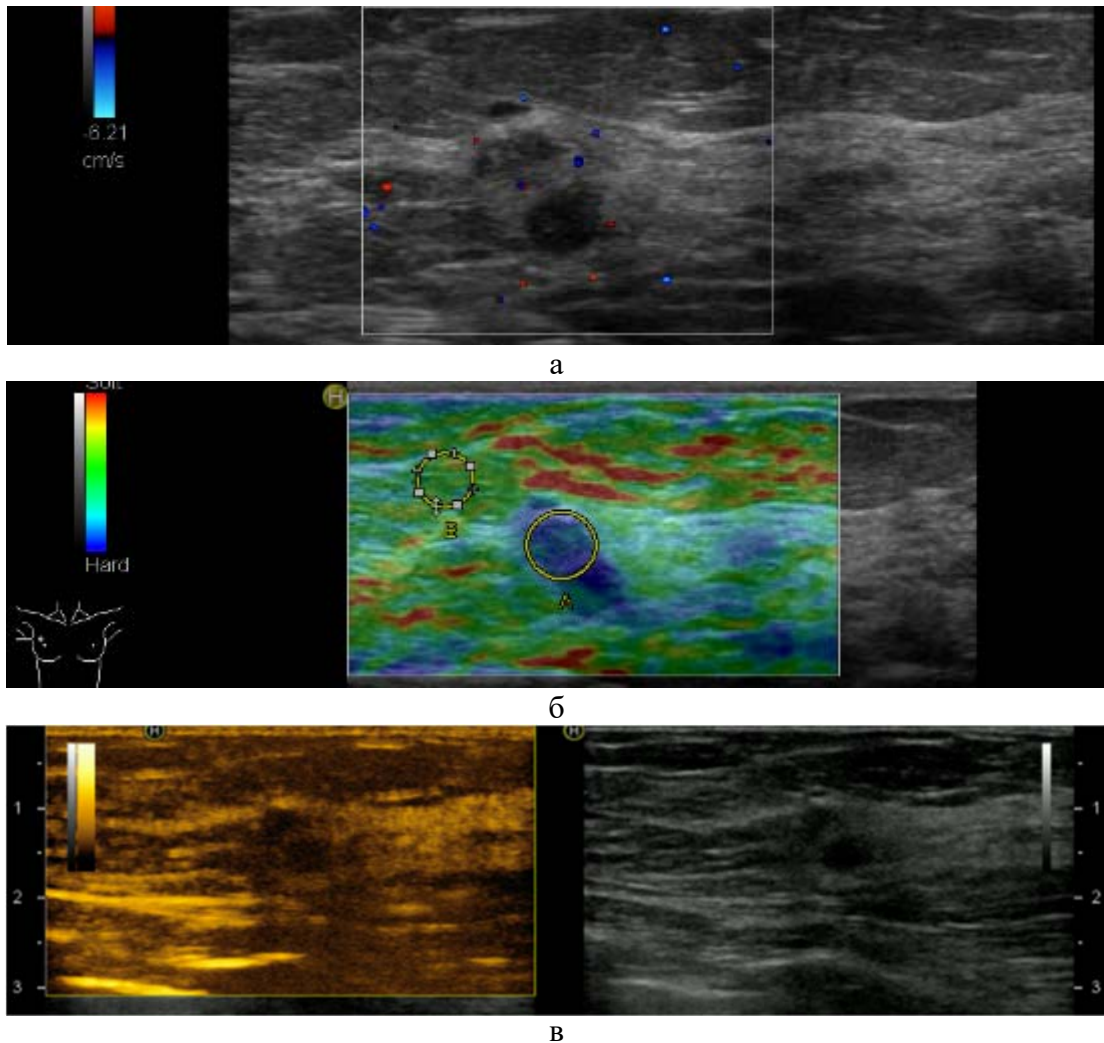


Рисунок 27 – Мультипараметрическое ультразвуковое исследование образования молочной железы. ГИ: Инвазивный NST рак молочной железы, люминальный В подтип

а – нативный В-режим с применением ЦДК: определяется образование, округлой формы с четкими, ровными контурами, однородной эхоструктуры с отсутствием локуса кровотока в структуре;
 б – режим соноэластографии: картируется 4 эластотип, $StR=4,6$ (пороговое значение 4,0);
 в – режим контрастного усиления: определяется кольцевидный паттерн контрастирования.

По результатам анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между спикулообразным и спиралевидным паттернами контрастирования и молекулярным подтипом рака молочной железы.

При диагностике опухолей люминального А молекулярного подтипа наиболее часто регистрировался спикулообразный тип сосудистого рисунка (87,0%; ДИ 67,9–95,5), спиралевидный тип сосудистого рисунка наблюдался в 5 раз реже

(13,0%; ДИ 4,5–32,1), в то время как кольцевидный и изоконтрастный паттерны не определялись. Различия данных показателей были статистически значимы, так как доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$).

Опухоли люминального В молекулярного подтипа также чаще характеризовались спикурообразным паттерном контрастирования в 50,0% (ДИ 34,1–65,9) случаев, а спиралевидный паттерн наблюдался в 41,2% случаев (ДИ 26,4–57,8). Учитывая, что доверительные интервалы перекрываются, различия по данному показателю были статистически не значимы ($p > 0,05$). Следует отметить, что именно в этой группе были зарегистрированы все ложноположительные результаты: в 2,9% регистрировался изоконтрастный паттерн и в 5,9% случаев кольцевидный паттерн.

Опухоли с экспрессией гена Her2+ имели следующее распределение паттернов контрастирования: 80,0% (ДИ 37,6–96,4) спиралевидный и 20,0% (ДИ 3,6–62,4) спикурообразный. Однако, перекрытие доверительных интервалов указывало на статистически незначимые различия по данному показателю ($p > 0,05$).

Для трижды негативных опухолей наблюдалась аналогичная зависимость: спиралевидный тип рисунка встречался в 80,0% (ДИ 53,0–94,3) случаев, а спикурообразный в 20,0% (ДИ 5,7–51,0). Различия данных показателей были статистически значимы, так как доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$).

Таким образом, спикурообразный тип сосудистого рисунка может указывать на опухоль люминального А подтипа, в то время как спиралевидный паттерн контрастирования можно считать диагностическим маркером трижды негативных опухолей. В связи с тем, что молекулярный подтип опухоли указывает не только на степень ее агрессивности, но и на прогноз, то определение спикурообразного паттерна контрастирования может служить благоприятным прогностическим признаком, в то время как определение спиралевидного паттерна свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

В ходе исследования был проведен анализ зависимости между выявленным с помощью КУ-УЗИ паттерном контрастирования и индексом пролиферации Ki67 инвазивного рака молочной железы (Таблица 27).

Таблица 27 – Распределение значений индекса пролиферации инвазивного рака молочной железы в зависимости от типа сосудистого рисунка по данным КУ-УЗИ

Паттерн контрастирования	Ki-67						Всего			p
	< 15%			≥ 15%			n	%	95% ДИ	
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ				
Спикулообразный	28	77,8	61,9-88,3	8	26,7	14,2-44,4	36	54,5	42,6-66,0	< 0,001
Спиралевидный	6	16,7	7,9-31,9	21	70,0	52,1-83,3	27	40,9	29,9-53,0	< 0,001
Кольцевидный	1	2,8	0,5-14,2	1	3,3	0,6-16,7	2	3,0	0,8-10,4	1,0 [#]
Изоконтрастный	1	2,8	0,5-14,2	0	0,0	0,0-11,4	1	1,5	0,3-8,1	1,0 [#]
Итого	36	100,0		30	100,0		66	100,0		

Примечание. [#] – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

У больных РМЖ была выявлена высокозначимая сопряженность ($p < 0,001$) между типом сосудистого рисунка (спикулообразный и спиралевидный) и индексом пролиферации опухоли. Злокачественные образования с индексом пролиферации Ki-67 до 15 % имели спикулообразный сосудистый паттерн контрастирования в 77,8 % случаев (ДИ 61,9–88,3), спиралевидный в 16,7% (ДИ 7,9-31,9). У злокачественных образований с индексом пролиферации свыше 15% превалировал спиралевидный паттерн контрастирования в 70,0% случаев (ДИ 52,1–83,3), спикулообразный определялся в 26,7% (ДИ 14,2-44,4).

Одновременно была выявлена корреляционная зависимость между типом сосудистого рисунка опухоли (паттерна контрастирования) и степенью злокачественности рака молочной железы (Таблица 28).

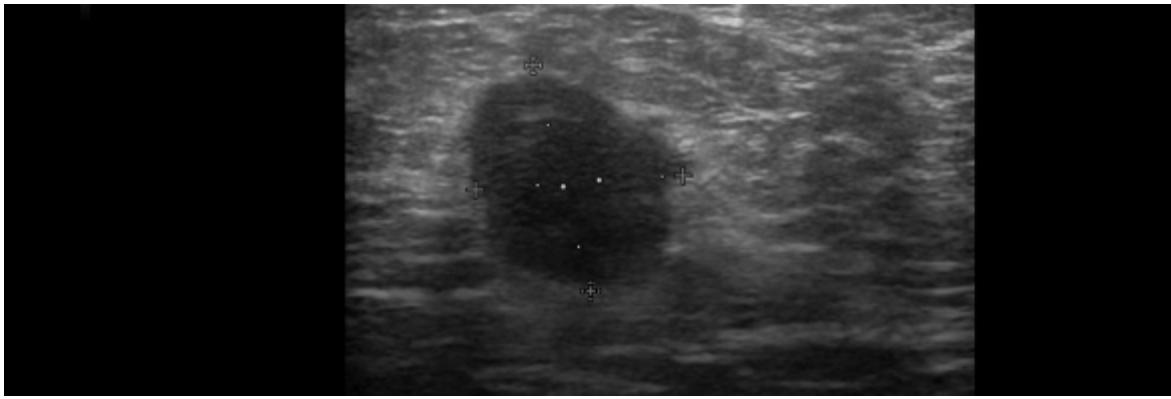
Данные таблицы 28 отражают значимую сопряженность ($p < 0,05$) между типом сосудистого рисунка (спикулообразный и спиралевидный) и степенью злокачественности опухоли Grade.

Таблица 28 – Распределение степеней злокачественности Grade инвазивного рака молочной железы в зависимости от типа сосудистого рисунка по данным контрастно усиленного ультразвукового исследования

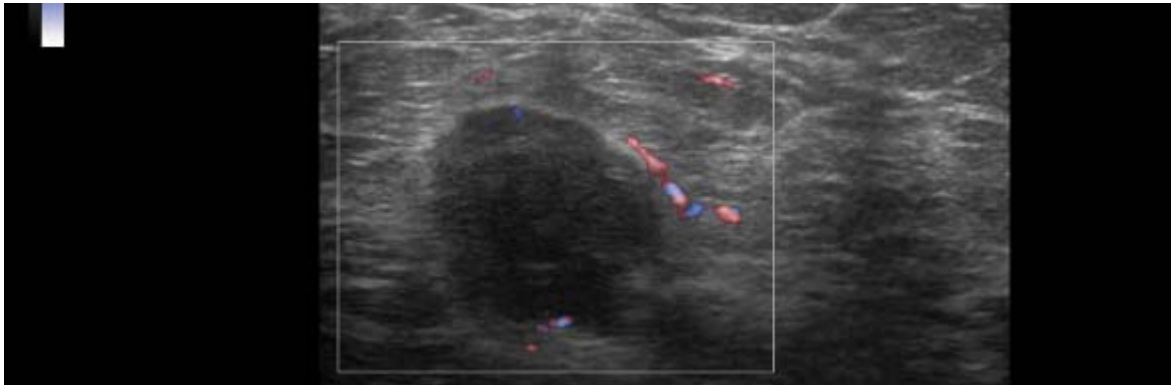
CEUS паттерн	Степень злокачественности G									Всего		
	G1			G2			G3					
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
спикулообразный	6	75,0 ⁽³⁾	40,9-92,9	21	77,8 ⁽³⁾	59,2-89,4	7	26,9 ^(1,2)	13,7-46,1	34	55,7	43,3-67,5
спиралевидный	2	25,0 ⁽³⁾	7,1-59,1	4	14,8 ⁽³⁾	5,9-32,5	18	69,2 ^(1,2)	50,0-83,5	24	39,3	28,1-51,9
кольцевидный	0	0,0	0,0-32,4	1	3,7	0,7-18,3	1	3,8	0,7-18,9	2	3,3	0,9-11,2
изоконтрастный	0	0,0	0,0-32,4	1	3,7	0,7-18,3	0	0,0	0,0-12,9	1	1,6	0,3-8,7
Итого	8	100,0		27	100,0		26	100,0		61	100,0	

Примечание. В скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$.

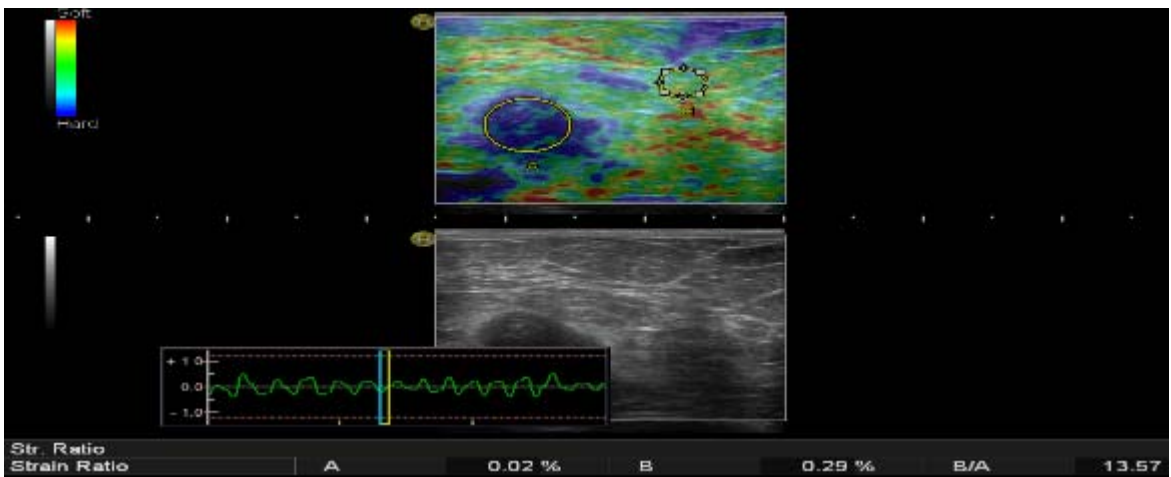
Спикулообразный паттерн значительно чаще встречался у неагрессивных и умеренно-агрессивных злокачественных эпителиальных опухолей со степенью злокачественности G1 (75,0%; ДИ 40,9-92,9) и G2 (77,8%; ДИ 59,2-89,4). Эпителиальные высоко агрессивные злокачественные опухоли со степенью злокачественности G3, значительно чаще имели спиралевидный тип сосудистого рисунка (69,2%; ДИ 50,0-83,5), а спикулообразный только в 26,9% (ДИ 13,7-46,1) (Рисунок 28).



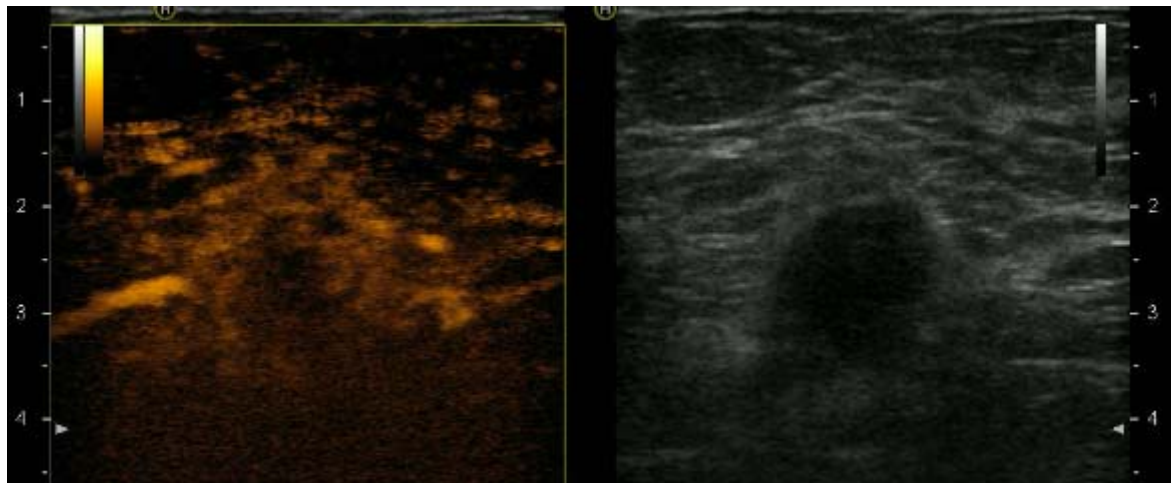
a



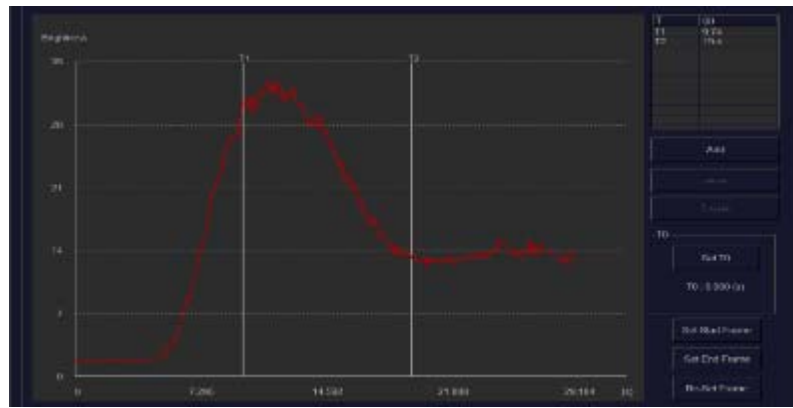
b



B



Г



Д

Рисунок 28 – Результаты мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез пациентки 1963 г. р. ГЗ: инвазивный NST протоковый рак; трижды негативный молекулярный подтип; Ki67 70%; G3

- а – эхограмма образования овальной формы с четкими, неровными контурами, однородной структуры;
- б – в режиме ЦДК определяется гиповаскулярный периферический кровоток;
- в – в режиме СЭГ образование картируется 4 эластотипом, $StR = 13,57$ (пороговое значение 4,0);
- г – режим контрастного усиления, определяется спиралевидный паттерн контрастирования с аконтрастной центральной зоной некроза;
- д – график зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени, определяется 3 тип кинетической кривой.

У трех пациенток с мутацией гена BRCA1 в 2 случаях определялся спиралевидный паттерн контрастирования (Рисунок 29) и в одном случае – спикурообразный. Во всех указанных случаях регистрировался третий тип кинетической кривой.

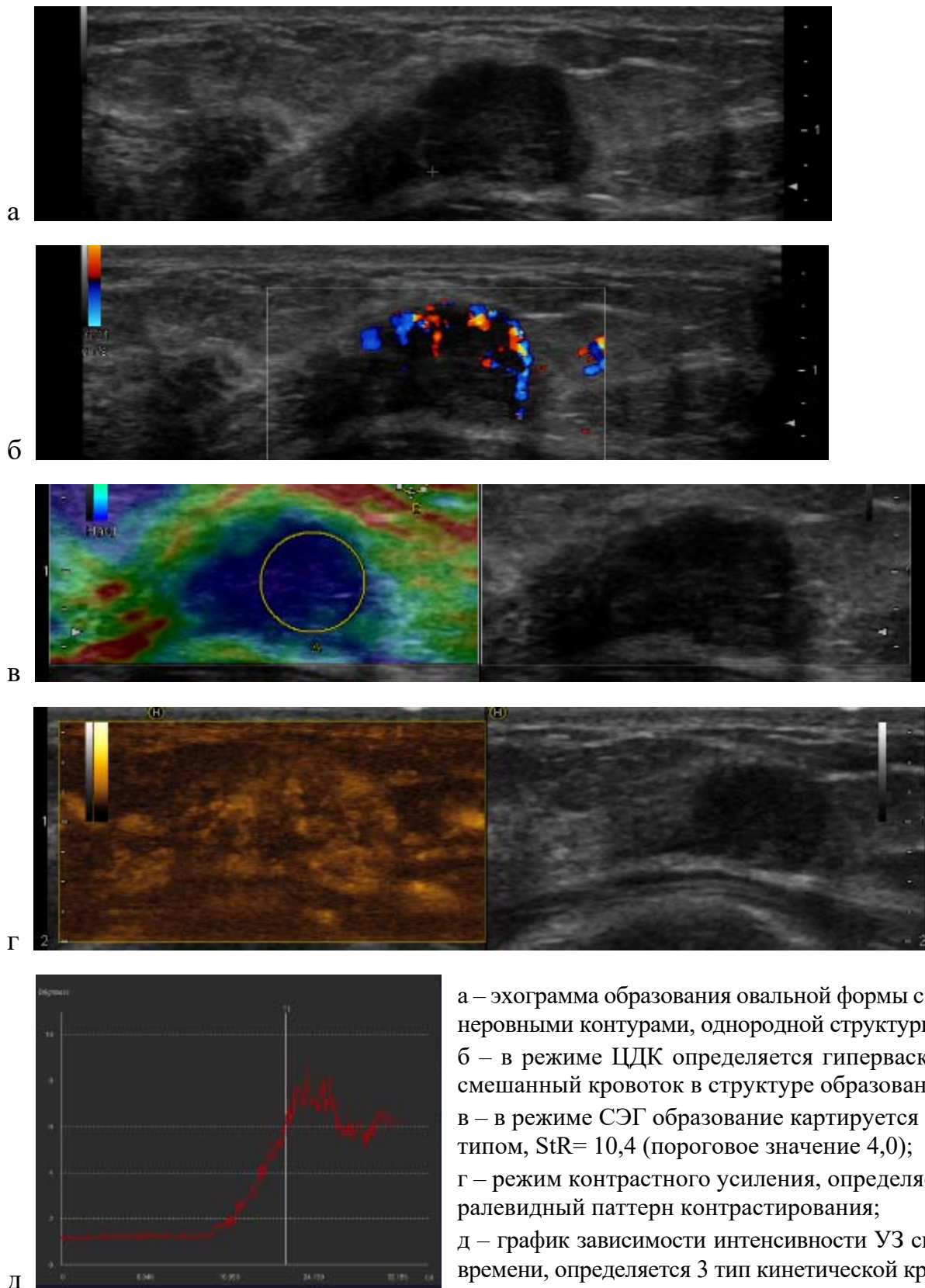


Рисунок 29 – Результаты мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез пациентки 1980 г. р. ГЗ: инвазивный NST протоковый рак; люминальный В молекулярный подтип; Ki67 90%; G3; мутация гена BRCA1 положительная

Диагностическая эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, вне зависимости от размера опухолевого узла, составила: чувствительность = 94,7%; специфичность = 95,5%; точность = 95,3%; ПЦПР = 88,9%; ПЦОР = 98,0%.

Для определения эффективности КУЗИ в ранней диагностике РМЖ были рассчитаны операционные статистические показатели КУЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы в зависимости от размера опухолевого узла. Так, диагностическая эффективность КУЗИ в выявлении непальпируемых образований составила: чувствительность = 95,0%; специфичность = 97,2%; точность = 96,7%; ПЦПР = 90,5%; ПЦОР = 98,6%; пальпируемых образований молочной железы: чувствительность = 94,4%; специфичность = 91,7%; точность = 92,7%; ПЦПР = 87,2%; ПЦОР = 96,5%.

Для оценки достоверности различий между показателями эффективности КУЗИ в выявлении пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы были рассчитаны доверительные интервалы (таблица 29).

Таблица 29 – Показатели эффективности КУЗИ в выявлении пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы

Метод	Непальпируемые образования			Пальпируемые образования		
	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
КУЗИ	95,0 [83,5; 98,6] (n = 181)	97,2 [92,9; 98,9] (n = 181)	96,7 [92,9; 98,5] (n = 181)	94,4 [81,5; 98,4] (n = 96)	91,7 [81,9; 96,4] (n = 96)	92,7 [85,7; 96,4] (n = 96)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что различия оценок эффективности КУЗИ в выявлении непальпируемых и пальпируемых образований статистически незначимы, так как доверительные интервалы перекрываются.

Таким образом, к диагностическим маркерам злокачественного процесса можно отнести 4 и 5 паттерны контрастирования, 3 тип кинетической кривой, значение пиковой интенсивности выше 5,5. Однако при дифференциальной ультразвуковой диагностике заболеваний доброкачественной и злокачественной природы с применением КУЗИ более важными являются данные сосудистого рисунка

исследуемого образования (паттернов контрастирования), чем показатели кинетики контрастирования.

Одновременно, полученные аналитические данные показали, что инвазивный HER2 позитивный и трижды негативный РМЖ с высоким индексом пролиферации Ki67 и высокой степенью злокачественности G3, имеющие неблагоприятный прогноз, чаще других имеют спиралевидный тип сосудистого рисунка по данным КУЗИ.

3.3.4 Сравнительная оценка диагностической эффективности различных ультразвуковых режимов в ранней диагностике рака молочной железы

Возможности УЗ технологий в зависимости от поставленных задач варьируют. Данные сравнительного анализа показателей диагностической эффективности мультипараметрического ультразвукового исследования представлены в таблице 30.

Проведенный сравнительный анализ установил, что нативное ультразвуковое исследование в серошкальном В-режиме и ЦДК дают низкие показатели специфичности и точности, не превышающие 60%, что не отвечает требованиям онкологической практики.

Таблица 30 – Показатели эффективности различных ультразвуковых режимов в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
В-режим +ЦДК (1)	77,6 (3) [67,0; 85,5] (n = 277)	51,7 (2,3) [44,8; 58,5] (n = 277)	58,8 (2,3) [52,9; 64,5] (n = 277)	37,8 (2,3) [30,5; 45,64] (n = 277)	86,0 (3) [78,6; 91,0] (n = 277)
СЭГ (2)	85,5 (1,3) [75,9; 91,7] (n = 277)	84,6 (1,3) [78,9; 88,9] (n = 277)	84,8 (1,3) [80,1; 88,6] (n = 277)	67,7 (1,3) [57,8; 76,2] (n = 277)	93,9 [89,4; 96,6] (n = 277)
КУЗИ (3)	94,7 (1) [87,2; 97,9] (n = 277)	95,5 (1,2) [91,7; 97,0] (n = 277)	95,3 (1,2) [92,1; 97,2] (n = 277)	88,9 (1,2) [80,2; 94,0] (n = 277)	98,0 (1) [94,8; 99,2] (n = 277)

Примечание. В круглых скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$. Пример: (1) – в сторону увеличения; (1) – в сторону уменьшения.

При использовании эластографии эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования повысилась до следующих значений: чувствительность = 85,5% (+7,9%); специфичность = 84,6% (+32,9%); точность = 84,8% (+32,9%); ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 93,9%. Диагностическая эффективность соноэластографии превышала чувствительность серошкальным В-режимом и ЦДК на 7,9%, но самым выраженным было превышение специфичности на 32,9% и точности на 26,0%.

Эффективность дифференциальной диагностики при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании с контрастным усилением была следующей: чувствительность 94,7% (+ 17,1%); специфичность 95,5% (+ 43,8%); точность 95,3% (+36,5%); ПЦПР = 88,9%; ПЦОР = 98,0%. Указанные показатели значимо превышали диагностическую эффективность остальных ультразвуковых методик В-режима и ЦДК по чувствительности на 17,1%, специфичности на 43,8% и точности на 36,5%. Показатели чувствительности, специфичности и точности КУЗИ были статистически значимо выше В-режима и ЦДК, так как доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$).

При этом диагностическая эффективность КУЗИ превышала и эффективность СЭГ в среднем на 10%: чувствительность – на 9,2%, специфичность – на 10,9%, точность – на 10,5%. Учитывая, что доверительные интервалы не перекрывались – статистически значимым было различие показателей специфичности, точности и ПЦПР ($p < 0,05$).

Для наглядного сопоставления диагностической эффективности различных ультразвуковых режимов был проведен ROC-анализ (Рисунок 30).

Визуальный анализ ROC-кривой демонстрирует наилучшую диагностическую эффективность КУЗИ, соответствующую кривой в верхнем левом углу (AUC ROC: 0,963; 95% ДИ 0,933–0,993). Наименьшей эффективностью обладает метод, расположенный ближе к опорной линии (В + ЦДК-режим) (AUC ROC: 0,748; 95% ДИ 0,682–0,814). Диагностическая эффективность СЭГ (AUC ROC: 0,880; 95% ДИ 0,832–0,928) занимает промежуточное положение и значимо превышает эффективность В-режима и ЦДК, но уступает эффективности КУЗИ.

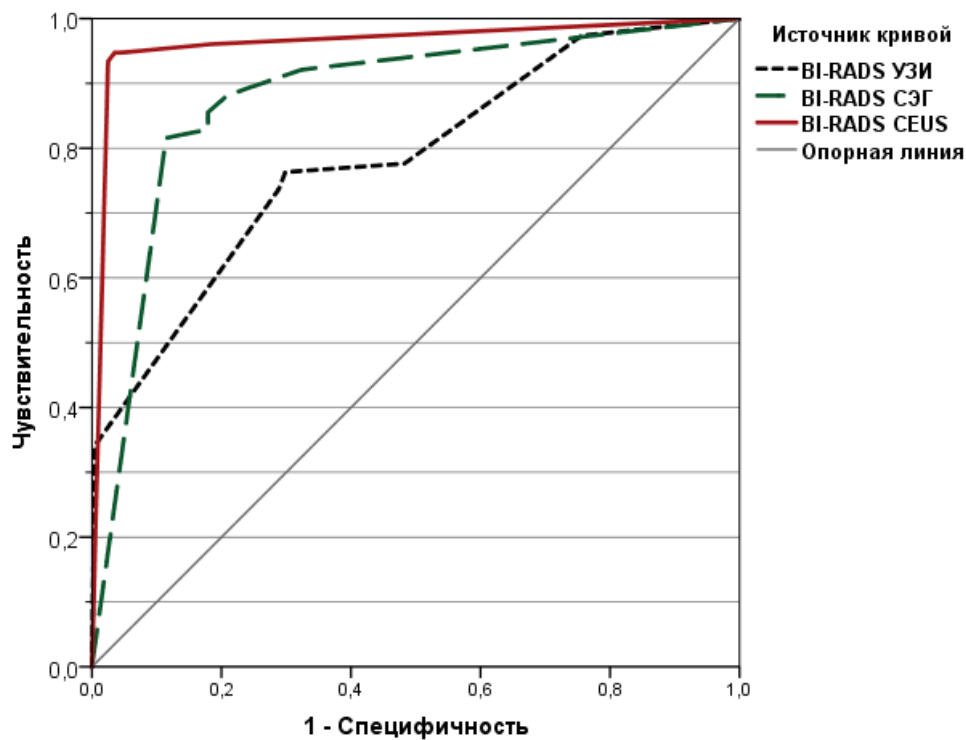


Рисунок 30 – Сравнительный анализ ROC-кривых различных ультразвуковых режимов (В + ЦДК-режим; СЭГ; КУЗИ)

Значимое различие эффективности нативного и контрастного УЗИ, вероятно, можно объяснить тем, что дифференциальная диагностика в В-режиме основана на различии акустических свойств и структурных характеристик образований, а контрастное усиление позволяет определить различия в их кровоснабжении и сосудистой архитектоники. Что касается режима ЦДК, то он не позволяет визуализировать микрососуды с медленным кровотоком и поэтому уступает в эффективности контрастному усилению.

КУЗИ, с использованием качественного и количественного анализа, отличающаяся наибольшей диагностической эффективностью, позволяет поставить правильный диагноз в случае неполных либо неверно интерпретированных данных В-режима, ЦДК и СЭГ.

3.3.5 Алгоритмическая модель принятия диагностического решения на основании данных мультипараметрического УЗИ с СЭГ и КУ

Для формирования алгоритма принятия диагностического решения все образования были оценены в соответствии с клиническими данными и мультипараметрическими ультразвуковыми признаками, включающие режимы: серошкальный В-режим, СЭГ и КУ.

У всех пациентов измерены следующие параметры:

1. Количественные данные: возраст, StR, ПИ.
2. Качественные номинальные данные: капсула, четкость контура, ровность контура, форма, ориентация образования, эластотип, паттерн контрастирования, тип кинетической кривой.

Далее проведен расчет частоты встречаемости определенного количественного показателя в группе злокачественных и доброкачественных образований: количество объектов в группе с данным конкретным значением критерия относительно общего количества объектов.

На основании данных частоты встречаемости того или иного клинического и мультипараметрического УЗ признака и его статистической и диагностической значимости с помощью математического анализа была рассчитана алгоритмическая модель для принятия диагностического решения. Блок-схема, представленная на рисунке 31, наглядно демонстрирует диагностический алгоритм, основанный на наиболее статистически значимых УЗ-признаках.

Для решения поставленной задачи была рассчитана диагностическая эффективность данной алгоритмической модели, результаты представлены в таблице 31.



*пат. - паттерн контрастирования; *ЛФ – локализованный фиброаденоматоз;
 * ФА – фиброаденома; * ЦАП – цистаденопапиллома; * Cr – рак.

Рисунок 31 – Блок-схема принятия диагностического решения при мультипараметрическом ультразвуковом исследовании образований молочной железы

Таблица 31 – Диагностическая эффективность математического метода при определении злокачественности образования

Заключение	Гистологическое заключение		Всего
	злокачественные образования (n=76)	доброкачественные образования (n=201)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	69 (истинноположительный результат)	7 (ложноположительный результат)	76
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	7 (ложноотрицательный результат)	194 (истинноотрицательный результат)	201

Как видно из таблицы 31, диагностическая эффективность алгоритмической модели постановки диагноза на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования составила: чувствительность (90,9%), специфичность (96,5%), точность (94,9%), ПЦПР (88,5%), ПЦОР (96,4%).

Программная реализация модели принятия диагностических решений осуществлялась средствами языка программирования C# с использованием интегрированной среды разработки Microsoft Visual.

3.3.6 Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1

Молодая женщина 23 лет без отягощенного онкологического анамнеза самостоятельно обнаружила плотное образование в левой молочной железе. В поликлинике по месту жительства врач при осмотре отметил асимметрию молочных желез, при пальпации в левой молочной железе в нижне-наружном квадранте определялось образование размером до двух сантиметров, безболезненное, спаянное с окружающими тканями, кожа над образованием не изменена, регионарные лимфатические узлы не увеличены. С подозрением на РМЖ пациентка была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для дообследования.

При выполнении мультипараметрического УЗ-исследования молочных желез и регионарных лимфатических узлов на ультразвуковом сканере HITACHI – HI VISION с использованием линейного датчика с водной насадкой в левой молочной железе на 12 часах определялось образование 21×13 мм, овальной формы, с четкими контурами, однородной гипоэхогенной эхо-структуры, горизонтальной ориентации с последующим усилением эхосигнала (Рисунок 32).

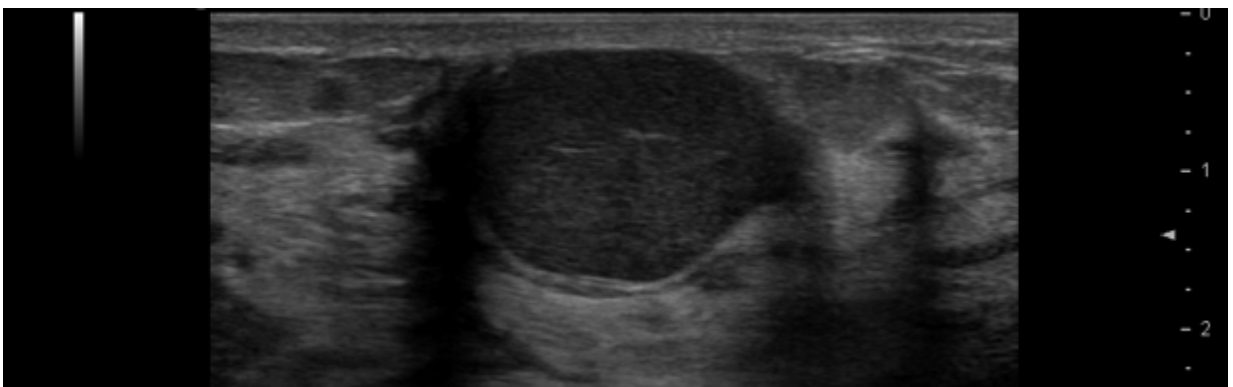


Рисунок 32 – Ультразвуковая картина образования левой молочной железы в В-режиме

В режиме ЦДК кровотоков образования был асимметричен, регистрировался преимущественно по периферии (Рисунок 33).

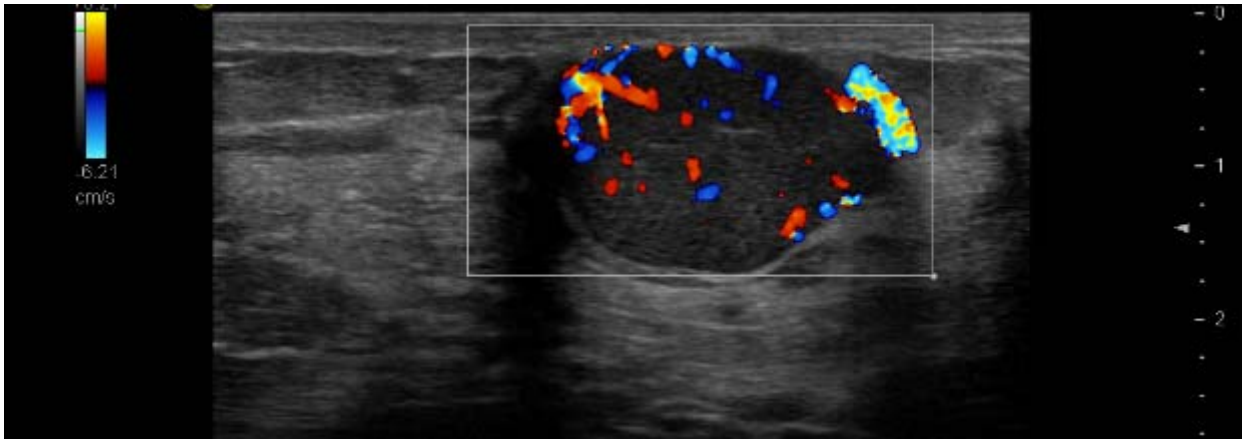
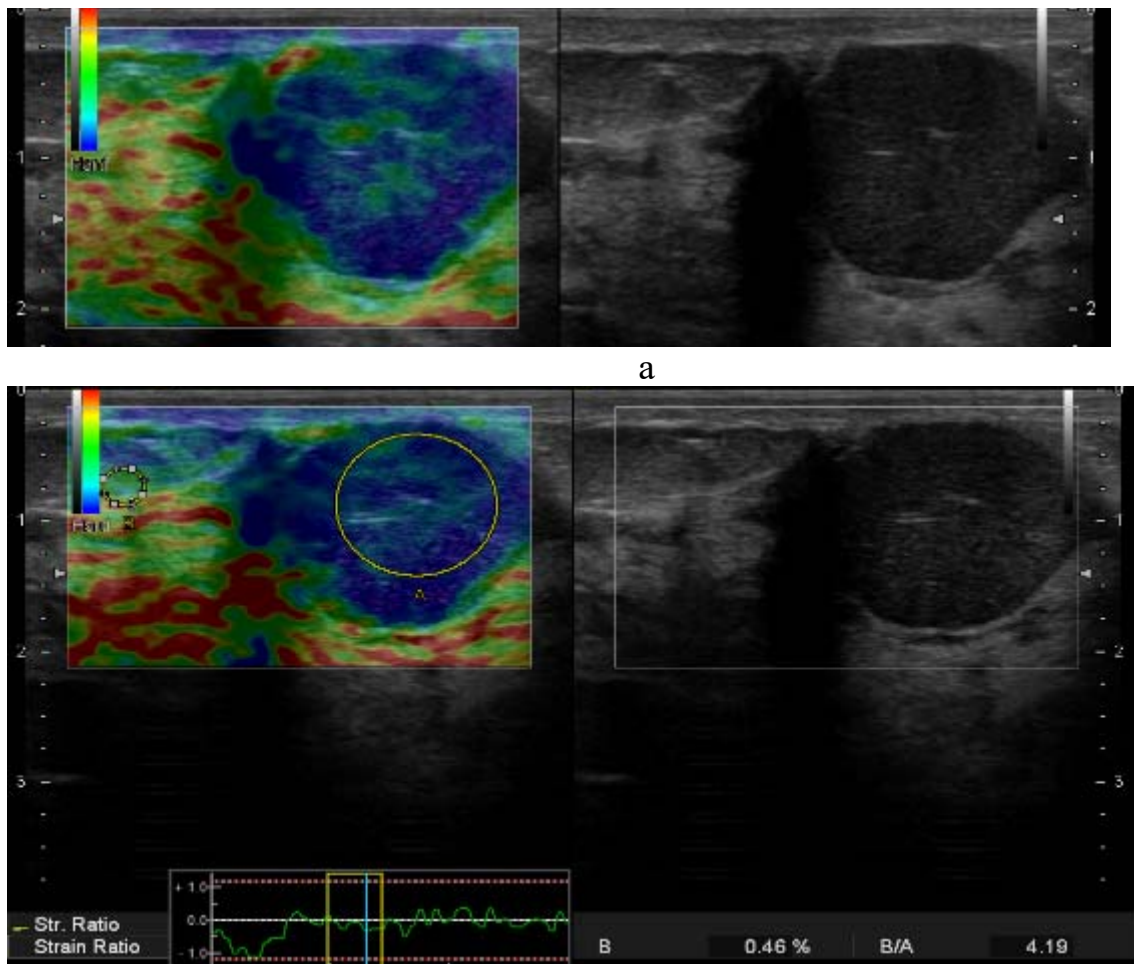


Рисунок 33 – Режим ЦДК демонстрирует гиперваскулярный, асимметричный кровоток в структуре образования молочной железы

При проведении компрессионной соноэластографии картировался 4 эластотип по Ueno, StR= 4,19 (Пороговое значение 4,0) (Рисунок 34).



б

Рисунок 34 – Показатели жесткости образования в режиме соноэластографии

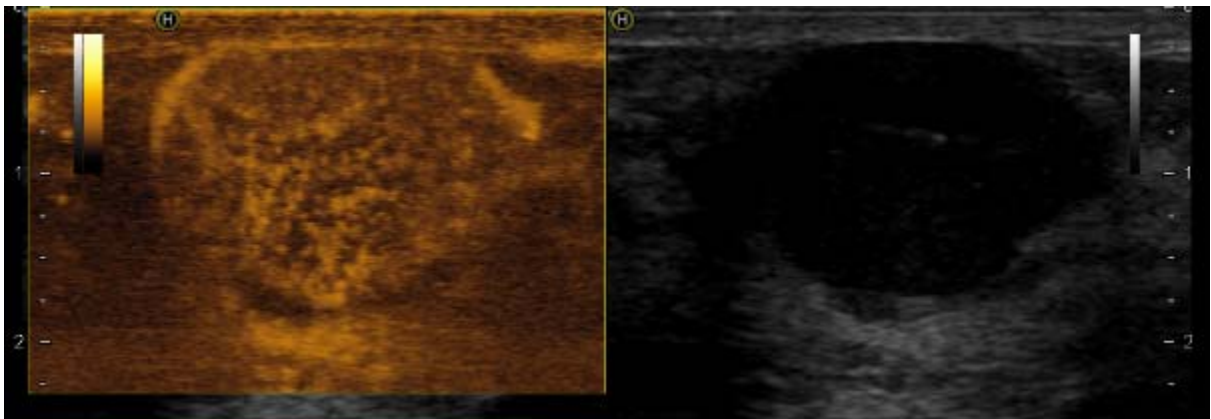
а – образование картируется 4 эластотипом по Ueno;

в – коэффициент жесткости StR= 4,19 (пороговое значение 4,0).

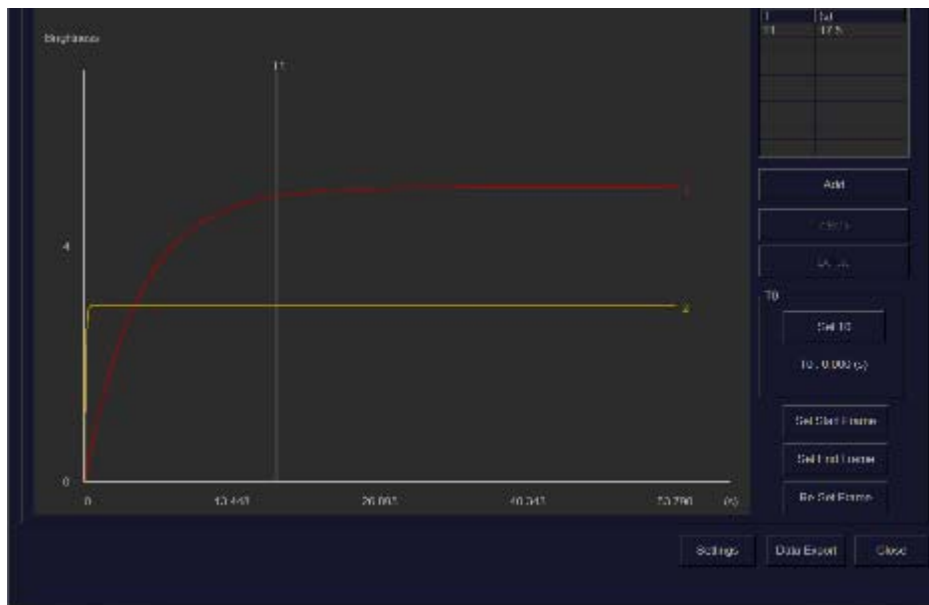
УЗ картина образования в В-режиме была неспецифична и могла соответствовать как доброкачественным образованиям (фиброаденоме, аденоме), так и

злокачественным образованиям (ТН NST, медуллярному, муцинозному раку). По результатам мультипараметрического УЗИ: наличие асимметричного кровотока и высоких показаний жесткости не позволило исключить злокачественную природу образования.

Для уточнения диагноза при контрастно-усиленном УЗИ отмечался древо-видный паттерн контрастного усиления, характерный для доброкачественных образований (Рисунок 35).



а



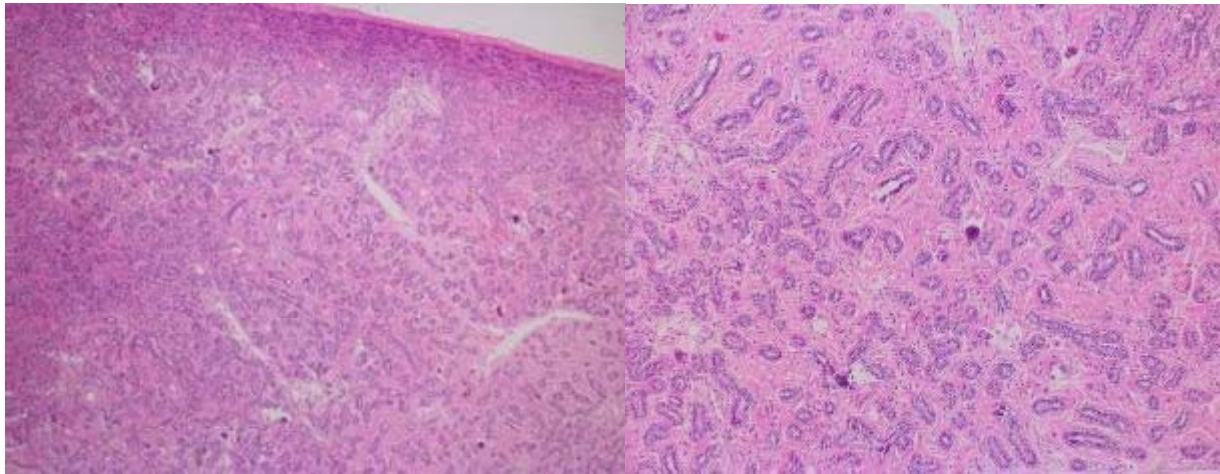
б

Рисунок 35 – Показатели перфузии образования в режиме контрастного усиления

а – режим контрастного усиления, определяется древовидный паттерн контрастирования;
б – график зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени, определяется 2 тип кинетической кривой.

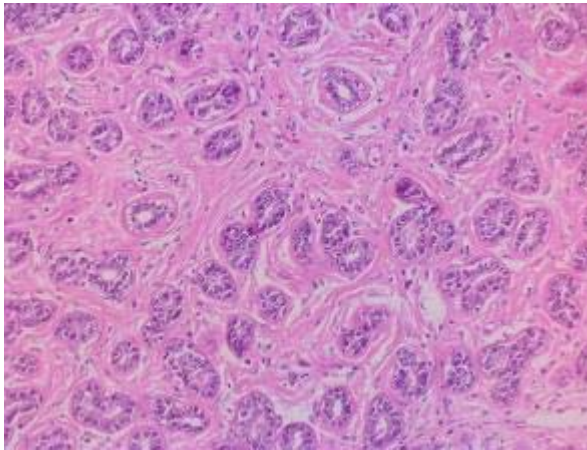
Пациентке была выполнена трепан-биопсия с последующим гистологическим анализом, который подтвердил доброкачественность образования.

С учетом клинических и диагностических данных проведена секторальная резекция с гистологическим подтверждением тубулярной аденомы молочной железы (Рисунок 36).



а

б



в

Рисунок 36 – Микропрепарат тубулярной аденомы

а – ограниченный плотный, однородный, округлый узел;

б – аденома состоит из округлых, мелких, хорошо сформированных трубочек, состоящих из униформных эпителиальных клеток, окруженных миоэпителиальными клетками;

в – трубочки разделены между собой скудной стромой (находятся среди стромы), в строме встречаются немногочисленные лимфоциты.

Таким образом, несмотря на противоречивые результаты мультипараметрического УЗИ в В-режиме, режимах ЦДК и СЭГ, характеристика ангиоархитектоники образования по данным КУЗИ позволили поставить правильный диагноз. Данный пример подтверждает высокую специфичность КУЗИ в диагностике образований молочной железы у пациенток в репродуктивном периоде, когда ЦМГ считается недостаточно информативной. Это определяет показания к КУЗИ при всех выявленных образованиях.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 55 лет, в менопаузе, с отягощенным онкологическим анамнезом (РМЖ у матери), в анамнезе удалена фиброаденома правой железы в 1997 г., самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе, обратилась к специалисту. При осмотре в правой молочной железе в послеоперационной области имелось округлое образование с четкими ровными контурами до 1,5 см, аксиллярные лимфатические узлы с обеих сторон умеренно гиперплазированы. С подозрением на фиброаденому правой молочной железы направлена на дообследование ЦМГ и УЗИ молочных желез. По данным ЦМГ был определен С тип плотности молочной железы по АСР, на фоне которого определялось плотное образование овальной формы с ровным контуром, размерами 18×15 мм. Аксиллярные лимфатические узлы интактны. МГ картина была расценена как фиброаденома и поставлена категория BI-RADS 3 (Рисунок 37).



Рисунок 37 – Маммограмма в двух проекциях СС и ЛМО. Образование (указано стрелкой), овальной формы с ровным контуром, местами без чёткого отграничения от окружающей ткани

По данным УЗИ по месту жительства в правой молочной железе на 9 часах чуть ниже рубца визуализировалось овальное гипоэхогенное образование однородной структуры местами с неровными, но достаточно чёткими контурами размером 17×14×15 мм. Аксиллярные лимфатические узлы с обеих сторон обычной эхоструктуры, без патологических изменений, с хилусным типом кровотока: слева

до 19×7 мм, справа до 13×5 мм. Надключичные и подключичные лимфатические узлы не визуализировались (Рисунок 38).

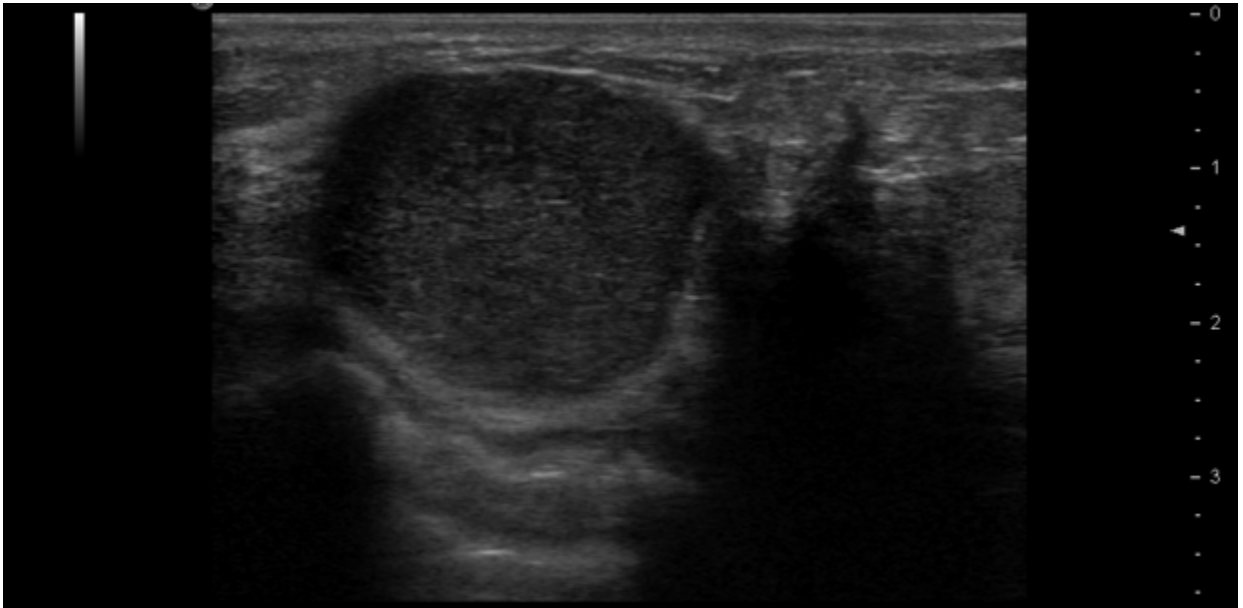


Рисунок 38 – Ультразвуковая картина образования молочной железы в В-режиме

По данным ЦДК и ЭДК определялся гипervasкулярный преимущественно периферический кровоток и несколько сосудов интранодулярно (Рисунок 39).

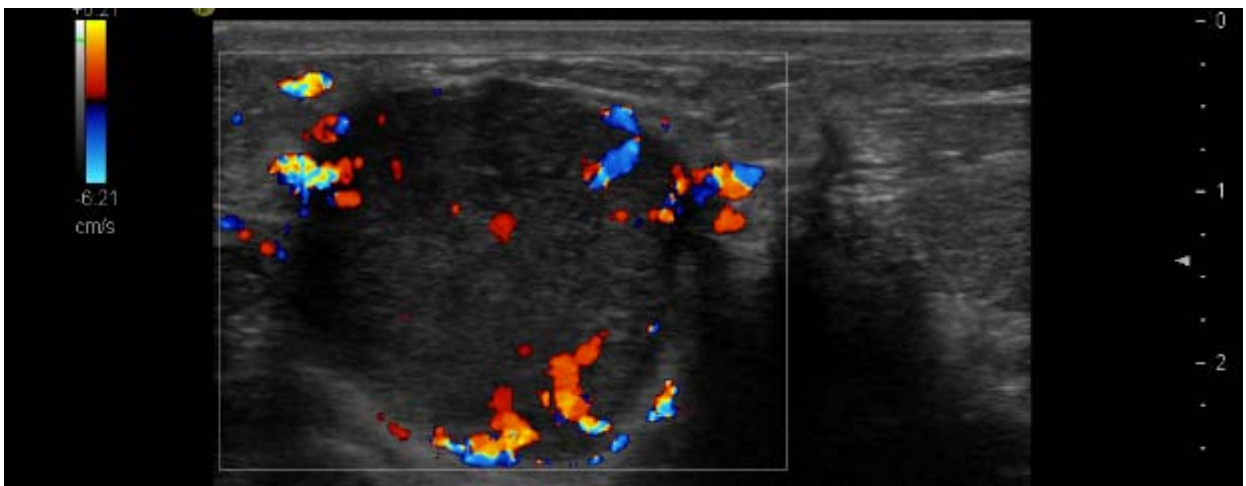


Рисунок 39 – Режим ЦДК демонстрирует гипervasкулярный, асимметричный кровоток в структуре образования молочной железы

Заключение: УЗ-картина соответствует фиброаденоме правой молочной железы. Категория BIRADS 3.

С учетомотягощенного онкологического анамнеза рекомендована консультация онкомамолога и выполнение мультипараметрического УЗИ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, по результатам которого решение вопроса о необходимости проведении трепан-биопсии под УЗИ контролем.

По результатам мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез с использованием СЭГ и КУ в правой молочной железе на 10 часах определялось образование овальной формы, горизонтальной ориентации, с четкими (полициклическими) контурами, однородной гипоэхогенной эхоструктуры, с последующим акустическим усилением, размером – 17×14×13 мм. В режиме ЦДК и ЭК в структуре регистрировался гиперваскулярный, асимметричный кровоток. В режиме соноэластографии образование картировалось синим цветом, что соответствует 4 эластотипу. StrainRatio = 3,56 (пороговое значение 4,0) (Рисунок 40).

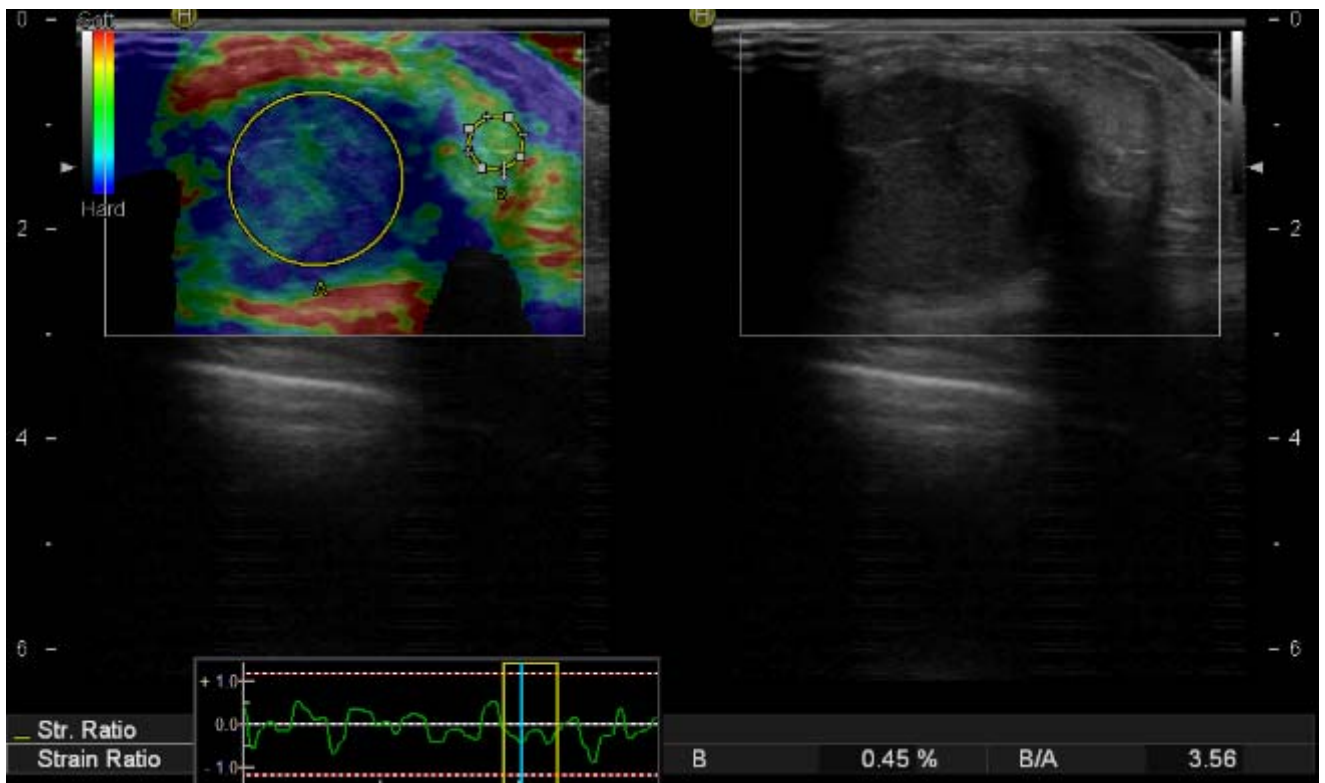
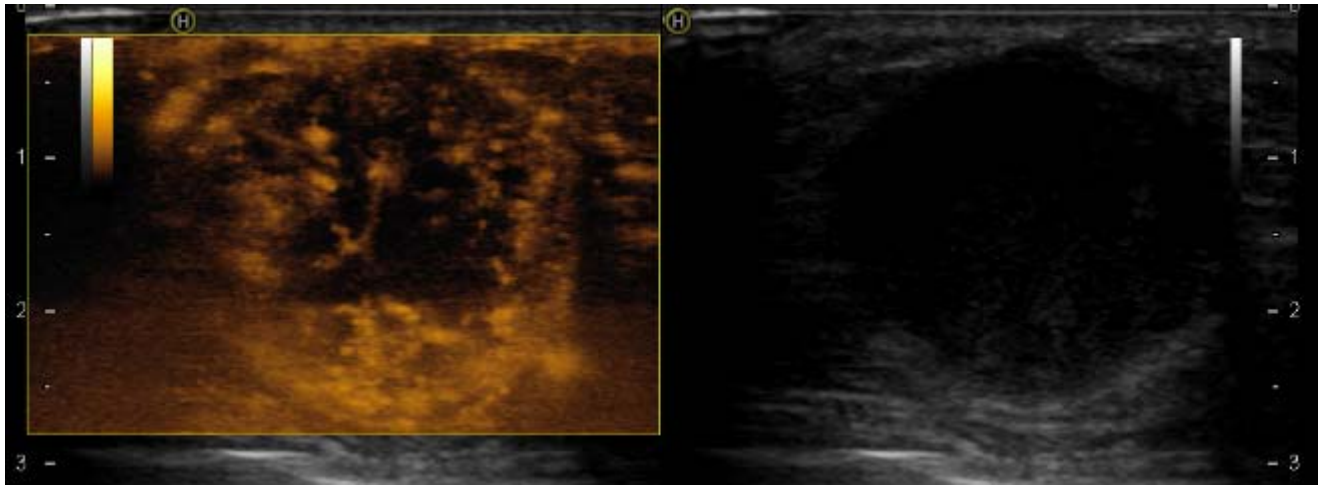


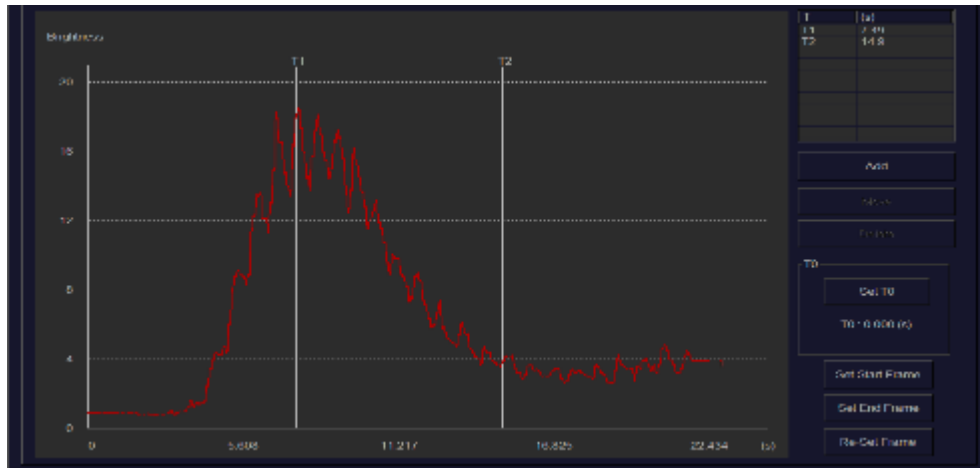
Рисунок 40 – Показатели жесткости образования в режиме соноэластографии. 4 эластотип по Ueno. Коэффициент жесткости StR = 3,56 (пороговое значение 4,0)

При контрастном усилении (2,5 мл соновью) отмечалось гиперконтрастное неравномерное усиление, характерное для спиралевидного паттерна. После 10-й

секунды отмечалось вымывание контрастного вещества – 3 тип кинетической кривой (Рисунок 41). Правые аксиллярные над- и подключичные ЛУ с сохранной кортико-медуллярной дифференцировкой, хилусным кровотоком.



а



б

Рисунок 41 – Показатели перфузии образования в режиме контрастного усиления

а – режим контрастного усиления, определяется спиралевидный паттерн контрастирования.

б – график зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени, определяется 3 тип кинетической кривой.

Заключение мультипараметрического УЗИ: Са правой молочной железы. Категория BI-RADS 5.

По материалам трепан-биопсии под УЗИ контролем был верифицирован нейроэндокринный РМЖ стадии cT₂N₀M₀. Выполнена радикальная мастэктомия справа с пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом.

Гистологическое исследование послеоперационного материала: Нейроэндокринная опухоль правой молочной железы pT₂N₀M₀ (мелкоклеточный нейроэндокринный рак, (Ki 67 – 95 %, ER – 0, PR – 0, HER2 – 0). Трижды негативный молекулярный подтип (Рисунок 42).

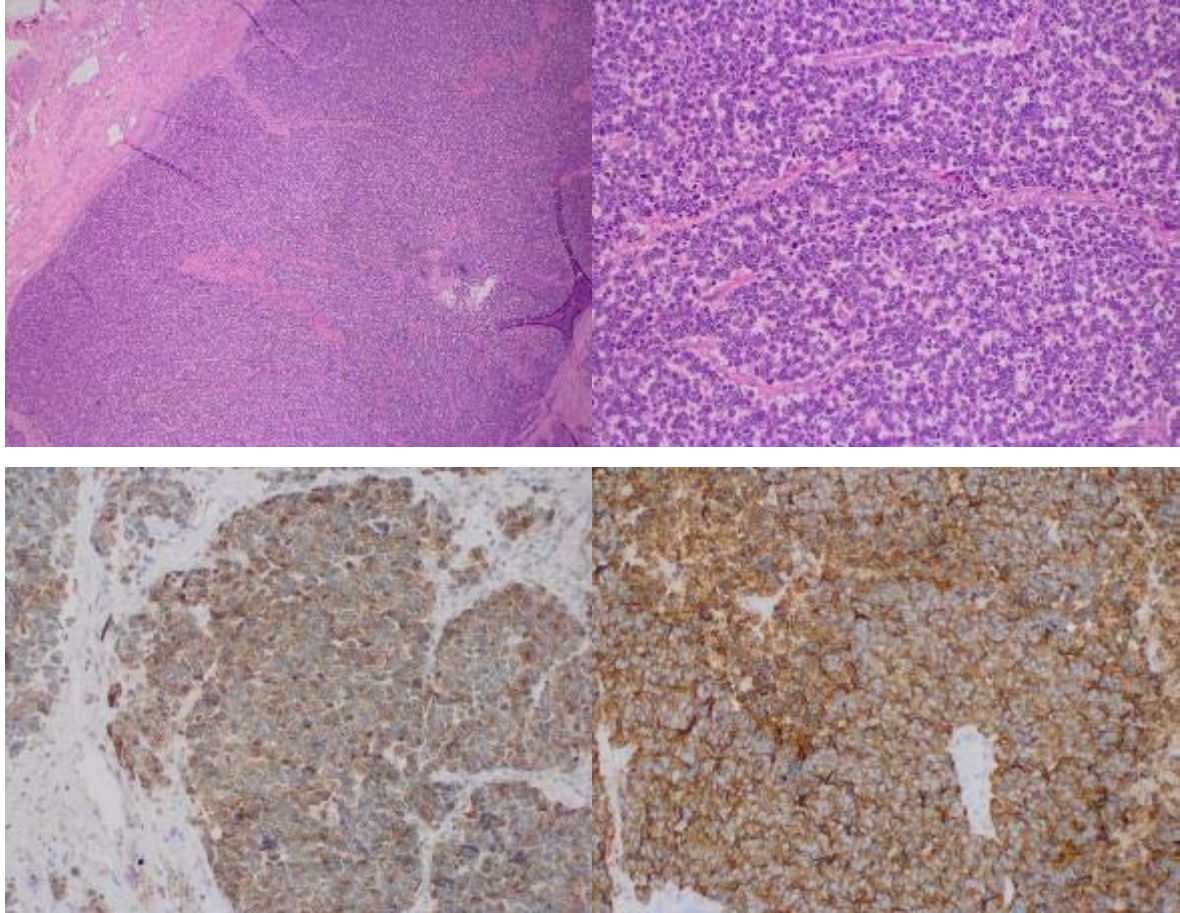


Рисунок 42 – Микропрепарат нейроэндокринного рака

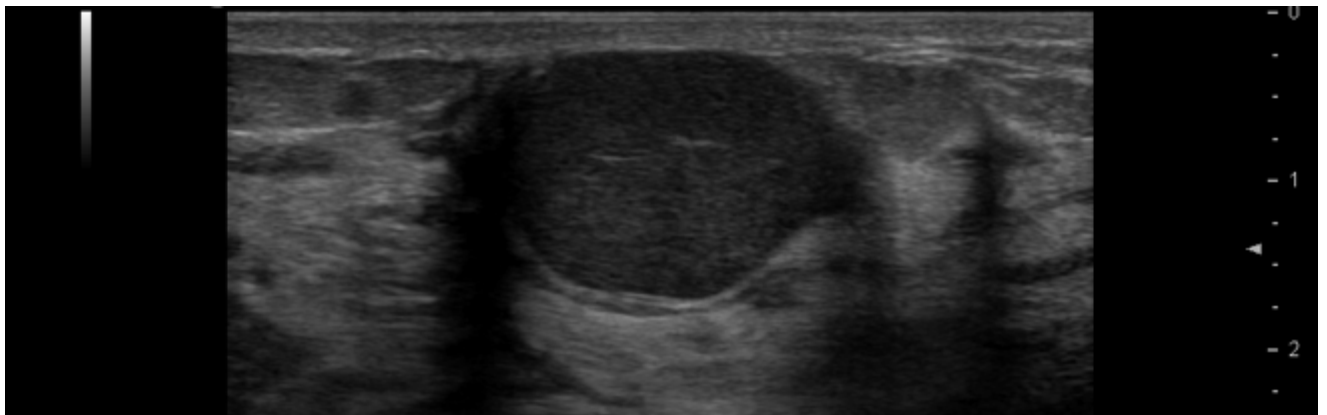
а – четко очерченный, плотно-эластичный однородный узел, без специфических черт;
 б – мелкоклеточный нейроэндокринный рак состоит из плотно упакованных, однородных, небольших клеток с гиперхромным ядром и незаметным ядрышком, плохо различимой цитоплазмой (высокое ядерно-цитоплазматическое отношение);
 в, г – позитивное окрашивание с антителами chromogranin и synaptophysin.

По результатам ЦМГ и УЗ В-режима характеристики образования были противоречивы и могли соответствовать как доброкачественному образованию (фиброаденоме, аденоме), так и злокачественному (ТН молекулярному подтипу РМЖ, медуллярному, муцинозному, нейроэндокринному РМЖ). Результаты СЭГ также были противоречивыми; 4 эластотип значимо чаще регистрируется при злокачественных образованиях, в то время как значения коэффициента жесткости находи-

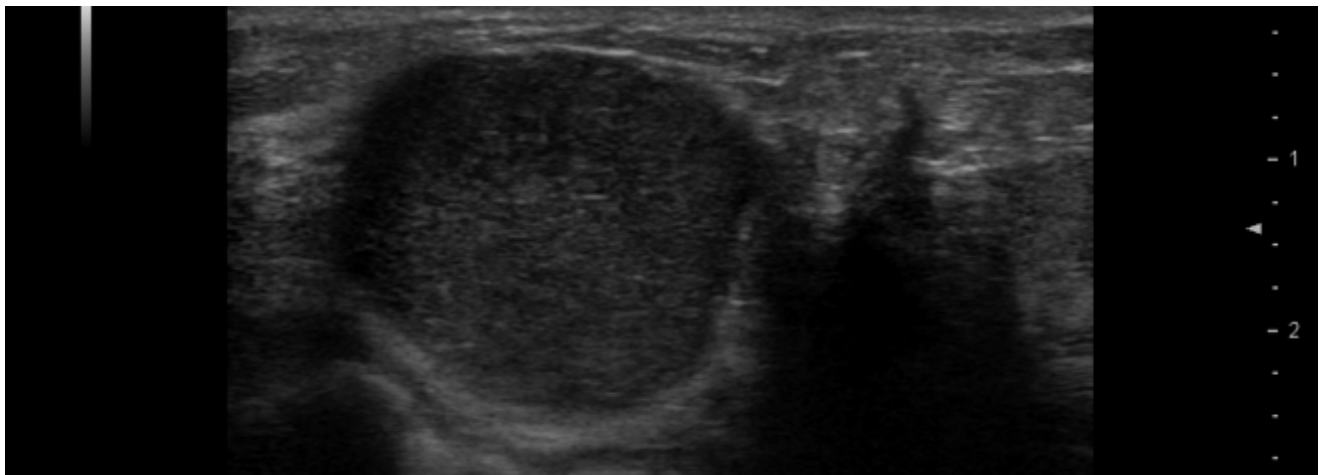
лись в доброкачественном диапазоне и не превышали пороговое значение 4,0. Данные КУЗИ имели решающее значение, позволив точно установить злокачественные признаки образования.

Настоящее наблюдение демонстрирует возможности КУЗИ, не позволяющие пропустить РМЖ.

Приведенные клинические примеры наглядно демонстрируют схожесть образований в В-режиме (Рисунок 43), в режимах ЦДК (Рисунок 44) и СЭГ (Рисунок 45), но принципиальное их различие – в режиме КУЗИ (Рисунок 46), что подтверждает высокую специфичность данного метода.



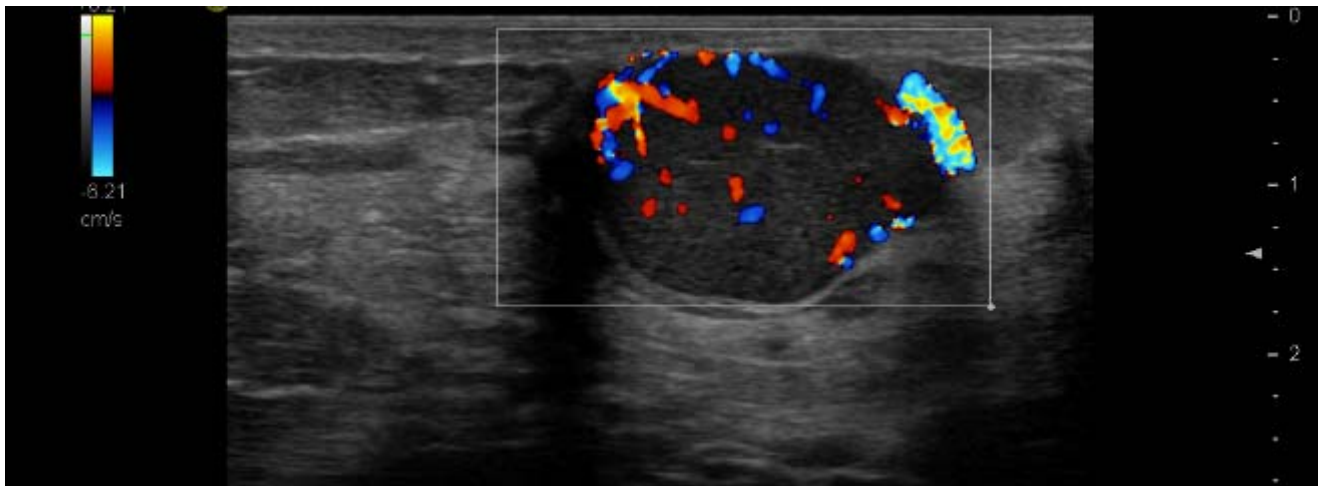
а



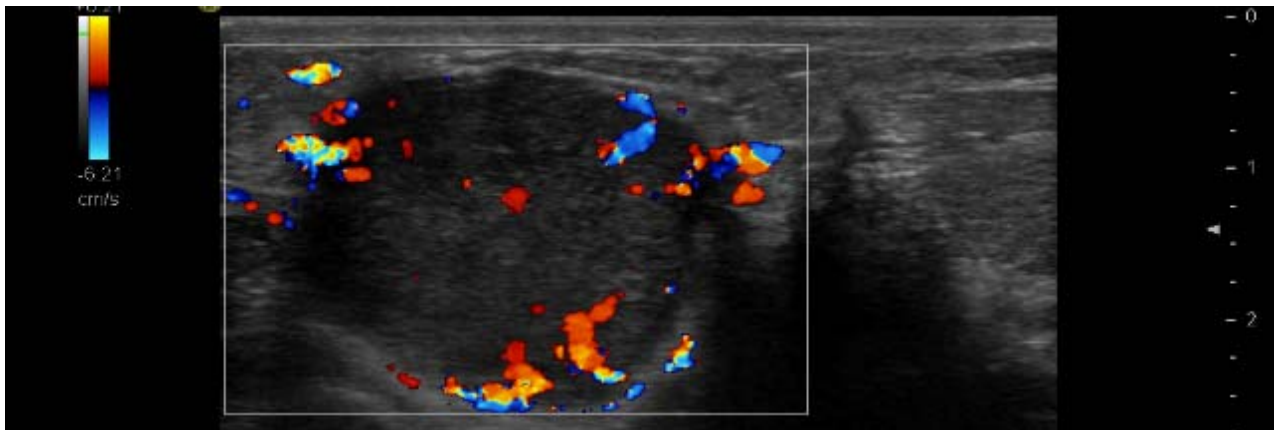
б

Рисунок 43 – Ультразвуковая картина образований молочной железы в В-режиме

а – гипоехогенное образование овальной формы с четкими контурами. ГЗ: тубулярная аденома;
б – гипоехогенное образование овальной формы с четкими контурами. ГЗ: нейроэндокринный РМЖ.



а



б

Рисунок 44 – Ультразвуковая картина образований молочной железы
в режиме ЦДК

- а – гиперваскулярный асимметричный кровоток, картируется преимущественно по периферии.
ГЗ: тубулярная аденома;
- б – гиперваскулярный асимметричный кровоток, картируется преимущественно по периферии.
ГЗ: нейроэндокринный РМЖ.

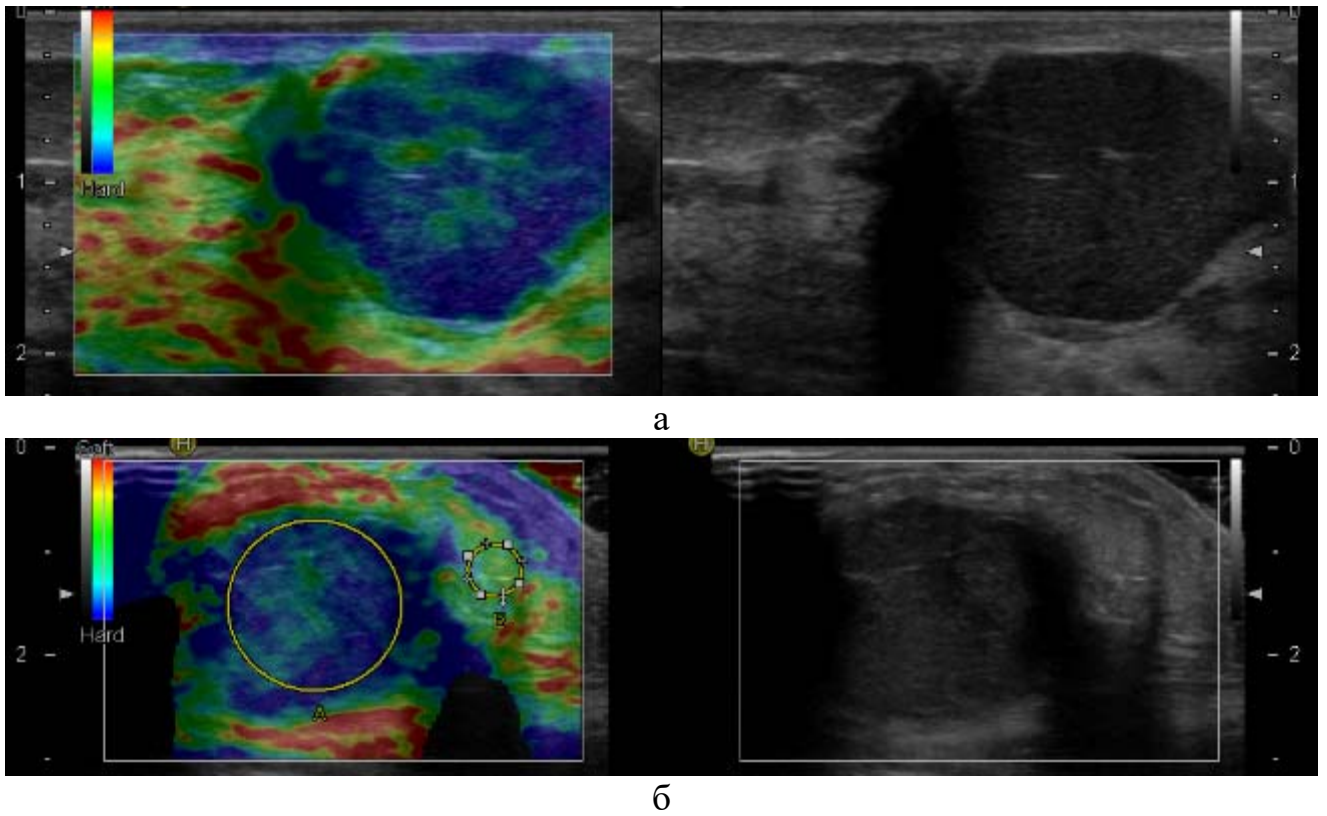


Рисунок 45 – Ультразвуковая картина образований молочной железы
в режиме СЭГ

- а – образование картируется преимущественно синим цветом, что соответствует 4 эластотипу.
ГЗ: тубулярная аденома;
- б – образование картируется преимущественно синим цветом, что соответствует 4 эластотипу.
ГЗ: нейроэндокринный РМЖ.

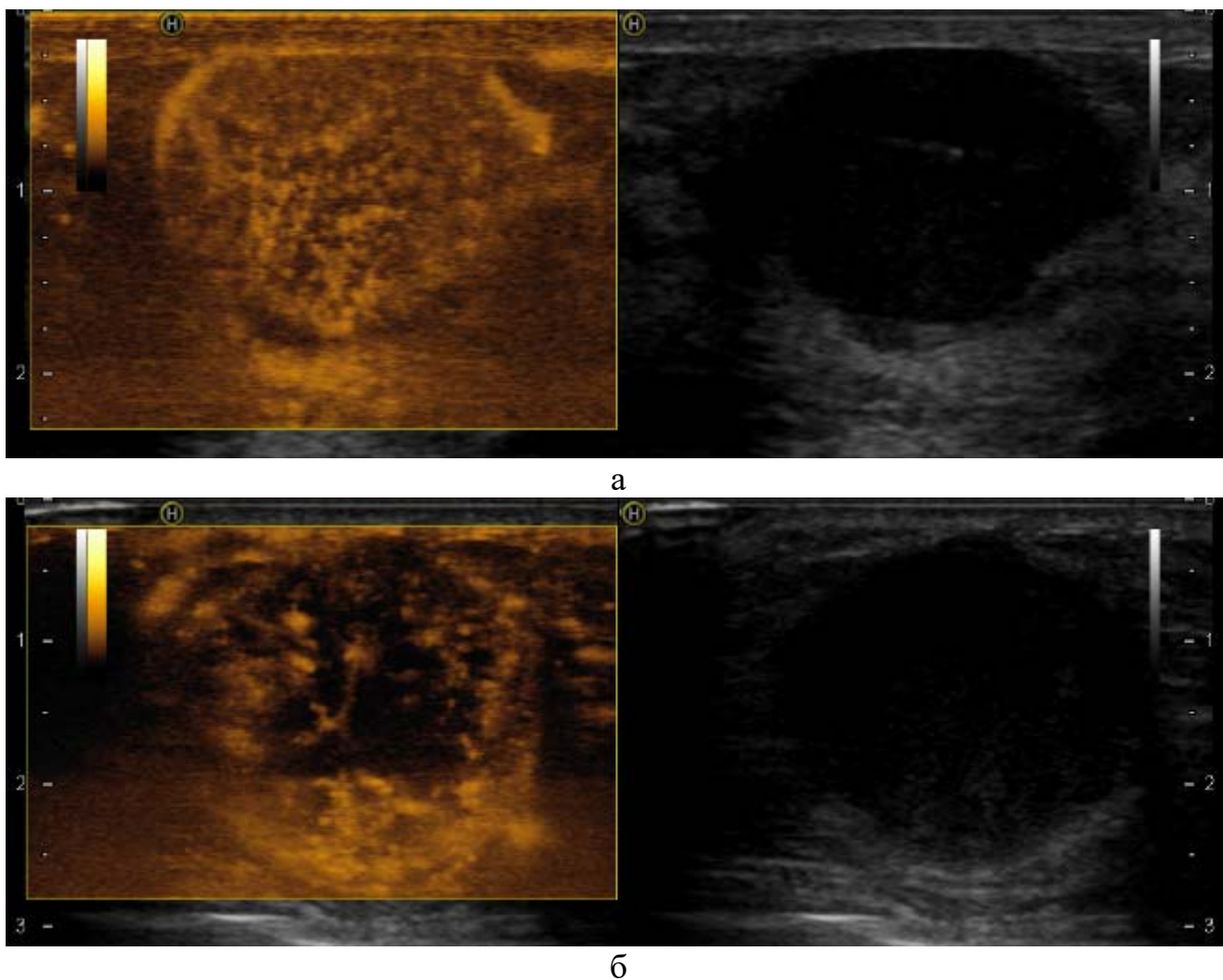


Рисунок 46 – Ультразвуковая картина образований молочной железы в режиме контрастного усиления (2,5 мл соновью)

а – древовидный паттерн. ГЗ: тубулярная аденома;
 б – спиралевидный паттерн. ГЗ: нейроэндокринный РМЖ.

В целом, проведенный анализ эффективности мультипараметрического УЗ обследования молочных желез определил показания к КУЗИ, как одного из наиболее информативных методов, при всех впервые выявленных образованиях молочной железы, особенно у больных с РПМЖ и высоким фактором риска РМЖ.

Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1 Результаты применения цифровой маммографии в диагностике рака молочной железы. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

С 2018 по 2019 года на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными заболеваниями молочных желез с помощью широкого спектра технологий УЗИ, включающих эластографию и контрастное усиление (2,5 мл Соновью), выполненных на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика в диапазоне частот 5–13 МГц. Протоколы оформлялись согласно лексикону BI-RADS.

Из 277 больных у 219 по данным мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы с применением СЭГ и КУ было совпадение диагноза с гистологическим и цитологическим заключением. Общая характеристика больных в таблице 32.

Таблица 32 – Общая характеристика пациенток

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (< 15 мм)		Пальпируемые образования (> 15 мм)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Число больных	148	67,6%	71	32,4%	219	100,0%
Средний возраст	44,4±11,0		41,5±11,7		43,6±12,1	
Репродуктивный период	105	70,9%	51	71,8%	156	71,2%
Менопауза	43	29,1%	20	28,2%	63	28,8%

Из 277 женщин 122 выполнялась ЦМГ. Выявленные изменения проанализированы в зависимости от размера образования и пальпаторных данных – пальпируемые (наибольший диаметр более 15 мм), непальпируемые или минимальные (наибольший диаметр менее или равен 15 мм).

Общая характеристика женщин, которым была выполнена ЦМГ, представлена в таблице 33.

Таблица 33 – Общая характеристика пациенток, которым была выполнена маммография

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (< 15 мм)		Пальпируемые образования (> 15 мм)		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Число больных	88	72,1%	34	27,8%	122	100,0%
Средний возраст	50,7±9,2		50,4±10,3		44,7±12,1	
Репродуктивный период	45	70,3%	19	29,6%	64	52,4%
Менопауза	43	74,1%	15	25,8%	58	47,5%

Характеристика заболеваний женщин, которым была выполнена ЦМГ, приведена в таблице 34.

Таблица 34 – Распределение больных по гистологической характеристике заболеваний молочной железы

Заболевания	Количество (n)	Количество (%)
1. Доброкачественные	79	64,7%
Аденоз	5	4,1%
Олеонекроз	0	0,0%
Сложная киста	21	17,2%
Цистаденопапиллома	5	4,1%
Воспалительные изменения	2	1,6%
Локализованный фиброаденоматоз	8	6,5%
Пролиферативные изменения протоков	5	4,1%
Склерозирующий аденоз	2	1,6%
Фиброз	1	0,8%
Гранулема	3	2,4%
Папиллома	1	0,8%
Фиброаденома	23	18,8%
Фибролипوما	1	0,8%
Филлоидная опухоль доброкачественный тип	2	1,6%
2. Злокачественные	43	35,2%
Лимфома	1	0,8%
метастаз меланомы	1	0,8%
Метапластический рак	1	0,8%
Муцинозный рак	1	0,8%
Нейроэндокринный рак	0	0,0%
Папиллярный рак	2	1,6%
Саркома	1	0,8%
Филлоидная опухоль злокачественный тип	1	0,8%
Неспецифицированный рак	31	25,4%
Протоковая <i>Cain situ</i>	3	2,4%
Тубулярный рак	1	0,8%
ИТОГО:	122	100,0%

Из 277 обследованных у 43 верифицированы злокачественные и у 79 – доброкачественные заболевания.

4.1.1 Оценка эффективности ЦМГ в диагностике рака молочной железы

Для оценки эффективности МГ в дифференциальной диагностике образований молочных желез был произведен расчет показателей чувствительности (Ч), специфичности (С), точности (Т). Вычислена вероятность наличия злокачественной опухоли при положительном результате теста – прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и вероятность отсутствия злокачественной опухоли при отрицательном результате теста – прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Результаты расчетов для общей группы пациенток, вне зависимости от размера выявленного образования, представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Эффективность маммографии вне зависимости от размера образований

МГ заключение	Заключение после операции		Всего
	Злокачественная опухоль	Доброкачественная опухоль	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	28 (истинноположительный результат)	23 (ложноположительный результат)	51
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	15 (ложноотрицательный результат)	56 (истинноотрицательный результат)	71
Итого	43	79	122

Проведенный анализ выявил 15 ложноотрицательных результатов, среди которых в 8 случаях определялся диффузный фиброаденоматоз, на плотном фоне которого очаговые образования плохо идентифицировались. В 7 случаях образования имели характеристики доброкачественного заболевания – овальную форму, ровный, отграниченный от окружающей ткани контур. Данную МГ картину имели следующие морфологические типы злокачественных образований: неспецифицированный инвазивный рак (трижды негативный и люминальный В молекулярные

подтипы), нейроэндокринный рак, саркома, лимфома, метастатический рак, муцинозный рак (Рисунок 47).

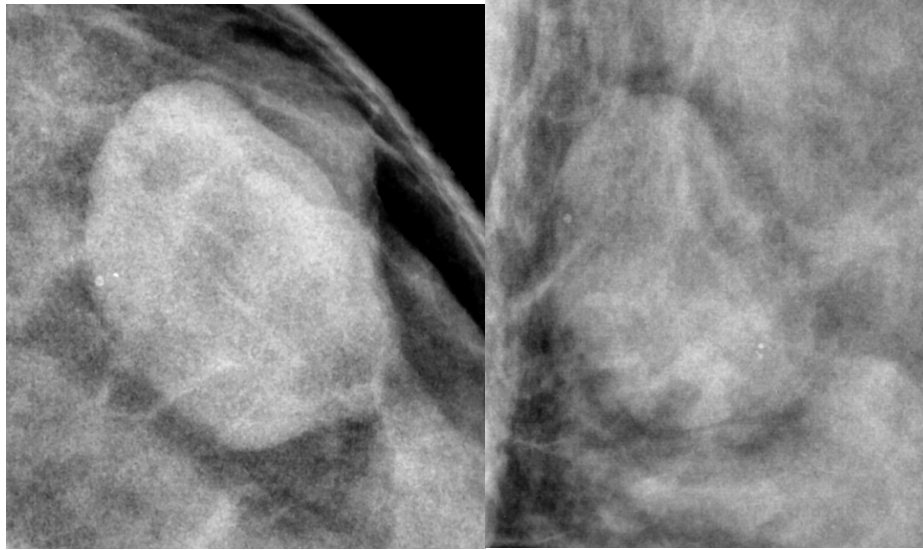


Рисунок 47 – Фрагмент маммограммы образования молочной железы овальной формы, с ровными, отграниченными от окружающей ткани контурами. ГЗ: Неспецифицированный инвазивный РМЖ, трижды негативный молекулярный подтип

В 23 случаях были ложноположительные результаты, среди которых в 13 случаях был локализованный фиброаденоматоз на фоне высокой плотности, неправильной формы, неоднородной структуры с нечеткими и неровными контурами. В 3 случаях верифицированы фиброаденомы, в одном – филоидная доброкачественная опухоль. В 2 случаях подозрение по данным ЦМГ вызвали воспалительные изменения, которые на маммограммах определялись как гиперденсное образование с нечеткими, неровными контурами и неоднородной структурой, над образованием определялась утолщенная кожа. Также, ложноположительный диагноз был установлен в 3 случаях склерозирующего аденоза, когда подозрения вызвали сгруппированные плеоморфные микрокальцинаты на фоне участка нарушения архитектоники ткани молочной железы (Рисунок 48).

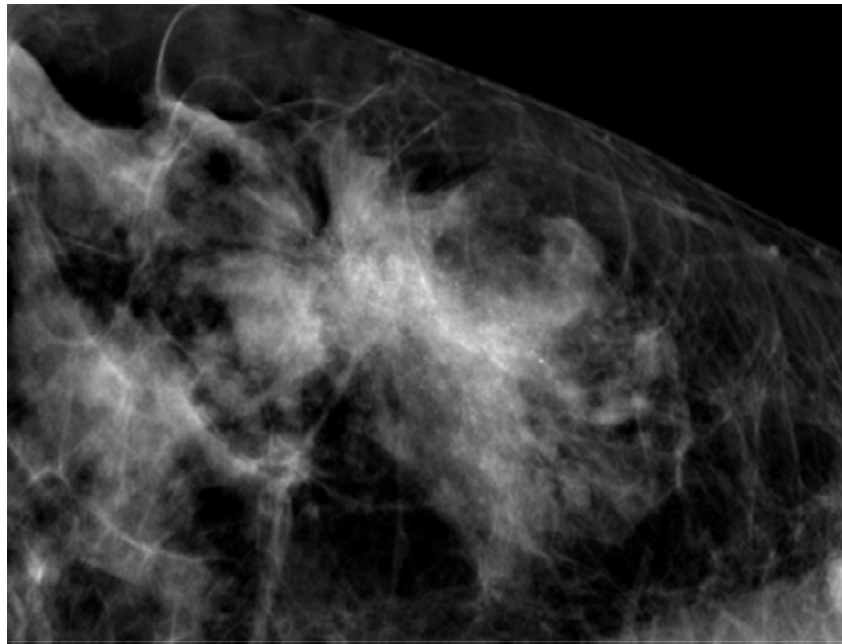


Рисунок 48 – Фрагмент маммограммы участка нарушения архитектоники ткани молочной железы с многочисленными микрокальцинатами. ГЗ: Склерозирующий аденоз

В результате, эффективность ЦМГ в диагностике РМЖ составила: чувствительность – 65,1%; специфичность – 70,9%; точность – 68,9%. ПЦПР – 54,9%; ПЦОР – 78,9%.

Эффективность МГ в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований молочной железы представлена в таблицах 36 и 37.

Таблица 36 – Эффективность маммографии в диагностике непальпируемых образований

Заключение МГ	Гистологическое заключение		Всего
	злокачественные образования (n=25)	доброкачественные образования (n=63)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	14 (истинноположительный результат)	19 (ложноположительный результат)	33
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	11 (ложноотрицательный результат)	44 (истинноотрицательный результат)	55
Всего	25	63	88

Анализ показал эффективность МГ в диагностике непальпируемых образований молочной железы с чувствительностью ЦМГ 56,0%; специфичностью – 69,8%; точностью – 65,9%; ПЦПР – 42,4%; ПЦОР – 80,0%.

Таблица 37 – Эффективность маммографии в диагностике пальпируемых образований

Заключение МГ	Гистологическое заключение		Всего
	злокачественные образования (n=18)	доброкачественные образования (n=16)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	14 (истинноположительный результат)	4 (ложноположительный результат)	18
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	4 (ложноотрицательный результат)	12 (истинноотрицательный результат)	16
Всего	18	16	34

Диагностическая эффективность маммографии в выявлении пальпируемых образований молочной железы показала чувствительность 77,8%; специфичность – 75,0%; точность – 76,5%; ПЦПР – 77,8%; ПЦОР – 75,0%.

Оценка достоверности различий между показателями эффективности ЦМГ в диагностике образований молочной железы в зависимости от их размера представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Показатели эффективности ЦМГ в диагностике пальпируемых и непальпируемых образований молочной железы

Непальпируемые образования (n=88)			Пальпируемые образования (n=34)		
Ч (%)	С (%)	Т (%)	Ч (%)	С (%)	Т (%)
56,0%	69,8%	65,9%	77,8%	75,0%	76,5%
[37,0; 73,3] (n = 88)	[57,6; 79,7] (n = 88)	[55,5; 74,9] (n = 88)	[54,7; 91,0] (n = 34)	[50,5; 89,8] (n = 34)	[60,0; 87,5] (n = 34)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при пальпируемых образованиях эффективность ЦМГ в диагностике образований имеет более высокие значения, чем для непальпируемых, однако данное различие можно считать статистически не значимым, поскольку доверительные интервалы пересекаются.

Далее была проанализирована возможность МГ определять наличие дополнительного фокуса РМЖ, при условии, что диагноз злокачественного образования по результатам МГ был установлен правильно.

Результаты расчета эффективности МГ в определении унифокальности и мультифокальности РМЖ представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Диагностическая эффективность МГ в определении унифокальности и мультифокальности рака молочной железы

МГ-заключение	Гистологическое заключение		Всего
	1 фокус РМЖ	2 и более фокусов РМЖ	
1 фокус РМЖ (положительный результат теста)	15 (истинноположительный результат)	3 (ложноположительный результат)	18
2 и более фокусов РМЖ (отрицательный результат теста)	0 (ложноотрицательный результат)	10 (истинноотрицательный результат)	10
Итого	15	13	28

Диагностическая эффективность МГ в выявлении дополнительных фокусов РМЖ составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 76,9%; точность – 89,3%; ПЦПР – 83,3%; ПЦОР – 100,0%.

Таким образом, полученные результаты анализа возможностей ЦМГ показали высокую диагностическую эффективность маммографии вне зависимости от размера опухолевого узла и в обнаружении дополнительных фокусов РМЖ. При этом МГ является безальтернативным методом выявления микрокальцинатов, что определяет ее ведущее место в диагностическом алгоритме.

Для расширения спектра возможностей лучевых методов диагностики и определения их места в комплексном обследовании необходимо изучение эффективности комбинации МГ с различными режимами мультипараметрического УЗИ.

4.1.2 Клиническое наблюдение

Пациентке 64 лет без отягощенного онкологического анамнеза при очередной профилактической МГ впервые выявлено образование в левой молочной железе (Рисунок 49).

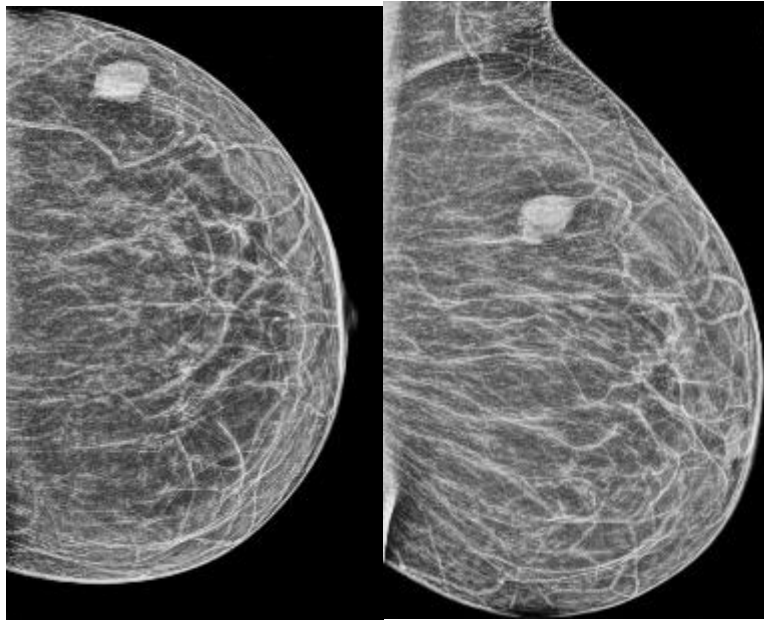


Рисунок 49 – Маммограмма левой молочной железы в двух стандартных проекциях. В верхне-наружном квадранте определяется образование овальной формы с ровными четко отграниченными от окружающих тканей контурами, однородной структуры

По данным ЦМГ образование имело «доброкачественные» характеристики: овальную форму, ровный, четко отграниченный от окружающих тканей контур, однородную структуру, что определило категорию BI-RADS, диагноз кисты левой молочной железы. При дообследовании с помощью мультипараметрического УЗИ в В-режиме данное образование имело овальную форму, отграниченный от окружающей тканей контур, неоднородную кисто-солидную структуру, горизонтальную ориентацию. В режиме ЦДК регистрировался гипervasкулярный, смешанный кровоток (Рисунок 50).

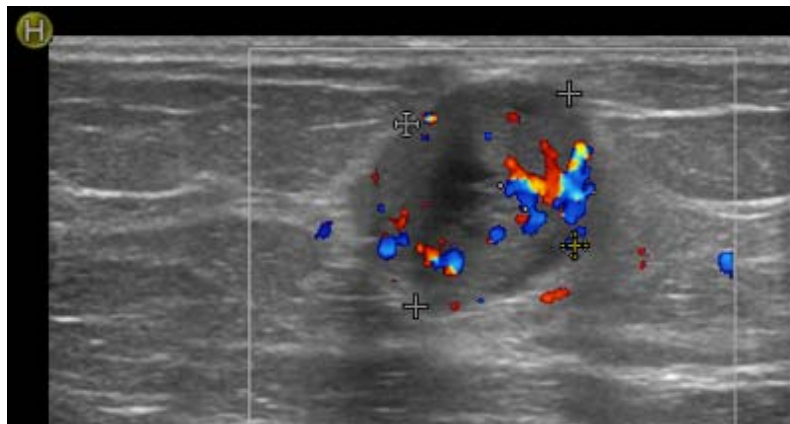


Рисунок 50 – Ультразвуковая картина гипозоногенного образования овальной формы с четкими контурами, неоднородной кистозно-солидной эхоструктуры. В режиме ЦДК регистрируется гипervasкулярный смешанный кровоток

В режиме СЭГ образование картировалось 4 эластотипом, $StR=12,86$ (пороговое значение 4,0) (Рисунок 51).

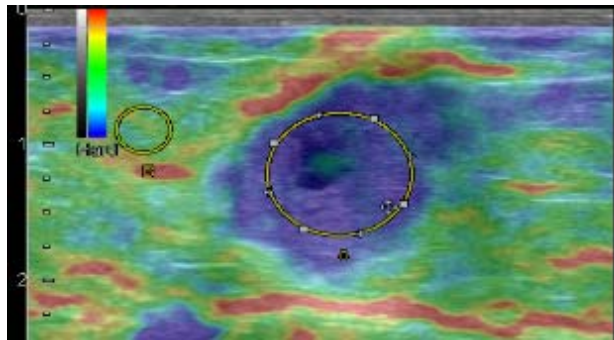
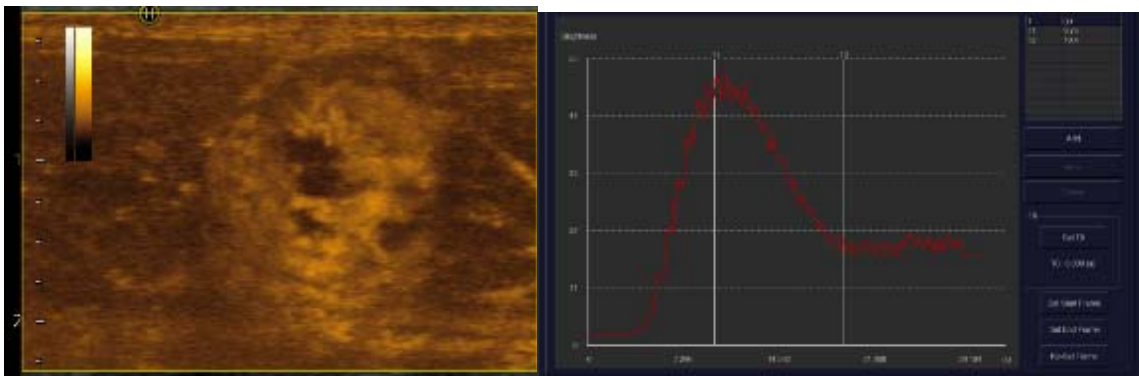


Рисунок 51 – Эластограмма образования левой молочной железы. Картируется 4 эластотип. $StR=12,86$

После введения эхоконтрастного вещества (Соновью 2,5 мл) в зоне интереса наблюдалось повышенное поступление контрастного вещества, сосудистый рисунок характеризовался хаотично распределенными спиралевидными сосудами, что соответствовало спиралевидному паттерну контрастирования. При построении графической зависимости усиления от времени определялся 3 тип кинетической кривой (Рисунок 52).



а

б

Рисунок 52 – Ультразвуковая картина образований молочной железы в режиме контрастного усиления (2,5 мл соновью)

а – спиралевидный паттерн контрастирования;
б – 3 тип кинетической кривой.

Полученные при мультипараметрическом УЗИ данные указывали на злокачественный процесс – категория BI-RADS 5.

По результатам трепан биопсия под УЗ наведением подтвержден диагноз микроинвазивной карциномы молочной железы на фоне папиллярной карциномы в кисте, G1, Ki 67 – 10%. Люминальный А молекулярный подтип.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует преимущество мультимодального подхода в диагностике образований молочной железы. Данные ЦМГ позволили выявить непальпируемое образование, однако было высказано ошибочное предположение о его доброкачественной природе. Использование в качестве уточняющего метода диагностики мультипараметрического УЗИ с применением СЭГ и КУ позволило не пропустить РМЖ, вследствие чего можно предположить, что данная комбинация методов ввиду их возможности широкого применения позволяет проводить высокоэффективную раннюю диагностику РМЖ.

4.2 Результаты применения магнитно-резонансного исследования динамическим контрастным усилением в диагностике рака молочной железы. Общая характеристика больных

Средний возраст пациенток ($n = 176$), которым выполнялось МРТ с ДКУ, составил $47,8 \pm 11,3$ лет, из них 57,9% относились к репродуктивному возрасту и 42,1% к менопаузальному с образованиями в молочных железах до 15 мм, среди которых РМЖ верифицирован у 49 больных и у 127 – заболевания доброкачественной природы. Гистологическая характеристика представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Гистологическая характеристика выявленных заболеваний

Гистологическая характеристика	n	%
1	2	3
Злокачественные образования		
Рак Педжета	1	2,0
Муцинозная карцинома	1	2,0
Инвазивный дольковый рак	2	4,0
Оккультная форма рака с мтс в аксиллярные лимфатические узлы	2	4,0
Неспецифицированный рак	36	73,6
Протоковая ca in situ	6	12,4
Тубулярный рак	1	2,0

Продолжение таблицы 40

1	2	3
Доброкачественные образования		
Аденоз	12	9,6
Внутрипротоковая папиллома	3	2,5
Лимфокиста	1	0,7
Гранулема	8	6,4
Локализованный фиброаденоматоз	23	18,2
Интрамаммарный лимфатический узел	1	0,7
Склерозирующий аденоз	1	0,7
Сложная киста	32	25,2
Фиброаденома	40	31,5
Пролиферативные изменения протоков	3	2,4
Ангиолипома	1	0,7
Гамартома	1	0,7
Эпидермальный невус соска	1	0,7
Итого	176	100,0

Суррогатные молекулярные подтипы определялись только у инвазивных карцином (n=40), при установлении гистологического диагноза DCIS, рака Педжета, оккультных формах РМЖ (n=9) молекулярный подтип не определялся.

Распределение злокачественных образований по суррогатному молекулярному подтипу представлено в таблице 41.

Таблица 41 – Распределение РМЖ по суррогатному молекулярному подтипу

Молекулярный подтип	n	%
Люминальный А	9	22,5
Люминальный В	21	52,5
Her2+	6	15,0
Трижды негативный	4	10,0
Всего	40	100,0

4.2.1 Оценка эффективности МРТ с ДКУ в диагностике РМЖ

Результаты расчета операционных показателей эффективности МРТ с ДКУ в диагностике заболеваний молочной железы представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Диагностическая эффективность МРТ с ДКУ в диагностике РМЖ

Клинический диагноз	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественная опухоль	Доброкачественная опухоль	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	45 (истинноположительный результат)	18 (ложноположительный результат)	63
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	4 (ложноотрицательный результат)	109 (истинноотрицательный результат)	113
Итого	49	127	176

Диагностическая эффективность МРТ с ДКУ в диагностике патологии молочных желез составила: чувствительность – 91,8%; специфичность – 85,8%; точность – 87,5%; ПЦПР – 71,4%; ПЦОР – 96,4%.

Из 4 ложноотрицательных диагнозов в 2 случаях был верифицированный инвазивный неспецифицированный рак, люминального В и трижды негативного молекулярного подтипов, по одному случаю рак *in situ* и оккультный рак.

При трижды негативном молекулярном подтипе при МРТ определялось образование с четким неровным контуром, неправильной формы с гетерогенным типом контрастирования, при динамическом контрастном усилении определялся 1 тип кинетической кривой. Данные изменения были ошибочно расценены как участок локализованного фиброаденоматоза (Рисунок 53).

При ошибочном диагнозе фиброаденома, вместо люминального В молекулярного подтипа РМЖ, при МРТ определялось образование с четким, ровным контуром, овальной формы, при динамическом контрастном усилении накопления контрастного вещества в образовании не наблюдалось.

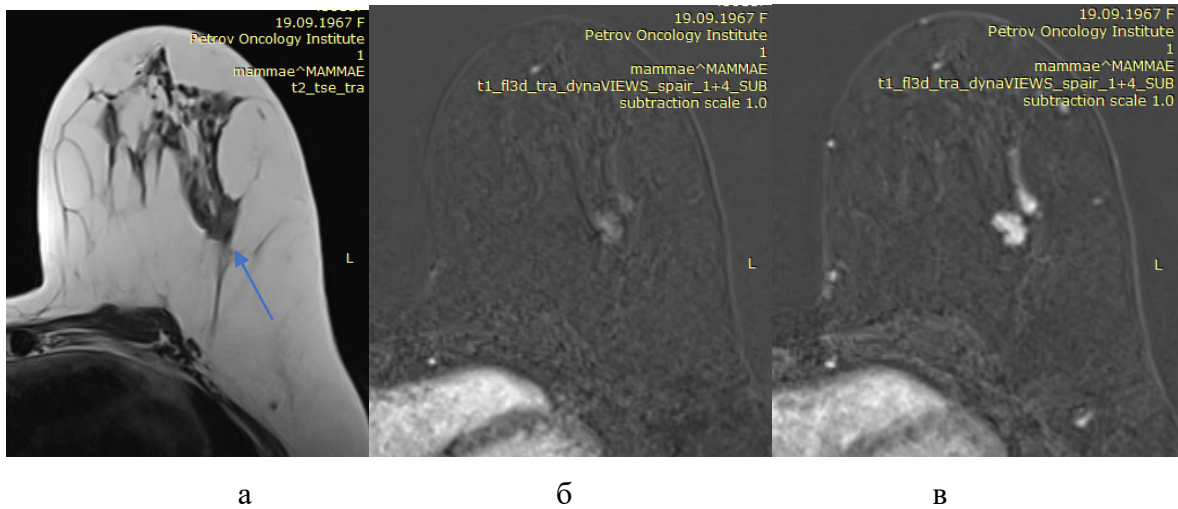


Рисунок 53 – МРТ картина инвазивного РМЖ молочной железы.
ТН молекулярный подтип

а – Т2 ВИ – опухолевый узел (указан стрелкой) отчетливо не визуализируется, так как имеет аналогичные сигнальные характеристики, как и паренхиматозная ткань молочной железы;
б – Т1 ВИ FatSat, постконтрастная первая серия – после ДКУ определяется узел неправильной формы, с четким неровным контуром, гетерогенным внутренним контрастированием;
в – Т1 ВИ FatSat, постконтрастная последняя серия – наблюдается повышение интенсивности контрастирования узла, что характеризуется 1 типом кинетической кривой.

Рак *in situ* ошибочно был расценен как участок аденоза, когда по данным МРТ определялся гомогенный участок контрастирования с очаговым распределением контрастного вещества, при динамическом контрастном усилении определялся 1 тип кинетической кривой.

При оккультном РМЖ по данным МРТ на фоне проявлений диффузного фиброаденоматоза очаговые образования не выявлялись, что было расценено как категория BI-RADS 2.

Ложноположительные результаты (n=18) чаще наблюдались при локализованном фиброаденоматозе (n=7), при фиброаденомах (n=4), при пролиферативных изменениях в протоках (n=3), при папилломе (n=1), при гранулемах (n=2).

В тех случаях, когда локализованный фиброаденоматоз, аденоз или пролиферативные изменения протоков ошибочно принимались за злокачественное образование, по данным МРТ визуализировался гетерогенный участок накопления с сегментарным или линейным распределением контрастного вещества, с 2 типом кинетической кривой (Рисунок 54).

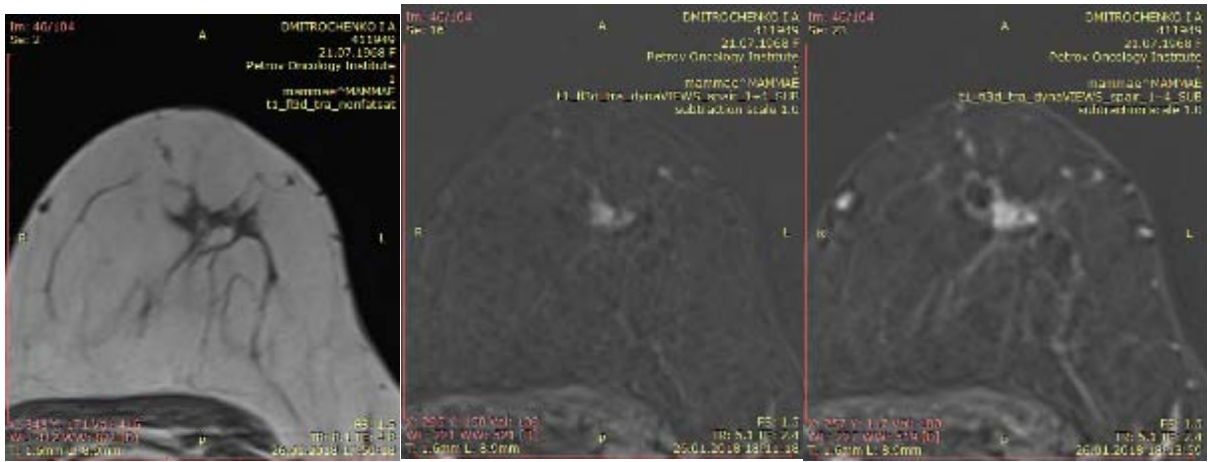


Рисунок 54 – МРТ картина участка локализованного фиброаденоматоза молочной железы. ГЗ: Фрагменты ткани молочной железы со слабой лимфоидной инфильтрацией и фиброзом стромы, эпителием представленных дуктально-лобулярных структур типового строения

- а – Т2 ВИ – на границе верхних квадрантов левой молочной железы визуализируется участок с нечеткими тяжистыми контурами, не имеющий вид узла, общими размерами $\sim 8 \times 11$ мм;
- б – Т1 ВИ FatSat, постконтрастная первая серия – после ДКУ характеризуется более интенсивным накоплением контрастного препарата по сравнению с окружающей тканью железы – на 2-3 минуте до 110%;
- в – Т1 ВИ FatSat, постконтрастная последняя серия – наблюдается повышение интенсивности контрастирования узла с последующим выходом кривой в фазу плато (II тип кривой «интенсивность сигнала – время»).

При ложноположительных диагнозах гистологически подтвержденные фиброаденомы, гранулемы и папилломы имели следующие МР-характеристики: четкий, ровный контур, овальную форму, гетерогенное накопление контрастного вещества с 2 и 3 типом кинетической кривой, соответствующие категории BI-RADS 4 (Рисунок 55).

Для объективной оценки эффективности МРТ в выявлении дополнительных опухолевых фокусов проведен анализ ошибок в определении фокальности РМЖ. Так, по данным МРТ было выявлено 2 фокуса РМЖ (у 7-ми пациенток), гистологически подтверждено в 100%. Однако, когда по результатам МРТ с ДКУ было выявлено три опухолевых фокуса (у 6 пациенток) гистологическое подтверждение было только у одной, у остальных 5-ти – гистологически обнаружены только 2 фокуса.

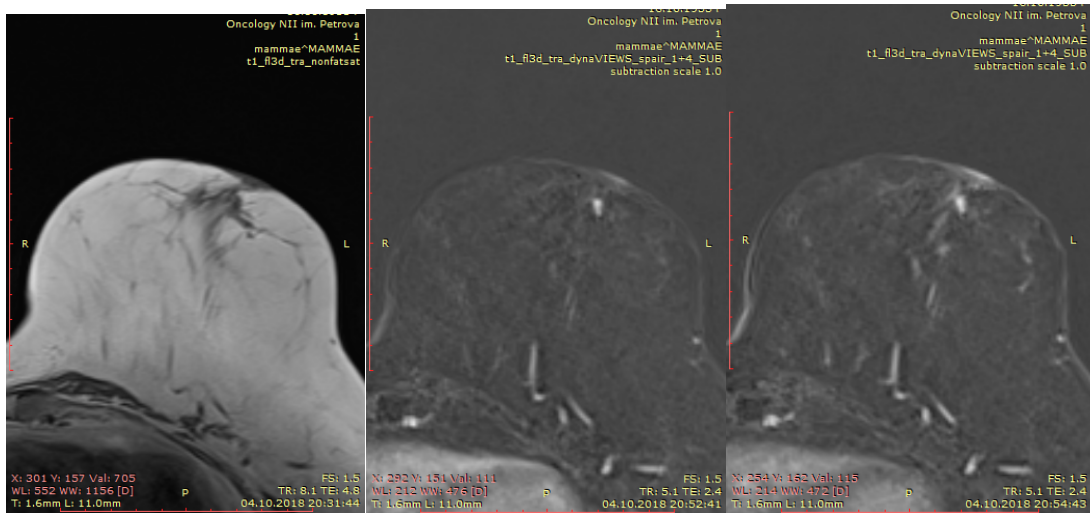


Рисунок 55 – МРТ картина пролиферативных изменений левой молочной железы.
ГЗ: Ткань молочной железы с эктазиями протоков, просвет которых заполнен обильным количеством секрета, перидуктальная лимфоидная инфильтрация

- а – Т2 ВИ – субареоларно в левой молочной железе по ходу протоков визуализируется образование однородной структуры овоидной формы, с четкими ровными контурами, размером 8×6 мм;
- б – Т1 ВИ FatSat, постконтрастная первая серия – после ДКУ отмечается более активный, ранний характер накопления контрастного препарата данным образованием, по сравнению с окружающими тканями железы;
- в – Т1 ВИ FatSat, постконтрастная последняя серия – наблюдается повышение интенсивности контрастирования узла с последующим выходом кривой в фазу плато (II тип кривой «интенсивность сигнала – время»).

Результаты расчета эффективности МРТ с ДКУ в определении унифокальности и мультифокальности РМЖ представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Диагностическая эффективность МРТ с ДКУ в определении уни- и мультифокальности рака молочной железы

МР- заключение	Гистологическое заключение		Всего
	1 фокус РМЖ	2 и более фокусов РМЖ	
1 фокус РМЖ (положительный результат теста)	34 (истинноположительный результат)	0 (ложноположительный результат)	34
2 и более фокусов РМЖ (отрицательный результат теста)	0 (ложноотрицательный результат)	15 (истинноотрицательный результат)	15
Итого	34	15	49

Диагностическая эффективность МРТ с ДКУ в выявлении дополнительных фокусов РМЖ составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 100,0%; точность – 100,0%; ПЦПР – 100,0%; ПЦОР – 100,0%.

Таким образом, настоящее исследование показало, что МРТ с ДКУ безошибочно определяло как единичные очаги РМЖ, так и множественные, однако ошибалась в количестве выявленных мультифокальных очагов в сторону увеличения.

4.2.2 Клиническое наблюдение

Пациентка 44 лет обратилась в НМИЦ онкологии в 2016 году в связи с отягощенным семейным анамнезом – у тети по материнской линии был выявлен РМЖ в возрасте 45 лет. В ходе обследования была выявлена мутация гена BRCA 1. При МГ в правой молочной железе на границе с аксиллярной областью был выявлен участок нарушения архитектоники ткани молочной железы с участком сгруппированных ветвящихся кальцинатов, соответствующих категории BI-RADS 4c (Рисунок 56).

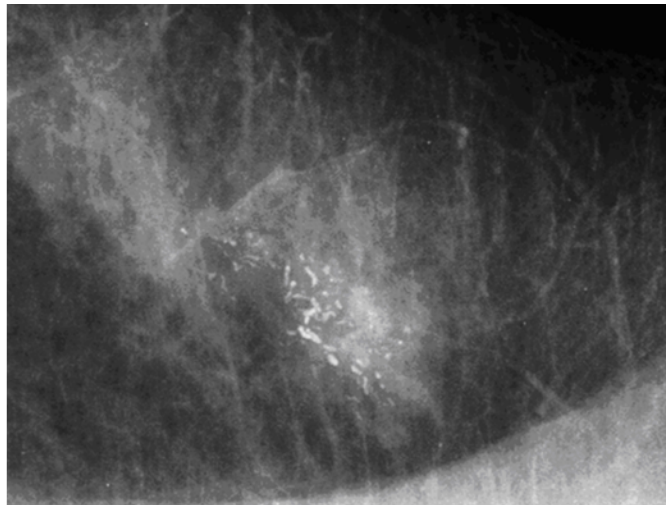


Рисунок 56 – Фрагмент маммограммы участка нарушения архитектоники ткани молочной железы, в структуре которого определяются ветвящиеся кальцинаты

После МРТ с ДКУ в проекции участка скопления микрокальцинатов отмечалась зона накопления контрастного вещества, имеющая сегментарное, гетерогенное распределение. Определялся 3 тип кинетической кривой, соответствующий категории BI-RADS 5 (Рисунок 57).

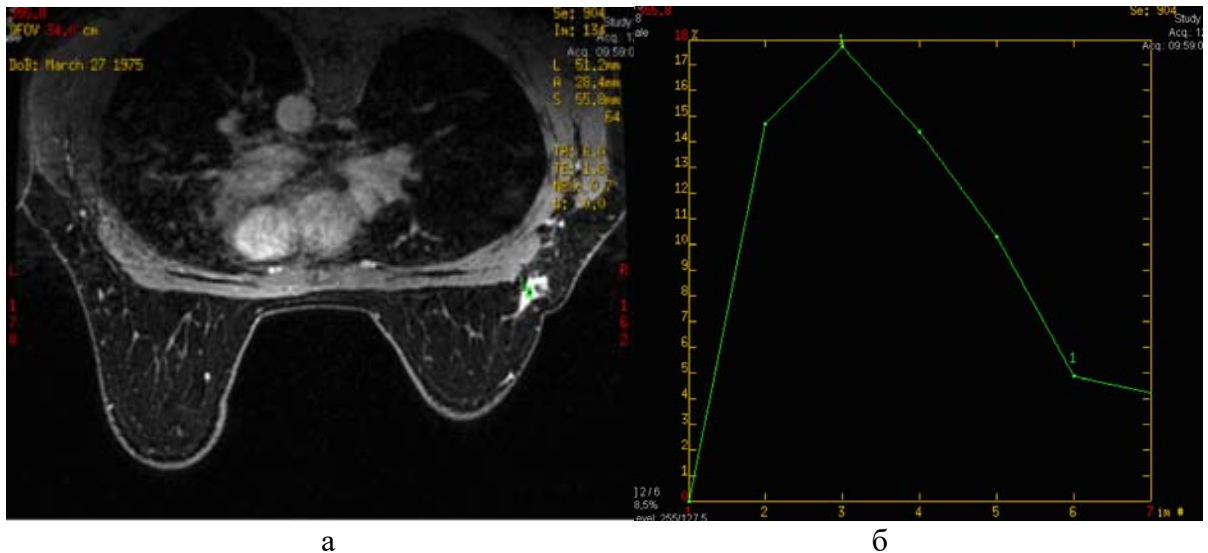


Рисунок 57 – MPT картина DCIS

а – T1 ВИ FatSat, постконтрастная серия – после ДКУ определяется зона контрастирования, имеющая сегментарное распределение и гетерогенный паттерн внутреннего усиления;
б – 3 тип кинетической кривой.

По данным мультипараметрического УЗИ с использованием ЦДК, СЭГ и КУ в соответствующих зонах визуализировался гипоэхогенный участок нарушения архитектоники ткани молочной железы. В режиме ЦДК регистрировался гиперваскулярный смешанный кровоток. По данным СЭГ картировался 4 эластотип. При контрастном усилении (2,5 мл соновью) в проекции участка регистрировался спиклообразный паттерн контрастирования. Определялся 3 тип кинетической кривой, соответствующий категории BI-RADS 5 (Рисунок 58).

Пациентке была выполнена трепан-биопсия под ультразвуковым наведением, материал направлен на гистологическое исследование. ГЗ: протоковый рак in situ комедо типа с фокусом, подозрительным на микроинвазию. Края резекции вне опухоли. ИГХ: инвазивный неспецифированный рак молочной железы G3, 1,1 мм (0,11 см) в наибольшем измерении с выраженным интрадуктальным компонентом, Ki67 – 50%.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что мультимодальный подход позволил выявить РМЖ на ранней стадии (pT1N0M0), когда пациентка не предъявляла жалоб и при клиническом осмотре данных за наличие пальпируемых образований в молочных железах не определялось. ЦМГ позволила выявить патологию – сгруппированные микрокальцинаты. Результаты контрастного

усиления, полученные с помощью КУЗИ и МРТ, демонстрировали сходные признаки, характерные для злокачественного процесса (повышенное, асимметричное контрастирование в зоне интереса, 3 тип кинетической кривой), что наглядно подтверждает их сопоставимую высокую эффективность в ранней диагностике РМЖ (Рисунок 59).

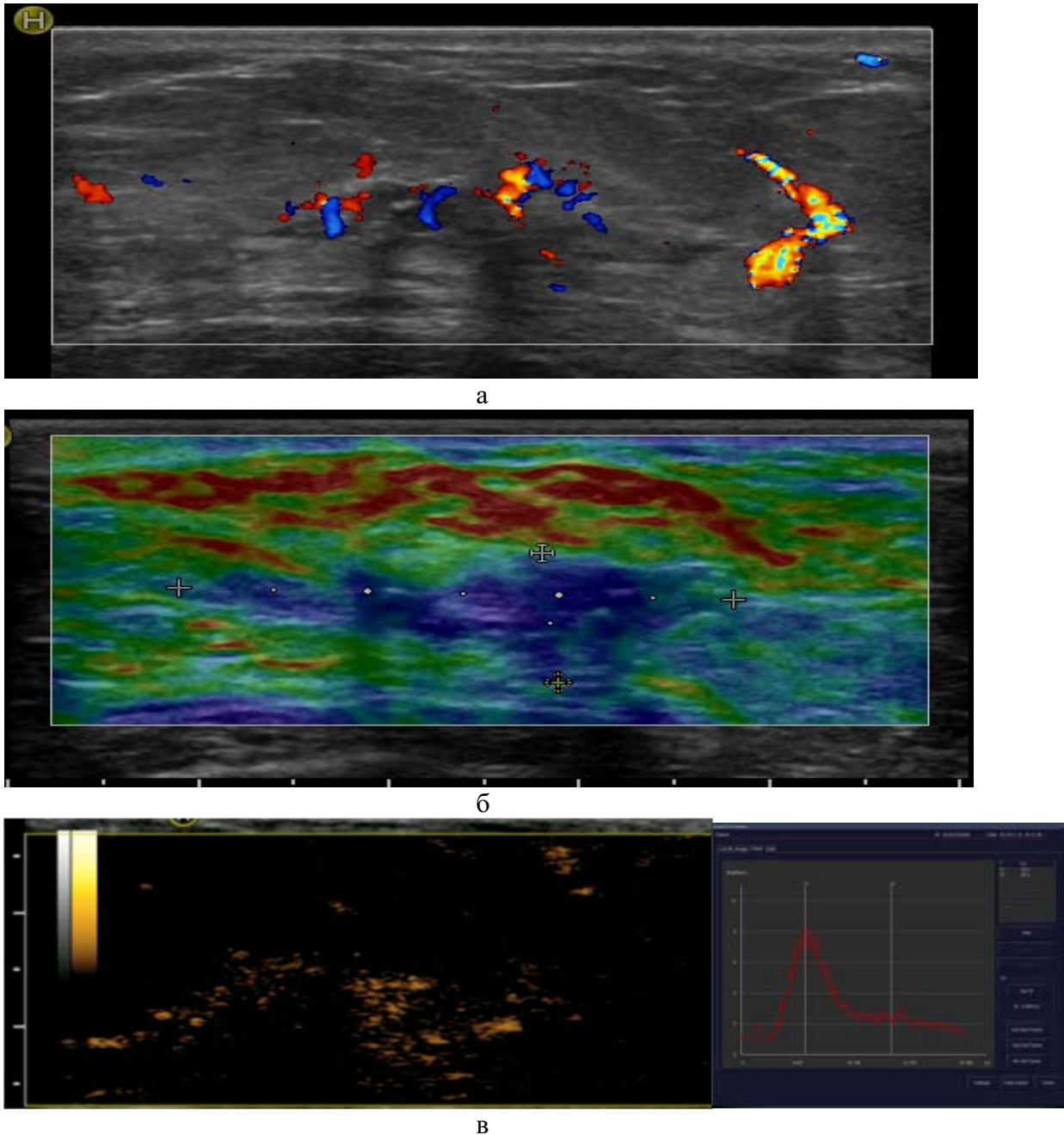


Рисунок 58 – Мультипараметрическая ультразвуковая картина DCIS

а – В-режим + ЦДК, участок нарушения архитектоники с гиперваскулярным смешанным кровотоком;
 б – СЭГ, зона интереса картируется синим цветом, что соответствует 4 эластотипу;
 в – КУЗИ – после КУ (2,5 мл соновью) определяется спиклообразный паттерн контрастирования, 3 тип кинетической кривой.

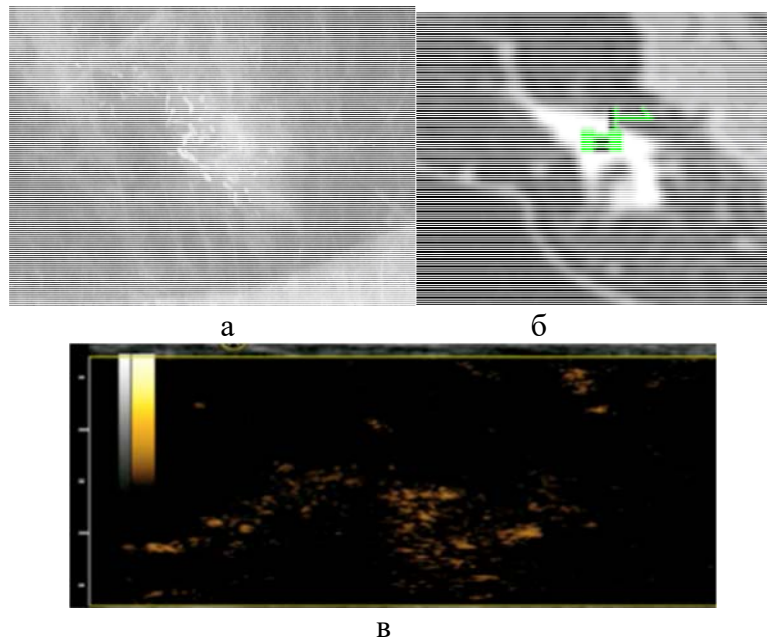


Рисунок 59 – Мультиmodalная картина DCIS

- а – ЦМГ – участок нарушения архитектоники ткани молочной железы, в структуре которого определяются ветвящиеся кальцинаты;
- б – T1 ВИ FatSat, постконтрастная серия – определяется зона контрастирования, имеющая сегментарное распределение и гетерогенный паттерн внутреннего усиления;
- в – КУЗИ – определяется спикULOобразный паттерн контрастирования.

Данный клинический пример также наглядно демонстрирует преимущество КУЗИ и СЭГ в практическом применении – наведении трепан иглы. Вследствие того, что выполнение стереотаксической биопсии и в особенности биопсии под контролем МРТ достаточно трудоемкие, дорогостоящие и более травматичные для пациенток процедуры, если зона интереса визуализируется при помощи УЗИ, то методом выбора в данном случае всегда является ультразвуковое наведение. Однако данное клиническое наблюдение демонстрирует сложный для УЗ визуализации случай DCIS, определяемый в виде участка нарушения архитектоники ткани молочной железы, который в обычном В-режиме без контрастного усиления и СЭГ бывает сложно визуализировать. Применение СЭГ и КУ позволило не только поставить диагноз, но и четко визуализировать цель для проведения трепан-биопсии.

4.3 Результаты применения автоматического ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы.

Общая характеристика больных

В данную группу включены 543 пациентки, которым выполнялось АУЗИ и мультипараметрическое УЗИ (В+ЦДК+СЭГ) в ручном стандартном режиме.

По возрасту пациентки распределялись от 19 до 86 лет с медианой – 49,0 лет ($Q_1 = 39,0$; $Q_3 = 58,0$).

Из 378 (69,6%) пациенток у 165 (30,4%) были выявлены очаговые образования, среди которых в 82 случаях выявлен РМЖ, в 296 – доброкачественные заболевания. На фоне диффузных изменений в молочных железах очаговые образования не определялись.

Характеристика больных с очаговыми изменениями в молочных железах (Таблица 44).

Таблица 44 – Характеристика пациентов в группе АУЗИ с очаговыми образованиями

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (≤ 15 мм)		Пальпируемые образования (> 15 мм)		Всего	
	N	%	n	%	n	%
Число больных	240		138		378	
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	50,8 \pm 12,6		47,6 \pm 12,9		49,1 \pm 12,7	
Репродуктивный период	85	35,4	64	46,4	149	39,4
Менопауза	155	64,6	74	53,6	229	60,6

Гистологическая характеристика представлена в таблице 45.

Таблица 45 – Гистологическая характеристика заболеваний молочной железы злокачественной и доброкачественной природы

Злокачественные заболевания	N=82	21,7%
Рак Педжета	1	1,2
Муцинозная карцинома	2	2,5
Инвазивный дольковый рак	4	4,8
Аденокистозная карцинома	2	2,5
Неспецифицированный рак	70	85,3
Протоковая са in situ	2	2,5
Онкоцитарная карцинома	1	1,2
Доброкачественные очаговые заболевания	N=296	78,3%
Кисты	121	40,9
Фиброаденомы	46	15,6
Локализованный фиброаденоматоз	67	22,6
Мелкокистозный аденоз	62	20,9
Итого	378	100,0

Суррогатные молекулярные подтипы определялись только у инвазивных карцином (n=79), при установлении гистологического диагноза DCIS, рака Педжета (n=3) молекулярный подтип не определялся.

Распределение злокачественных образований по суррогатному молекулярному подтипу представлено в таблице 46.

Таблица 46 – Распределение злокачественных образований по суррогатному молекулярному подтипу

Молекулярный подтип	n	%
Люминальный А	19	24,1
Люминальный В	39	49,3
Her2+	11	13,9
Трижды негативный	10	12,7
Всего	79	100,0

4.3.1 Оценка эффективности автоматического ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы

Сравнительный анализ эффективности дифференциальной диагностики заболеваний различной природы по данным АУЗИ и по данным АУЗИ в комбинации с мультипараметрическим УЗИ с использованием В-режима, ЦДК и СЭГ с результатами гистологической оценки опухоли представлен в таблице 47.

Таблица 47 – Результаты сравнительного анализа эффективности диагностики различных заболеваний молочной железы по данным АУЗИ и АУЗИ+УЗИ с гистологическим заключением

Метод диагностики	Результаты диагностики	Гистологическое заключение	
		Злокачественная опухоль	Доброкачественная опухоль
АУЗИ	Опухоль классифицирована как злокачественная	71	11
	Опухоль классифицирована как доброкачественная	11	450
АУЗИ+УЗИ	Опухоль классифицирована как злокачественная	80	12
	Опухоль классифицирована как доброкачественная	2	449

Ошибочные заключения по данным АУЗИ были в 22 случаях, из них поровну были ложноотрицательными и ложноположительными. При дообследовании с использованием мультипараметрического протокола (В-режим, ЦДК, СЭГ) была уточнена природа изменений благодаря использованию ЦДК и СЭГ, где был выявлен гиперваскулярный кровоток и повышенная жесткость, что позволило перевести данные заболевания в категорию BI-RADS 4-5и подтвердить гистологически злокачественную природу (Рисунок 60).

Так как степень неопределенности точечной оценки обратно-пропорциональна размеру выборки, при расчете показателей диагностической эффективности методов рассчитывались 95% ДИ для полученных значений Ч, С, Т, ПЦПР, ПЦОР. Расчет 95% ДИ проводился по методу Уилсона [301].

В таблице 48 представлены результаты оценки показателей диагностической эффективности методов АУЗИ и АУЗИ+УЗИ.

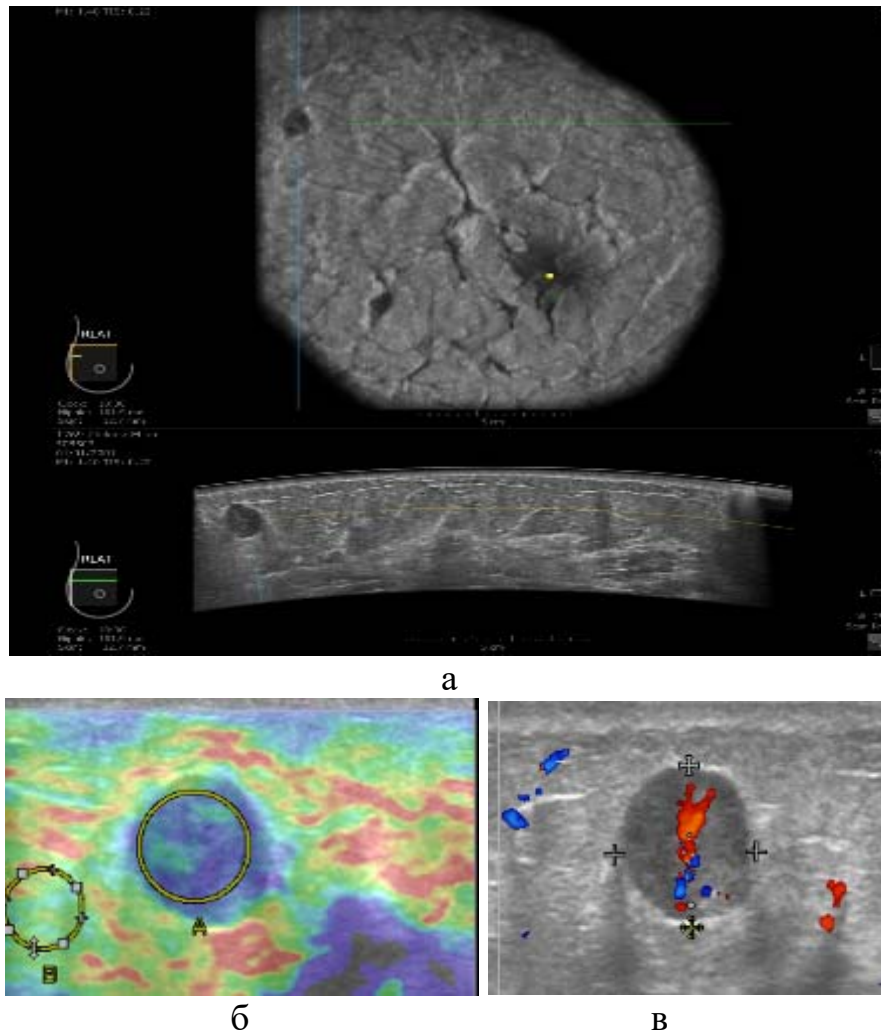


Рисунок 60 – Комбинированная УЗ картина (АУЗИ+В-режим и СЭГ) образования правой молочной железы

ГЗ: неспецифицированный рак молочной железы. Трижды негативный молекулярный подтип
 а – АУЗИ правой молочной железы, коронарная проекция – определяется гипоэхогенный узел, овальной формы, с ровными контурами, BI-RADS 3;
 б – СЭГ – узел картируется 4 эластотипом, StR=4,12, BI-RADS 5;
 в – ЦДК – картируется гиперваскулярный, интранодулярный кровоток, BI-RADS 5.

Таблица 48 – Оценка показателей диагностической эффективности методов АУЗИ и АУЗИ+УЗИ в ручном режиме сканирования

Характеристика	АУЗИ		АУЗИ+УЗИ	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
Чувствительность	86,6%	77,6–92,3%	97,6%	91,5–99,3%
Специфичность	97,6%	95,8–98,7%	97,4%	95,5–98,5%
Точность	95,9%	93,9–97,3%	97,4%	95,7–98,5%
ПЦПР	86,6%	77,6–92,3%	87,0%	78,6–92,4%
ПЦОР	97,6%	95,8–98,7%	99,6%	98,4–99,9%

Как видно из таблицы 45, согласно результатам точечной оценки, оба метода имели высокую чувствительность и специфичность, при этом АУЗИ в сочетании с мультипараметрическим УЗИ превосходила чувствительность АУЗИ. Тем не менее, по результатам интервальной оценки, 95% ДИ в отношении всех показателей эффективности данных двух методов перекрывали друг друга, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между диагностической эффективностью АУЗИ и АУЗИ в комбинации с мультипараметрическим.

Как правило, с уменьшением размеров образований точность диагностики падает, в этой связи нами проведен сравнительный анализ результатов обследования 379 пациентов, у которых визуализировался изолированный узел или узлы в ткани молочной железы размерами менее или равными 15 мм (n=240), более 15 мм – (n=139) пациенток. Оценка эффективности сравниваемых диагностических методов в зависимости от размера образования представлена в таблицах 49 и 50.

Таблица 49 – Сравнительная эффективность распознавания природы опухолей разного размера по данным АУЗИ и по данным АУЗИ+УЗИ

Метод диагностики	Результаты диагностики	Гистологическое заключение	
		Злокачественная опухоль	Доброкачественная опухоль
1	2	3	4
Размер образования ≤ 15 мм			
АУЗИ	Опухоль классифицирована как злокачественная	19	5
	Опухоль классифицирована как доброкачественная	7	209
АУЗИ+УЗИ	Опухоль классифицирована как злокачественная	24	6
	Опухоль классифицирована как доброкачественная	2	208
Размер образования > 15 мм			
АУЗИ	Опухоль классифицирована как злокачественная	50	5
	Опухоль классифицирована как доброкачественная	4	79
АУЗИ+УЗИ	Опухоль классифицирована как злокачественная	54	5
	Опухоль классифицирована как доброкачественная	0	79

Таблица 50 – Сравнительная оценка показателей диагностической эффективности методов АУЗИ и АУЗИ+УЗИ в ручном режиме при разных размерах образований

Размер образования	Характеристика	АУЗИ		АУЗИ+УЗИ	
		Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
≤ 15 мм	Чувствительность	73,1%	53,9–86,3%	92,3%	75,9–97,9%
	Специфичность	97,7%	94,6–99,0%	97,2%	94,0–98,7%
	ПЦПР	79,2%	59,5–90,8%	80,0%	62,7–90,5%
	ПЦОР	96,8%	93,5–98,4%	99,0%	96,6–99,7%
	Точность	95,0%	91,5–97,1%	96,7%	93,6–98,3%
> 15 мм	Чувствительность	92,6%	82,4–97,1%	100,0%	93,4–100,0%
	Специфичность	94,0%	86,8–97,4%	94,0%	86,8–97,4%
	ПЦПР	90,9%	80,4–96,1%	91,5%	81,7–96,3%
	ПЦОР	95,2%	88,3–98,1%	100,0%	95,4–100,0%
	Точность	93,5%	88,1–96,5%	96,4%	91,8–98,4%

Как видно из таблицы 50, ДИ 95% для всех показателей при различных размерах выявленного образования перекрывали друг друга, что свидетельствует об отсутствии влияния размера образования на различия в эффективности использования методов АУЗИ и АУЗИ+УЗИ.

Для уточнения характеристик кластера пациентов, у которых метод АУЗИ мог бы оказаться наиболее точным, проведена оценка связи возраста, плотности молочной железы и размера узла с фактом постановки верного/неверного диагноза. Неверный диагноз был выбран в качестве изучаемой категории по причине меньшего числа наблюдений данной категории по сравнению с группой пациентов с верно установленным диагнозом. Анализ показал отсутствие статистически значимых связей между фактом установки верного/неверного диагноза и возрастом пациентов ($\chi^2 = 3,41$; $p = 0,358$), плотностью молочной железы ($\chi^2 = 2,76$; $p = 0,45$) и размером узла ($\chi^2 = 0,37$; $p = 0,54$).

Таким образом, рассчитанные выше показатели диагностической эффективности АУЗИ не зависели от возраста пациентов, типа плотности молочной железы и размера образования.

Основным преимуществом АУЗИ перед УЗИ в ручном режиме сканирования является возможность лучше визуализировать множественные образования молочной железы. В случае доброкачественных образований автоматический режим сканирования позволяет ориентироваться в их пространственном расположении и четко определять и сравнивать локализацию и размеры при динамическом наблюдении (Рисунок 61).

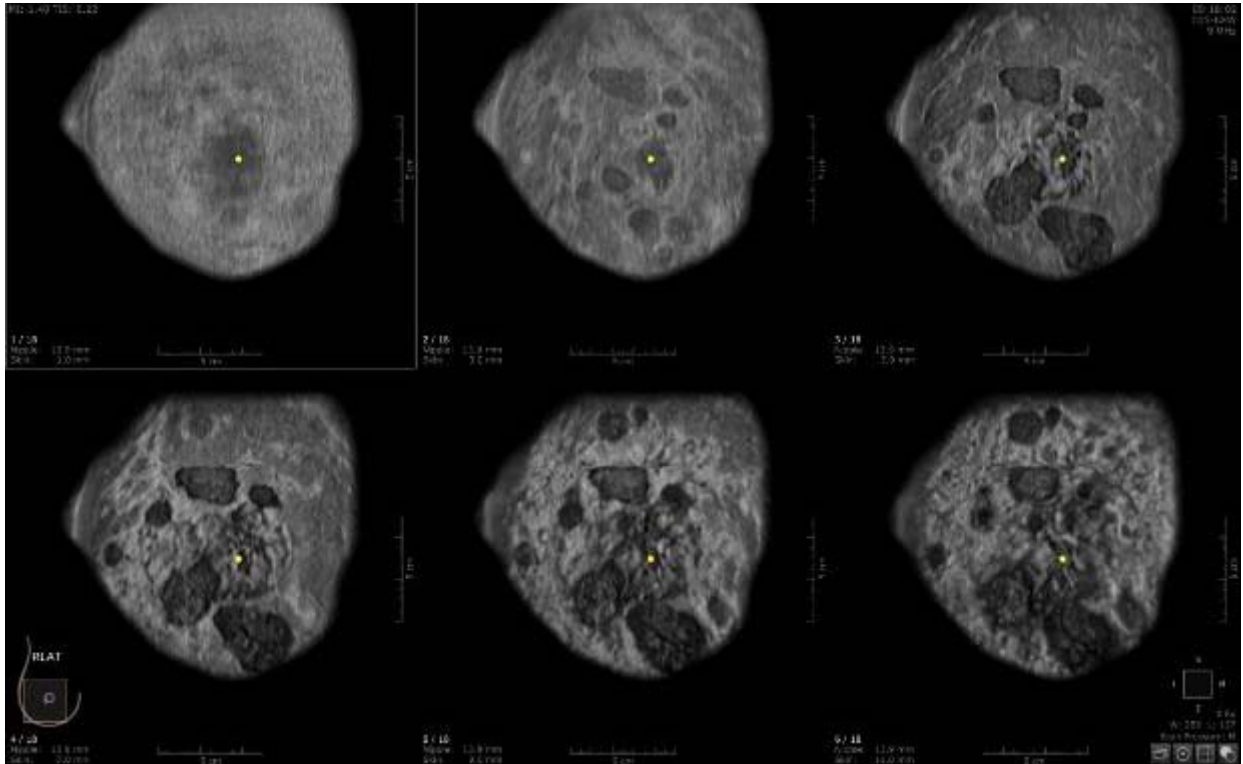


Рисунок 61 – АУЗИ, УЗ сканы в коронарной проекции правой молочной железы
ГЗ: множественные фиброаденомы

При РМЖ ручное УЗИ показывает невысокую информативность в выявлении дополнительных опухолевых фокусов в сравнении с МРТ. В данном исследовании при АУЗИ было выявлено 58 унифокальных случаев РМЖ, 8 мультифокальных, 4 мультицентричных и 1 билатеральный РМЖ. При сопоставлении с данными гистологического исследования послеоперационного материала ошибка была в 1 случае мультифокального РМЖ: при помощи АУЗИ было выявлено 2 фокуса, а при гистологическом исследовании 4. В случае билатерального РМЖ, по данным МГ определялся 1 опухолевый узел в правой молочной железе, при выполнении АУЗИ был визуализирован, а в дальнейшем и гистологически верифицирован РМЖ в левой молочной железе.

Результаты расчета эффективности АУЗИ в определении дополнительных фокусов рака молочной железы представлены в таблице 51.

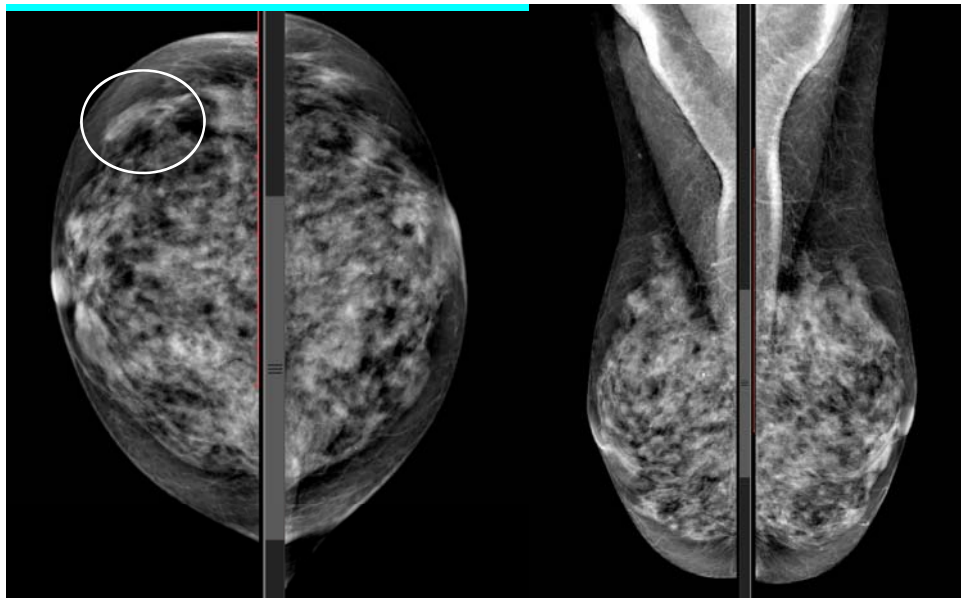
Таблица 51 – Диагностическая эффективность АУЗИ в определении дополнительных фокусов рака молочной железы

АУЗИ- заключение	Гистологическое заключение		Всего
	1 фокус РМЖ	2 и более фокусов РМЖ	
1 фокус РМЖ (положительный результат теста)	64 (истинноположительный результат)	0 (ложноположительный результат)	64
2 и более фокусов РМЖ (отрицательный результат теста)	2 (ложноотрицательный результат)	16 (истинноотрицательный результат)	18
Итого	66	16	82

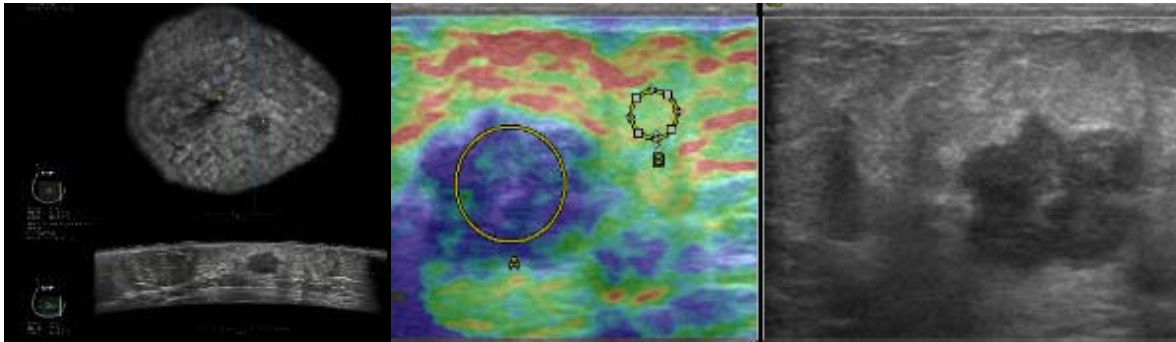
Диагностическая эффективность АУЗИ в выявлении дополнительных фокусов РМЖ составила: чувствительность – 97,0%; специфичность – 100,0%; точность – 88,9%; ПЦПР – 100,0%; ПЦОР – 88,9%.

4.3.2 Клиническое наблюдение

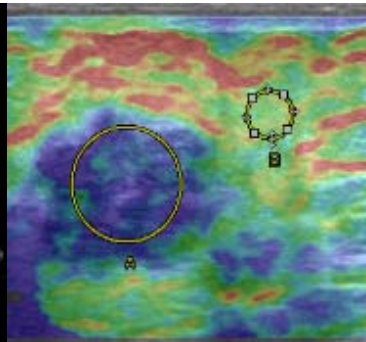
Пациентка 54 лет без отягощенного онкологического анамнеза обратилась с жалобами на пальпируемое образование в правой молочной железе. После МГ в двух проекциях на фоне МП (ACR_c) в СС проекции выявлено гиперденсное образование с четкими, неровными контурами, соответствующее категории BI-RADS 4а, в левой молочной железе узловые образования не визуализировались – BI-RADS 2 (Рисунок 68а). С учетом высокой МП пациентке выполнено АУЗИ, где в левой молочной железе было визуализировано второе образование: гипоэхогенной эхоструктуры с лучистыми контурами – BI-RADS 5 (Рисунок 68г). Исследование было дополнено ручным УЗИ с СЭГ, где оба образования картировались 5 эласто-типом StR=7,31 – BI-RADS 5. На основании комплексного лучевого исследования был поставлен диагноз: синхронный билатеральный рак молочных желез. После трепан-биопсии под ультразвуковым наведением гистологически подтвержден диагноз: неспецифицированный РМЖ, люминальный В молекулярный подтип (Рисунок 62).



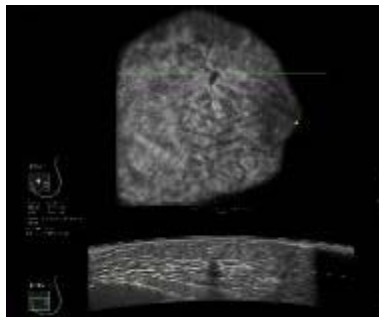
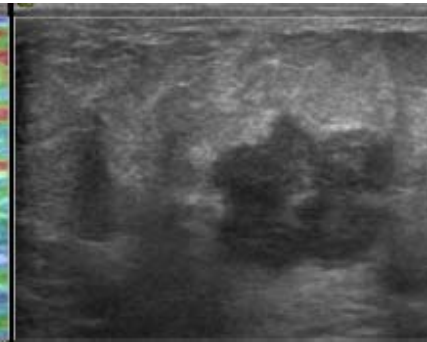
а



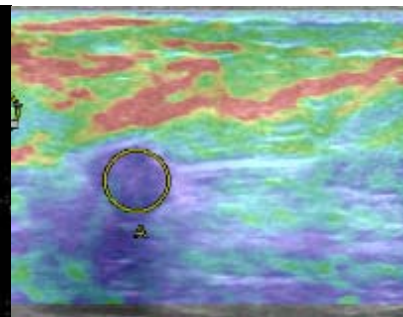
б



в



г



д

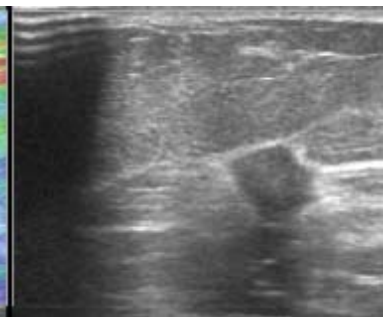


Рисунок 62 – Мультиמודальная лучевая картина ЦМГ+АУЗИ+УЗИ (В+СЭГ) синхронного билатерального рака молочной железы

ГЗ: неспецифицированный рак молочных желез, люминальный В молекулярный подтип
 а – ЦМГ – С тип плотности молочных желез по ACR, на этом фоне в правой молочной железе (в СС проекции) визуализируется гиперденсный узел (обведен белым овалом), BI-RADS 4а, в левой молочной железе узловые образования не визуализируются, BI-RADS 2;
 б – АУЗИ правой молочной железы, коронарная проекция – определяется гипоехогенный узел, неправильной формы, с неровными, местами нечеткими контурами, BI-RADS 5;
 в – СЭГ– узел в правой молочной железе картируется 5 эластотипом, StR=6,49, BI-RADS 5;
 г – АУЗИ левой молочной железы, коронарная проекция – определяется гипоехогенный узел, неправильной формы, с лучистыми контурами, BI-RADS 5;
 д – СЭГ – узел в левой молочной железе картируется 5 эластотипом, StR=7,31, BI-RADS 5.

4.4 Сравнительный анализ эффективности различных методов лучевой визуализации в ранней диагностике рака молочной железы

В соответствии с поставленными задачами нами проводился сравнительный анализ диагностической эффективности мультипараметрического УЗИ с контрастным усилением с МГ, МРТ и АУЗИ. С этой целью произведен ROC анализ (Таблица 52, рисунок 63).

Таблица 52 – Показатели эффективности УЗИ, СЭГ, КУЗИ, МГ, МРТ, АУЗИ в диагностике заболеваний молочной железы

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	Показатель площади под кривой (AUC)	Качество метода
УЗИ	77,6% (n=277)	51,7% (n=277)	58,8% (n=277)	AUC = 0,647 ДИ 0,682–0,814	Среднее Poor test
СЭГ	87,0% (n=277)	79,5% (n=277)	81,6% (n=277)	AUC = 0,836 ДИ 0,812–0,928	Очень хорошее Good test
КУЗИ	94,7% (n=277)	95,5% (n=277)	81,6% (n=277)	AUC = 0,952 ДИ 0,933–0,993	Отличное Excellent test
МГ	65,1% (n=122)	70,9% (n=122)	68,9% (n=122)	AUC = 0,680 ДИ 0,659–0,762	Среднее Poor test
МРТ	91,8% (n=176)	85,8% (n=176)	87,5% (n=176)	AUC = 0,912 ДИ 0,863–0,972	Отличное Excellent test
АУЗИ	86,6% (n=543)	97,6% (n=543)	95,9% (n=543)	AUC = 0,921 ДИ 0,919–1,0	Отличное Excellent test

* Качество метода оценивалось при помощи экспертной шкалы для значений AUC: интервал AUC 0,9-1,0 – отличное; интервал AUC 0,8-0,9 – очень хорошее; интервал AUC 0,7-0,8 – хорошее; интервал AUC 0,6-0,7 – среднее.

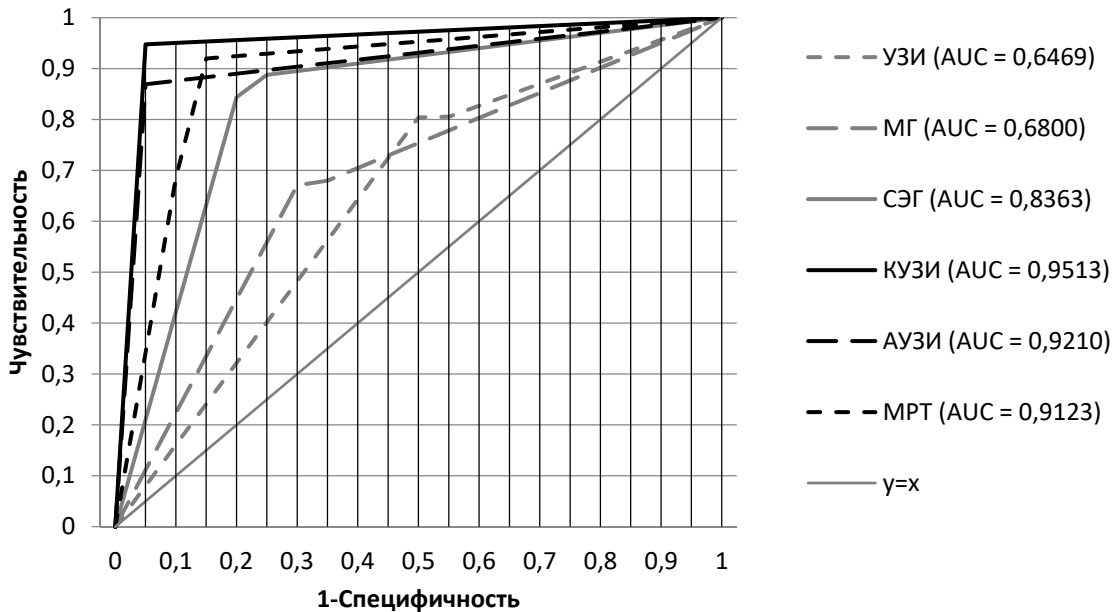


Рисунок 63 – Сравнительный анализ ROC-кривых методов лучевой диагностики в онкомамологии

Согласно полученным данным, ROC-кривая КУЗИ (AUROC 0,952; ДИ 0,933–0,993) расположена ближе к левому верхнему углу координатной сетки, что подтверждает более высокую информативность КУЗИ относительно других методов диагностики в онкомамологии. Однако, по своей диагностической эффективности КУЗИ сопоставимо с МРТ (AUC = 0,912; ДИ 0,863–0,972) и АУЗИ (AUC = 0,921; ДИ 0,919–1,0), но значительно превышает УЗИ (AUC = 0,647; ДИ 0,682–0,814), МГ (AUC = 0,680; ДИ 0,659–0,762) и СЭГ (AUC = 0,836; ДИ 0,812–0,928), так как доверительные интервалы в первом сравнении перекрывали, а при втором сравнении не перекрывали друг друга.

Среднюю диагностическую эффективность (AUC от 0,60 до 0,70) показали два метода: УЗИ в В-режиме и МГ, что обусловлено их ограничениями, в частности, для МГ – высокая МП у женщин в репродуктивном возрасте и при мастопатии в менопаузе. Для УЗИ сложность в диагностике РМЖ с экспансивным типом роста, характеризующим доброкачественный рост, и напротив – локализованный фиброаденоматоз, локальный фиброз и воспалительный инфильтрат по своим характеристикам в В-режиме могут быть похожи на РМЖ с инфильтративным типом роста. Также плохая визуализация зон микрокальцинатов и участков нарушения

архитектоники ткани молочной железы, которые могут встречаться при так называемых внутрипротоковых формах РМЖ.

Полученные результаты определяют необходимость использования МГ и УЗ В-режиме, как дополняющие друг друга для оценки всех структурных элементов молочной железы.

Высокую эффективность (AUC от 0,80 до 0,90) продемонстрировала СЭГ, статистически значимо превышая эффективность УЗИ, МГ (доверительные интервалы не перекрывались, $p < 0,05$). Это обусловлено наличием дополнительной возможности дифференцировать природу заболеваний за счет отображения жестких и эластичных участков. Наш опыт клинической работы показал особую важность данного критерия при дифференциальной диагностике локализованного фиброаденоматоза и рака молочной железы с инфильтративным типом роста.

Отличную эффективность, соответствующую уровню $AUC > 0,9$, в нашем исследовании демонстрировало КУЗИ, МРТ и АУЗИ. Диагностическая эффективность КУЗИ статистически значимо превышала остальные ультразвуковые режимы В-режим и СЭГ, а также МГ, так как доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$). Согласно нашим исследованиям, важно подчеркнуть особое достоинство КУЗИ, обеспечивающее повышение диагностической эффективности за счет визуализации различий сосудистого рисунка при заболеваниях молочной железы различной природы, даже в случаях злокачественных образований с экспансивным типом роста (с четким контуром) и при наличии участков нарушения архитектоники, скопления микрокальцинатов в ткани молочной железы.

АУЗИ в данном исследовании показала отличную диагностическую эффективность, значимо превышающую В-режим и МГ, для которой высокая МП является ограничивающим фактором. Статистически значимых различий между эффективностью СЭГ и АУЗИ выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались. В данном исследовании АУЗИ показала эквивалентную МРТ и КУЗИ диагностическую эффективность. В сравнении с МГ и мультипараметрическим УЗИ в ручном режиме сканирования – АУЗИ обладает наибольшей способ-

ностью выявлять дополнительные опухолевые фокусы и множественные доброкачественные образования, при этом более точно оценивать их пространственное расположение и размеры.

МРТ с ДКУ по своей эффективности статистически значимо превышает МГ и УЗИ в В-режиме, так как доверительные интервалы не перекрываются ($p < 0,05$). При анализе доверительных интервалов показателя AUC не выявлено статистически значимых различий между эффективностью СЭГ и МРТ и, как упоминалось, эффективность МРТ эквивалентна эффективности КУЗИ и АУЗИ.

Для решения поставленных задач следующим этапом был сравнительный анализ определения наиболее эффективной комбинации методов лучевой диагностики для разработки диагностических алгоритмов у женщин до 40 лет и старше. В расчеты были включены данные только тех пациенток, которым была выполнена та или иная комбинация методов, что снизило количество пациенток в выборке. Сначала проводилось исследование менее точного метода, а потом метода с более высокой точностью. Результаты расчетов эффективности комбинации методов разнились – для женщин до 40 лет включительно (Рисунки 64 – 68, Таблица 53), для женщин старше 40 лет (рисунки 69 – 77, Таблица 54).

Алгоритмы обследования женщин до 40 лет включительно

УЗИ-КУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – УЗИ и КУЗИ.

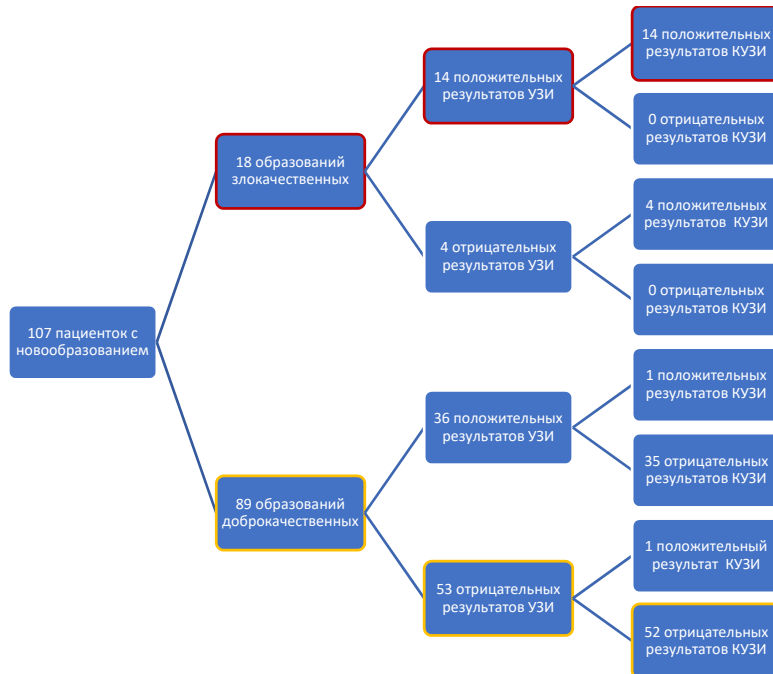


Рисунок 64 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам УЗИ и КУЗИ для пациенток до 40 лет включительно

Вероятность УЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{14}{14 + 36} = 28,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{53}{53 + 4} = 93,0\%$$

Вероятность КУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{14 + 4}{14 + 4 + 1 + 1} = 90,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{52 + 35}{52 + 35 + 0 + 0} = 100,0\%$$

УЗИ-КУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{14}{18} = 77,8\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{52}{89} = 58,4\%$$

$$\text{Точность} = \frac{14 + 52}{107} = 61,7\%$$

УЗИ-СЭГ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – УЗИ и СЭГ.

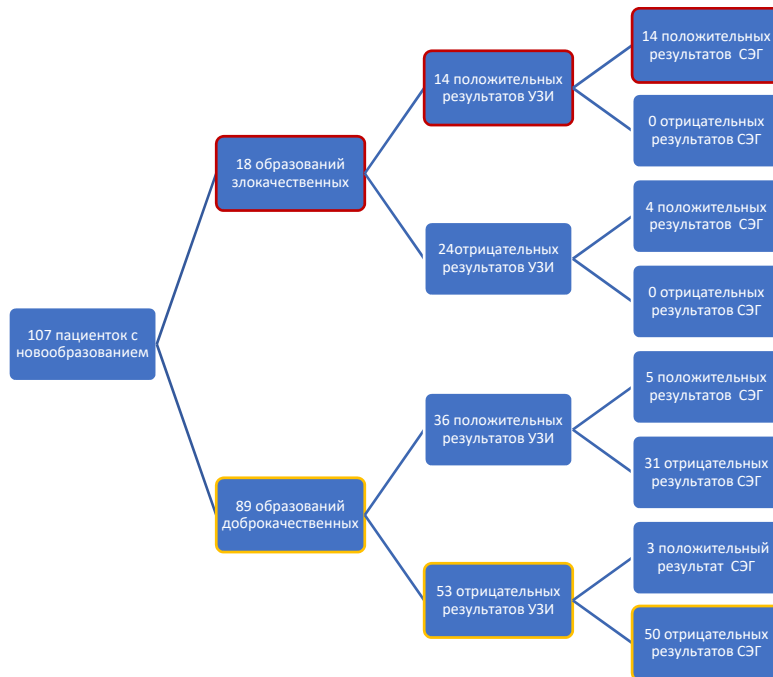


Рисунок 65 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам УЗИ и СЭГ для пациенток до 40 лет включительно

Вероятность УЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{14}{14 + 36} = 28,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{53}{53 + 4} = 93,0\%$$

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{14 + 4}{14 + 4 + 5 + 3} = 69,2\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{50 + 31}{50 + 31 + 0 + 0} = 100,0\%$$

УЗИ-СЭГ

$$\text{Чувствительность} = \frac{14}{18} = 77,8\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{50}{89} = 56,2\%$$

$$\text{Точность} = \frac{14 + 50}{107} = 59,8\%$$

СЭГ-АУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – СЭГ и АУЗИ.

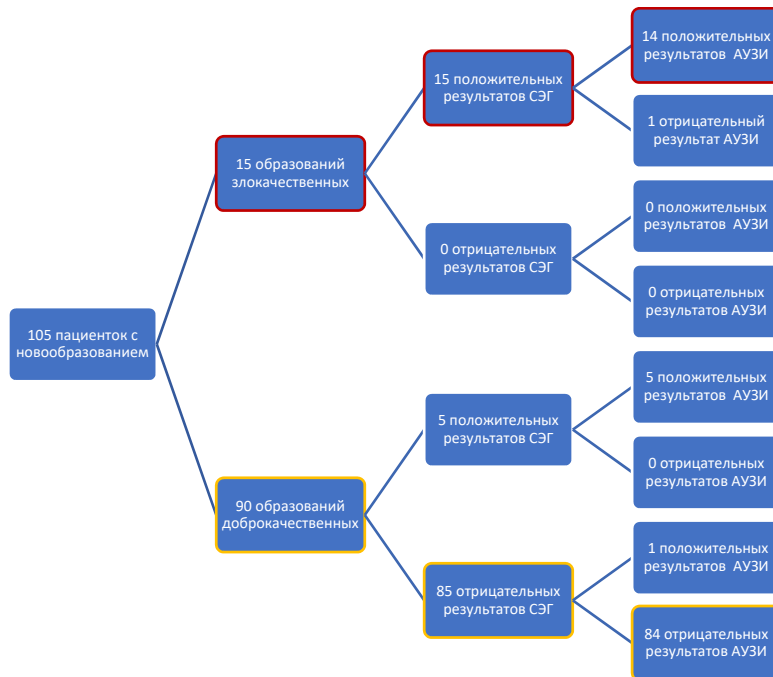


Рисунок 66 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам СЭГ и АУЗИ для пациенток до 40 лет включительно

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{15}{15 + 5} = 75,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{85}{85} = 100,0\%$$

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{14}{14 + 5 + 1 + 0} = 63,6\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{84}{84 + 1 + 0 + 0} = 98,8\%$$

СЭГ-АУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{14}{15} = 93,3\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{84}{90} = 93,3\%$$

$$\text{Точность} = \frac{14 + 84}{105} = 93,3\%$$

МГ-АУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – МГ и АУЗИ.

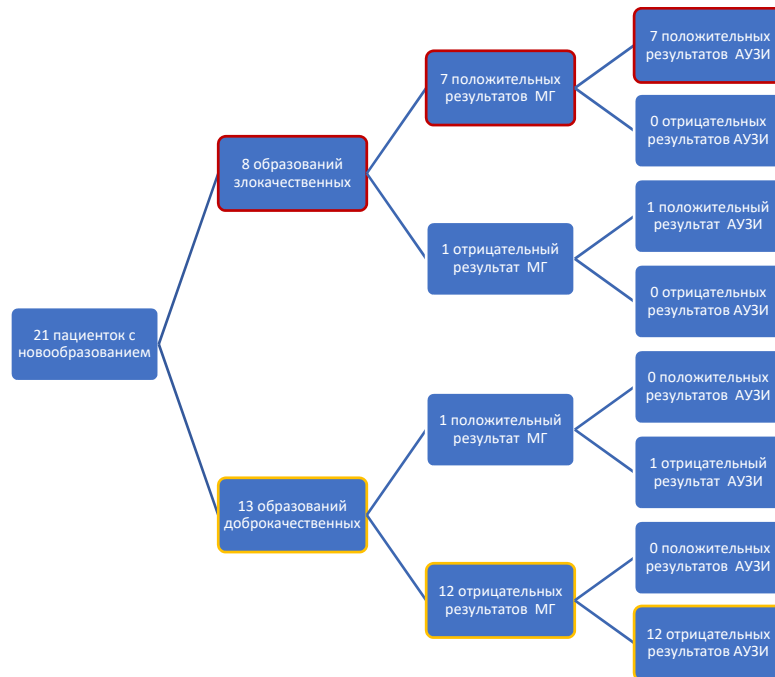


Рисунок 67 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МГ и АУЗИ для пациенток до 40 лет включительно

Вероятность МГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{7}{7+1} = 87,5\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{12}{12+1} = 92,3\%$$

Вероятность АУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{8}{8} = 100,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{13}{13} = 100,0\%$$

МГ-АУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{7}{8} = 87,5\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{12}{13} = 92,3\%$$

$$\text{Точность} = \frac{7+12}{21} = 90,5\%$$

МРТ-АУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – МРТ и АУЗИ.

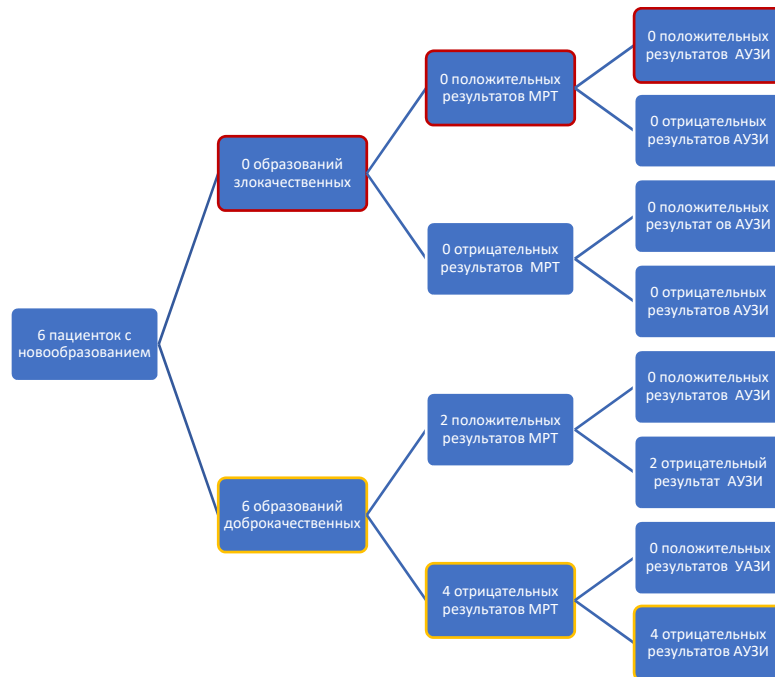


Рисунок 68 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МРТ и АУЗИ для пациенток до 40 лет включительно

Вероятность МРТ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = 100,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{4}{6} = 66,7\%$$

Вероятность АУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = 100,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{6}{6} = 100,0\%$$

МРТ-АУЗИ

$$\text{Чувствительность} = 100,0\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{4}{6} = 66,7\%$$

$$\text{Точность} = \frac{4}{6} = 66,7\%$$

Алгоритмы обследования для женщин старше 40 лет

МГ-УЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – маммография и УЗИ.

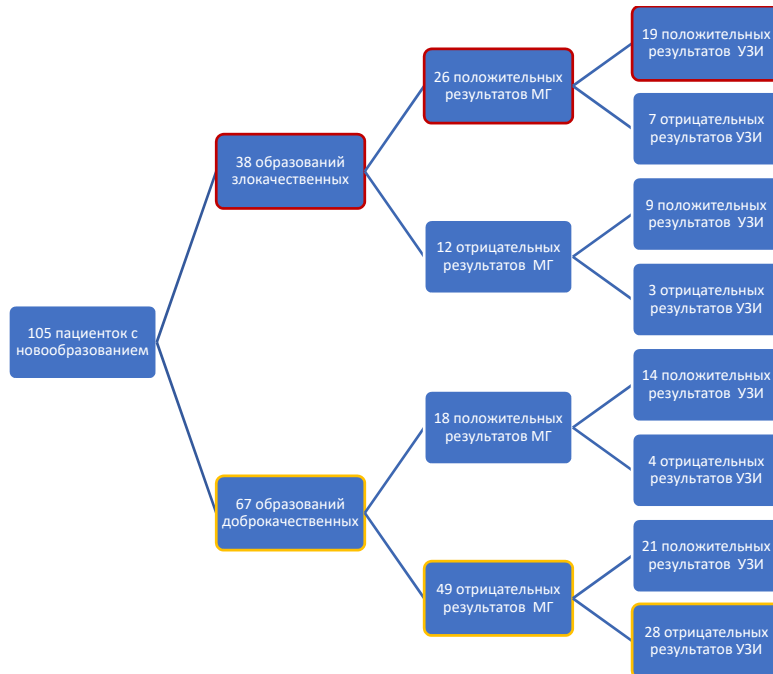


Рисунок 69 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МГ и УЗИ для женщин старше 40 лет

Вероятность маммографии

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{26}{26 + 18} = 59,1\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{49}{49 + 12} = 80,3\%$$

Вероятность УЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{19 + 9}{19 + 9 + 14 + 21} = 44,4\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{28 + 4}{28 + 4 + 3 + 7} = 76,2\%$$

МГ-УЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{19}{38} = 50,0\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{28}{67} = 41,8\%$$

$$\text{Точность} = \frac{19 + 28}{105} = 44,8\%$$

МГ-СЭГ

Под положительным результатом рассматривается число пациенток с злокачественным образованием по результатам двух методов – МГ и СЭГ.

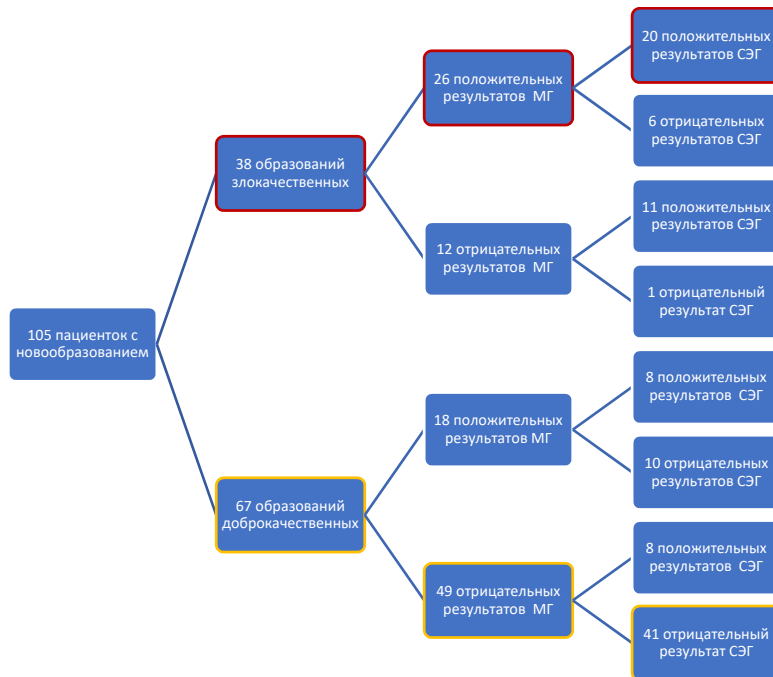


Рисунок 70 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МГ и СЭГ для женщин старше 40 лет

Вероятность МГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{26}{26 + 18} = 59,1\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{49}{49 + 12} = 80,3\%$$

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{20 + 11}{20 + 11 + 8 + 8} = 66,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{41 + 10}{41 + 10 + 1 + 6} = 87,9\%$$

МГ-СЭГ

$$\text{Чувствительность} = \frac{20}{38} = 52,6\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{41}{67} = 61,2\%$$

$$\text{Точность} = \frac{20 + 41}{105} = 58,1\%$$

МГ-КУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – МГ и КУЗИ.

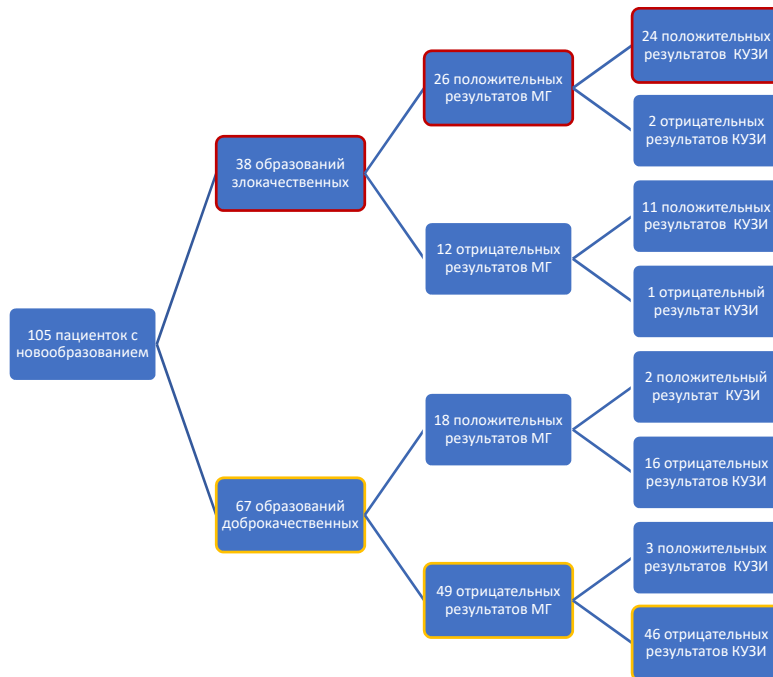


Рисунок 71 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МГ и УЗИ для женщин старше 40 лет

Вероятность МГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{26}{26 + 18} = 59,1\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{49}{49 + 12} = 80,3\%$$

Вероятность КУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{24 + 11}{24 + 11 + 2 + 3} = 87,5\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{46 + 16}{46 + 16 + 1 + 2} = 95,4\%$$

МГ-КУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{24}{38} = 63,2\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{46}{67} = 68,7\%$$

$$\text{Точность} = \frac{24 + 46}{105} = 66,7\%$$

УЗИ-КУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – УЗИ и КУЗИ.

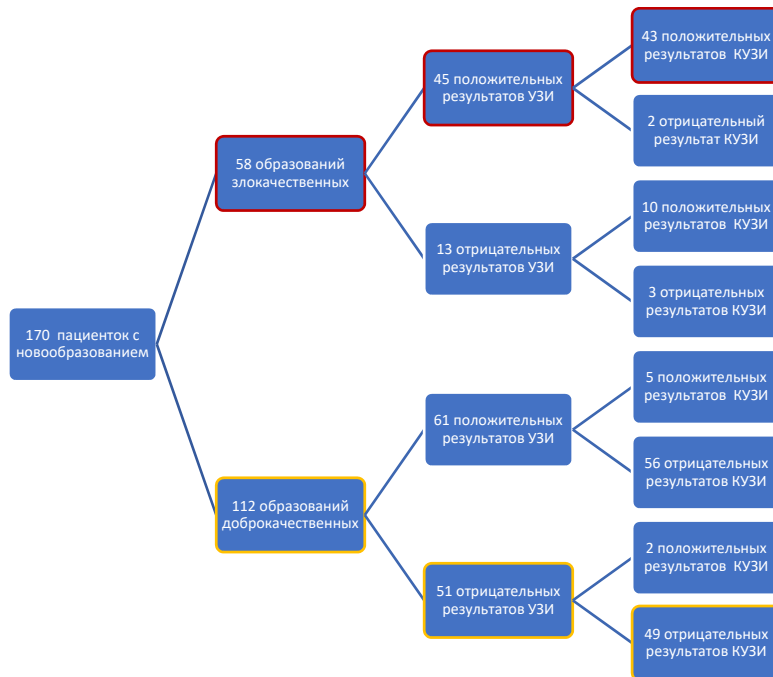


Рисунок 72 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам УЗИ и КУЗИ для женщин старше 40 лет

Вероятность УЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{45}{45 + 61} = 42,5\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{51}{51 + 13} = 79,7\%$$

Вероятность КУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{43 + 10}{43 + 10 + 5 + 2} = 88,3\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{49 + 56}{49 + 56 + 3 + 2} = 95,5\%$$

УЗИ-КУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{43}{58} = 74,1\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{49}{112} = 43,8\%$$

$$\text{Точность} = \frac{43 + 49}{170} = 54,1\%$$

УЗИ-СЭГ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – УЗИ и СЭГ.

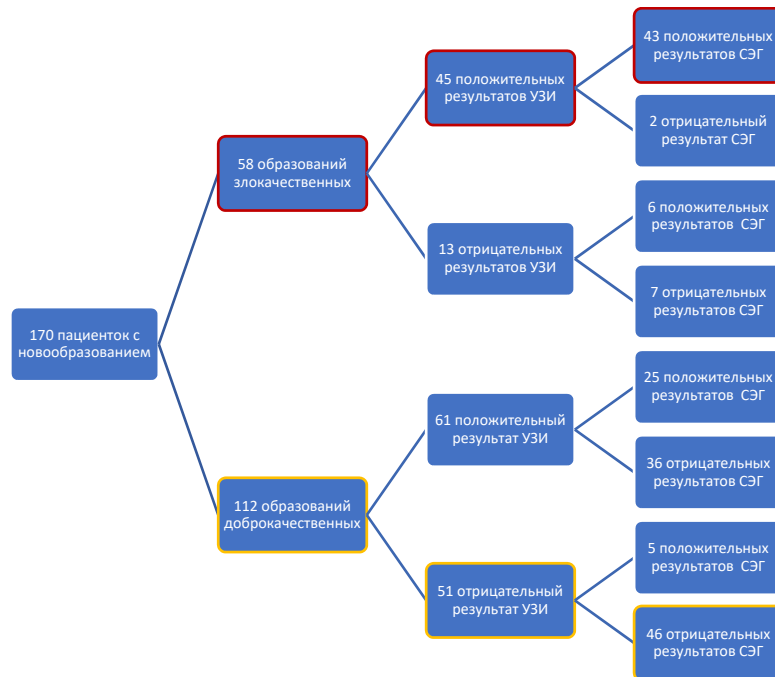


Рисунок 73 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам УЗИ и СЭГ для женщин старше 40 лет

Вероятность УЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{45}{45 + 61} = 42,5\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{51}{51 + 13} = 79,7\%$$

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{43 + 6}{43 + 6 + 25 + 5} = 62,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{46 + 36}{46 + 36 + 7 + 2} = 90,1\%$$

УЗИ-СЭГ

$$\text{Чувствительность} = \frac{43}{58} = 74,1\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{46}{112} = 41,1\%$$

$$\text{Точность} = \frac{43 + 46}{170} = 52,4\%$$

СЭГ-АУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – СЭГ и АУЗИ.

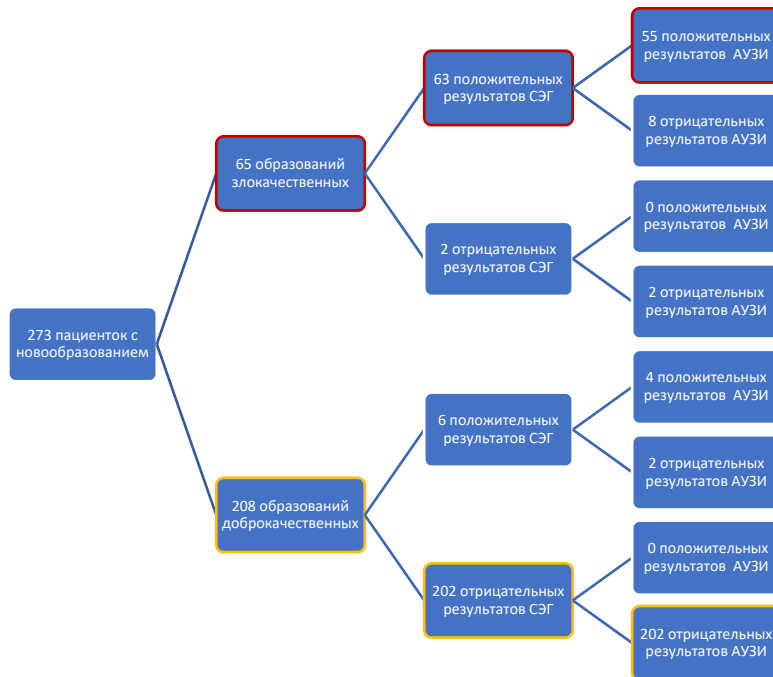


Рисунок 74 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам СЭГ и АУЗИ для женщин старше 40 лет

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{63}{63 + 6} = 91,3\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{202}{202 + 2} = 99,0\%$$

Вероятность АУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{55}{55 + 0 + 4 + 0} = 93,2\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{202 + 2}{202 + 2 + 2 + 8} = 95,3\%$$

СЭГ-АУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{55}{65} = 84,6\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{202}{208} = 97,1\%$$

$$\text{Точность} = \frac{55 + 202}{273} = 94,1\%$$

МГ-АУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – МГ и АУЗИ.

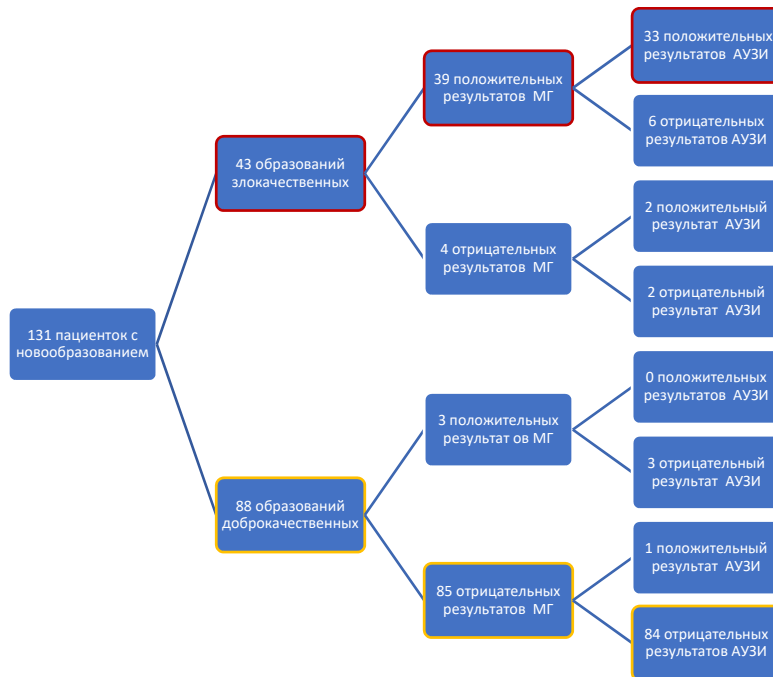


Рисунок 75 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МГ и АУЗИ для женщин старше 40 лет

Вероятность МГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{39}{39 + 3} = 92,9\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{85}{85 + 4} = 95,5\%$$

Вероятность АУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{33 + 2}{33 + 2 + 1} = 97,2\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{84 + 3}{84 + 3 + 2 + 6} = 91,6\%$$

МГ-АУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{33}{43} = 76,7\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{84}{88} = 95,5\%$$

$$\text{Точность} = \frac{33 + 84}{131} = 89,3\%$$

МРТ-АУЗИ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – МРТ и АУЗИ.

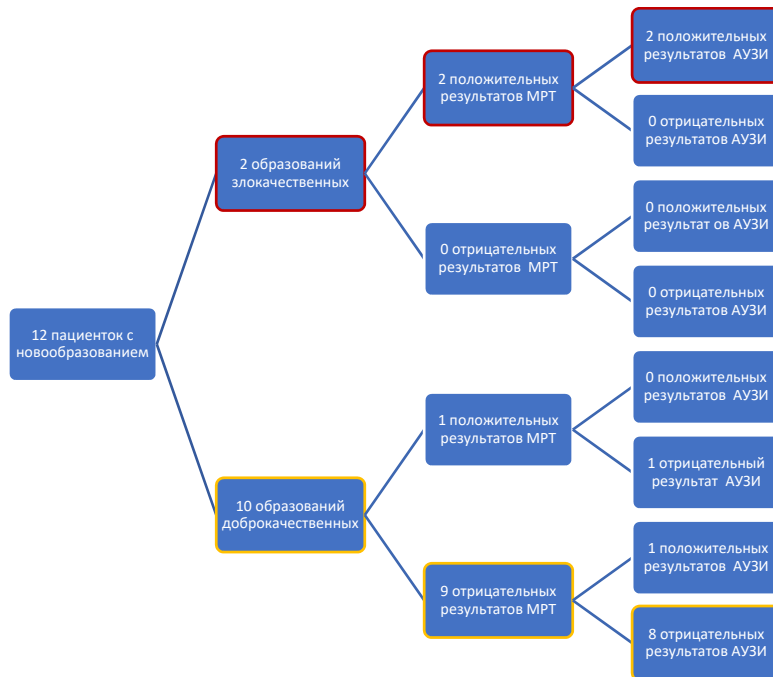


Рисунок 76 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам МРТ и АУЗИ для женщин старше 40 лет

Вероятность МРТ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{2}{2+1} = 66,7\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{9}{9} = 100,0\%$$

Вероятность АУЗИ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = \frac{2}{2+1} = 66,7\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{8+1}{8+1} = 100,0\%$$

МРТ-АУЗИ

$$\text{Чувствительность} = \frac{2}{2} = 100,0\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{9}{10} = 90,0\%$$

$$\text{Точность} = \frac{2+9}{12} = 91,7\%$$

СЭГ-МРТ

Под положительным результатом рассматривалось количество больных РМЖ по результатам двух методов – СЭГ и МРТ.

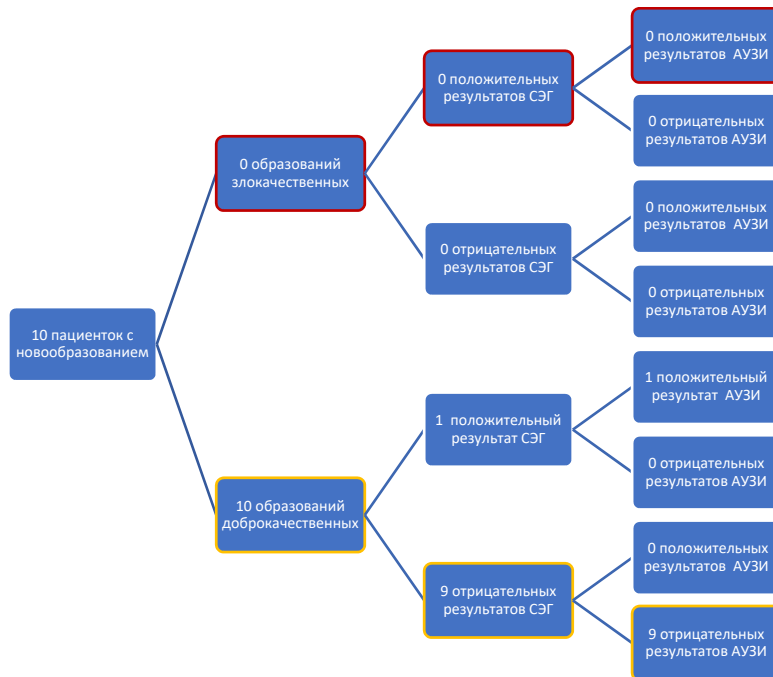


Рисунок 77 – Дерево решения для оценки точности медицинского диагноза по методам СЭГ и МРТ для женщин старше 40 лет

Вероятность СЭГ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = 100,0\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{9}{9} = 100,0\%$$

Вероятность МРТ

$$P(\text{злокач/полож_результат}) = 90\%$$

$$P(\text{доброкач/отриц_результат}) = \frac{9}{9} = 100\%$$

СЭГ-МРТ

$$\text{Чувствительность} = 100,0\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{9}{10} = 90,0\%$$

$$\text{Точность} = \frac{9}{10} = 90,0\%$$

Таблица 53 – Чувствительность и специфичность сочетания двух видов исследования для женщин до 40 лет включительно

Вид исследования	Чувствительность	Специфичность	Точность	Количество пациенток в выборке
УЗИ-КУЗИ	77,8%	58,4%	61,7%	n=107
УЗИ-СЭГ	77,8%	56,2%	59,8%	n=107
СЭГ-АУЗИ	93,3%	93,3%	93,3%	n=105
МГ-АУЗИ	87,5%	92,3%	90,5%	n=21
МРТ-АУЗИ	100,0%	66,7%	66,7%	n=6

Таблица 54 – Чувствительность и специфичность сочетания двух видов исследования для женщин старше 40 лет

Вид исследования	Чувствительность	Специфичность	Точность	Количество пациенток в выборке
МГ-УЗИ	50,0%	41,8%	44,8%	n=105
МГ-СЭГ	52,6%	61,2%	58,1%	n=105
МГ-КУЗИ	63,2%	68,7%	66,7%	n=105
УЗИ-КУЗИ	74,1%	43,8%	54,1%	n=170
УЗИ-СЭГ	74,1%	41,1%	52,4%	n=170
СЭГ-АУЗИ	84,6%	97,1%	94,1%	n=273
СЭГ-МРТ	100,0%	90,0%	90,0%	n=10
МГ-АУЗИ	76,7%	95,5%	89,3%	n=131
МРТ-АУЗИ	100,0%	90,0%	91,7%	n=12

Согласно данным таблиц 53 и 54, наибольшую эффективность у женщин независимо от возраста, в нашем исследовании, показала комбинация методов СЭГ-АУЗИ; МГ-АУЗИ; и МРТ-АУЗИ. У женщин старше 40 лет высокую эффективность показала комбинация СЭГ-МРТ. Однако данное исследование имеет ограничение, мы не смогли оценить эффективность комбинацию методов МГ-МРТ, так как в исходной выборке пациенток с данной комбинацией были единицы и не подлежали статистическому анализу.

Заключительным этапом сравнительного анализа возможностей лучевой диагностики в онкомамологии явилось определение показателя ценности методов,

включающей, такие критерии, как диагностическая информативность, себестоимость, доступность и безопасность. Показатель ценности метода рассчитывался математическим методом последовательных уступок. Показатели диагностической информативности включали в себя параметры чувствительности, специфичности и точности метода (формулы их расчета представлены в главе материалы и методы).

Рассмотренные параметры позволят усовершенствовать алгоритм ранней диагностики РМЖ, оптимизировать работу смежных подразделений отделения лучевой диагностики, повысить качество обследования пациенток, минимизировать их облучение и сэкономить финансовые ресурсы.

Ценность КУЗИ: при рассмотрении ценности метода КУЗИ следует отметить легкодоступность (УЗ сканеры можно найти почти в любом медицинском учреждении страны), низкие временные затраты (исследование добавляет 10 минут к общему времени). УЗ исследования относятся к самым безопасным, так как не имеют лучевой нагрузки, а при применении контрастного усиления используются МКВ, которые имеют самую низкую степень опасности из всех контрастных веществ, используемых в медицинской визуализации. МКВ не являются нефро- и гепатотоксичными, что позволяет их использовать у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Однако применение КУ при УЗИ повышает себестоимость метода по сравнению с УЗИ и ЦМГ, которая является самой низкой. Оператор-зависимость также снижает ценность метода.

Ценность ЦМГ: как и нативное ультразвуковое исследование ЦМГ, является методом, позволяющим визуализировать только структурные характеристики образований молочной железы, а именно форму, контур, структуру, что не всегда позволяет проводить точную оценку патологии. Важным ограничением является дозовая нагрузка, высокая РПМЖ, соответствующая ACR_c и ACR_d типу плотности молочных желез. Вместе с тем, к главному достоинству метода следует отнести его безальтернативность в выявлении всех известных вариантов непальпируемого РМЖ, включая скопление микрокальцинатов размером в 50 мкм и локальную тяжистую перестройку структуры, что, в целом, составляет 40% от всех известных

вариантов проявления непальпируемого РМЖ и определяет его ведущее место в онкомаммоскрининге в течение нескольких десятилетий. Также к достоинствам метода следует отнести низкую себестоимость, временные затраты (самый быстрый метод диагностики) и легкодоступность (обеспечение цифровыми маммографами в РФ практически соответствует потребностям).

Для нивелирования ограничительных факторов маммографию следует комбинировать с бездозовым методом УЗ диагностики, имеющим широкий спектр достоинств.

Добавление к диагностическому алгоритму МГ и УЗИ – измерения показателей жесткости и оценку васкуляризации исследуемого образования при помощи СЭГ и КУЗИ – значительно повышает эффективность мультимодального алгоритма обследования.

Ценность МРТ: по литературным данным МРТ является высокотехнологичным методом диагностики, имеющим достаточную эффективность в диагностике РМЖ. К преимуществам данного метода можно отнести отсутствие лучевой нагрузки и хорошую переносимость контрастных препаратов. К недостаткам МРТ относят низкую доступность метода (МРТ томографы представлены только в крупных городах, и не всегда есть катушка для исследования молочных желез), ограничения в выявлении ряда вариантов непальпируемого РМЖ, ложноположительные заключения вследствие артефактов, а также высокую себестоимость исследования (наивысшую из всех представленных методов).

Ценность АУЗИ: АУЗИ является методом, решающим основную проблему ручного ультразвукового исследования, а именно операторозависимость. Ограничения при большом объеме молочных желез, когда эффективность ручного сканирования снижается. При автоматизированном УЗ сканировании используются стандартные проекции, обеспечивающие визуализацию всего объема молочных желез. Получаемый большой объем визуальной информации может архивироваться и просматриваться несколькими специалистами. Временные затраты АУЗИ превышают ручное УЗИ при малом объеме молочных желез, но снижаются при

большом объеме. Как и все ультразвуковые технологии АУЗИ относится к безопасным, бездозовым методам диагностики. К недостаткам методики следует отнести низкую доступность (в РФ, на сегодняшний момент в обращении находится лишь десяток автоматизированных УЗ сканеров молочных желез) и также высокая себестоимость АУЗИ.

Объективную информацию о ценности методов лучевой диагностики дали расчеты на основе математического метода последовательных уступок.

Было выбрано множество альтернатив (методов лучевой диагностики) $X = \{x_1, x_2, \dots, x_m\}$, оцениваемых по набору критериев $F = \{f_1, f_2, \dots, f_n\}$. Нумерация критериев соответствует их порядку важности. Используя метод последовательных уступок, для заданных значений Δ_j была выбрана наиболее предпочтительная альтернатива. Для этого была рассмотрена возможность использовать 6 диагностических методов, для оценки которых использовались следующие критерии:

$f_1 \rightarrow \max$ – чувствительность, %; (уступка 25%)

$f_2 \rightarrow \max$ – специфичность, %; (уступка 25%)

$f_3 \rightarrow \max$ – точность, %; (уступка 25%)

$f_4 \rightarrow \min$ – стоимость, руб.; (уступка 4500)

$f_5 \rightarrow \min$ – время исследования, мин.; (уступка 20 мин)

$f_6 \rightarrow \min$ – вредность, баллы (1 – нет, 2 – есть)

$f_7 \rightarrow \max$ – доступность, баллы (1 – нет, 2 – да)

Критерии оценки ценности методов лучевой диагностики в онкомаммологии представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Критерии оценки ценности методов лучевой диагностики в онкомаммологии

Диагностический метод	Ч, %	С, %	Т, %	Стоимость, руб.	Время исследования, мин	Вредность/ Лучевая нагрузка (1 – нет; 2 – да)	Доступность (1 – да; 2 – нет)
УЗИ	77,6	51,7	58,8	1500	20	1	1
СЭГ	87,0	79,5	81,6	1700	20	1	1
КУЗИ	94,7	95,5	81,6	6000	30	1	2
МГ	65,1	70,9	68,9	1700	10	2	1
МРТ	91,8	85,8	87,5	10000	50	1	2
АУЗИ	86,6	97,6	95,9	3000	40	1	2

Следующим этапом был расчет максимизации чувствительности (Таблица 56).

Таблица 56 – Чувствительность методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %
УЗИ	77,6
СЭГ	87,0
КУЗИ	94,7
МФ	65,1
МРТ	91,8
АУЗИ	86,6

Максимальная чувствительность 94,7% – у КУЗИ. Уступка по 1 критерию – 25, изменяем предельное значение чувствительности $94,7\% - 25\% = 69,7\%$. Исключаем МФ. Далее была максимизирована специфичность (таблица 57).

Таблица 57 – Специфичность методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %
УЗИ	77,6	51,7
СЭГ	87,0	79,5
КУЗИ	94,7	95,5
МФ	65,1	70,9
МРТ	91,8	85,8
АУЗИ	86,6	97,6

Максимальная специфичность 97,6% – у АУЗИ. Уступка по 2 критерию – 25, изменяем предельное значение специфичности $97,6\% - 25\% = 72,6\%$. Наименьшей специфичностью обладает метод УЗИ, который исключается из алгоритма. Далее была максимизирована точность (таблица 58).

Таблица 58 – Точность методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
УЗИ	77,6	51,7	58,8
СЭГ	87,0	79,5	81,6
КУЗИ	94,7	95,5	81,6
МФ	65,1	70,9	68,9
МРТ	91,8	85,8	87,5
АБУС	86,6	97,6	95,9

Максимальная точность 95,9% – у АУЗИ. Уступка по 3 критерию – 25, изменяем предельное значение точности $95,9\% - 25\% = 70,9\%$. Согласно данным критериям все методы подходят. Далее была минимизирована стоимость (Таблица 59).

Таблица 59 – Стоимость методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Стоимость, руб.
УЗИ	77,6	51,7	58,8	1500
СЭГ	87,0	79,5	81,6	1700
КУЗИ	94,7	95,5	81,6	6000
МФ	65,1	70,9	68,9	1700
МРТ	91,8	85,8	87,5	10000
АБУС	86,6	97,6	95,9	3000

Минимальная стоимость 1700 у СЭГ. Уступка по 4 критерию – 4500, изменяем предельное значение стоимости $1700 + 4500 = 6200$ руб. Исключаем МРТ. Далее были минимизированы временные затраты (Таблица 60).

Таблица 60 – Временные затраты методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Стоимость, руб.	Время исследования, мин
УЗИ	77,6	51,7	58,8	1500	20
СЭГ	87,0	79,5	81,6	1700	20
КУЗИ	94,7	95,5	81,6	6000	30
МФ	65,1	70,9	68,9	1700	10
МРТ	91,8	85,8	87,5	10000	50
АУЗИ	86,6	97,6	95,9	3000	40

Минимальное время исследования у СЭГ. Уступка по 5 критерию – 20, изменяем предельное значение времени исследования $20 + 20 = 40$ мин. СЭГ, КУЗИ и АУЗИ подходят. Далее была минимизирована вредность (Таблица 61).

Таблица 61 – Вредность методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Стоимость, руб.	Время исследования, мин	Вредность/Лучевая нагрузка (1 – нет; 2 – да)
УЗИ	77,6	51,7	58,8	1500	20	1
СЭГ	87,0	79,5	81,6	1700	20	1
КУЗИ	94,7	95,5	81,6	6000	30	1
МГ	65,1	70,9	68,9	1700	10	2
МРТ	91,8	85,8	87,5	10000	50	1
АУЗИ	86,6	97,6	95,9	3000	40	1

По критерию 6 (вредность) все методы подходят. Далее была максимизирована доступность (Таблица 62).

Таблица 62 – Доступность методов лучевой диагностики в онкомамологии

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Стоимость, руб.	Время исследования, мин	Вредность/Лучевая нагрузка (1 – нет; 2 – да)	Доступность (1 – да; 2 – нет)
УЗИ	77,6	51,7	58,8	1500	20	1	1
СЭГ	87,0	79,5	81,6	1700	20	1	1
КУЗИ	94,7	95,5	81,6	6000	30	1	2
МГ	65,1	70,9	68,9	1700	10	2	1
МРТ	91,8	85,8	87,5	10000	50	1	2
АУЗИ	86,6	97,6	95,9	3000	40	1	2

По критерию 7 максимальная доступность у СЭГ. Следовательно, методом последовательных уступок выбираем СЭГ.

Таким образом, оптимальным методом лучевой диагностики, с показателями диагностической эффективности при низкой себестоимости, низкой временной затратности, высокой безопасности и доступности является СЭГ.

Заключение

Диагностическая эффективность КУЗИ статистически значимо превышает эффективность остальных ультразвуковых режимов (В-режим, ЦДК и СЭГ) и МГ, но сопоставима по эффективности с высокотехнологичными методами МРТ и АУЗИ. Однако, несмотря на этот факт, именно СЭГ обладает оптимальными значениями и диагностической эффективности, и показателями ценности метода (стоимость, время исследования, вредность, доступность).

Наилучшую диагностическую эффективность при обследовании женщин вне зависимости от возраста в нашем исследовании показала комбинация методов СЭГ-АУЗИ; МГ-АУЗИ; и МРТ-АУЗИ. У женщин старше 40 лет высокую эффективность показала комбинация СЭГ-МРТ. Однако, учитывая малодоступность для широкого применения АУЗИ и МРТ, их использование не всегда представляется возможными.

В связи с тем, что МГ является обязательным базовым методом онкоматмоскрининга женщин старше 40 лет, но имеющим некоторые ограничения, для повышения общей эффективности ее следует комбинировать с СЭГ. Если комбинация данных методов не дает исчерпывающих результатов, то следующим этапом следует включать высокоэффективные, но дорогостоящие и времязатратные малодоступные методы диагностики МРТ, АУЗИ или КУЗИ.

Глава 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ПОИСКЕ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

5.1 Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Данное исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с октября по декабрь 2018 года, включало 30 пациенток в возрасте от 32 лет до 71 года с весом в пределах от 51 до 110 кг ($71,7 \pm 15,7$) с клинической стадией РМЖ T₁₋₂N₀M₀, которым была показана БСЛУ.

К критериям исключения относились: воспалительный РМЖ, предшествующее операция в ипсилатеральной подмышечной области, аллергии на МКВ, морфологически подтвержденное метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов, а также больные, получавшие неоадьювантную терапию.

В качестве контрольного метода всем пациенткам за день до операции была выполнена радионуклидная визуализация ЛУ с помощью внутриопухолевого введения коллоидного РФП.

После выполнения методики поиска СЛУ при помощи КУЗИ производился поиск СЛУ с помощью гамма-детектора. Если локализация ЛУ, выявленных обоими методами, совпадала, тест считался положительным. Далее пациентки направлялись на БСУ.

Общая характеристика пациенток, вошедших в группу предоперационного поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью МКВ, представлена в таблице 63.

Таблица 63 – Общая характеристика больных, прошедших КУЗИ для поиска сигнальных лимфатических узлов

Параметр	n	%
Число больных	30	100
Средний возраст, лет (M ± σ)	50,2±12,1	
Средний вес, кг (M ± σ)	71,7±15,7	
Репродуктивный период	16	53,3
Менопауза	14	46,7

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания и объема выполненного хирургического лечения представлено в таблице 64.

Таблица 64 – Распределение больных по стадиям РМЖ и объему операции

Стадия	n	%
T1mic	1	3,3
T1a	2	6,6
T1b	5	16,6
T1c	12	40,2
T2	10	33,3
Объем операции		
Органосохраняющая	16	53,3
Мастэктомия	10	33,3
Реконструктивная	4	13,3

Средний диаметр инвазивного рака молочной железы составил 14 мм (от 7 до 22 мм).

5.2 Отработка методики поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением

Целью данного исследования явилось изучение использования КУЗИ для поиска сигнальных ЛУ в тестовом режиме и уточнение клинически значимых особенностей метода, а также постановка задач для полноценной оценки эффективности метода. Вследствие малого размера выборки и, соответственно, недостаточной

статистической мощности данного исследования, статистический анализ не проводился.

В настоящее время широко применяется поиск сигнального лимфатического узла у больных РМЖ с помощью гамма-зонда с внутриопухолевым введением меченого коллоидного радиофармпрепарата (РФП). При таком способе поиска СЛУ РФП вводится интратуморально с последующим через 3-5 мин динамическим сцинтиграфическим исследованием подмышечных, парастеральных, над- и подключичных лимфоузлов со стороны локализации РМЖ. Первый лимфатический узел, накапливающий РФП, рассматривается как сигнальный.

В ходе исследования первым пациенткам ($n=5$) было произведено введение МКВ интратуморально, по аналогии с общепризнанным методом поиска сигнальных лимфатических узлов, однако данный метод введения не позволил визуализировать ЛУ, и пациентки были исключены из исследования.

Возможно, объяснением этому факту может являться то, что диаметр частиц препаратов, используемых для поиска СЛУ у данных двух методов, различный. Так, диаметр микропузырька равен 2,5 мкм, что в 3 раза меньше диаметра эритроцита ($d = 7,2 - 7,5$ мкм), однако больше диаметра частиц меченого коллоидного радиофармпрепарата ($d = 0,01 - 0,2$ мкм).

Исходя из полученных результатов, дальнейшее введение МКВ осуществлялось субареоллярно. Всем пациенткам поиск СЛУ проводился по описанной выше методике (см. главу 2, раздел 2.2.6). Массаж ареоллярной области выполнялся 22 пациенткам (73,3%) из 30. Транзитное время после инъекции МКВ и контрастного усиления первого аксиллярного ЛУ составило 10–60 секунд. Аллергических реакций на введение МКВ зарегистрировано не было. Болезненность при субареоллярном введении МКВ отметили 12 пациенток (40,0%), у двух пациенток появились поверхностные гематомы в зоне введения препарата (6,6%). Анализу подверглись следующие результаты.

У 23 (76,6%) пациенток была достигнута хорошая визуализация аксиллярного лимфоузла с помощью введения МКВ (определялся гомогенный паттерн контрастирования ЛУ). Из них у 3 (13,0%) определялось 2 ЛУ, что можно интерпретировать как один СЛУ и один ЛУ второго порядка.

У 4 (13,4%) пациенток достигнута частичная визуализация ЛУ (определялся гетерогенный паттерн контрастирования ЛУ).

У 3 (10,0%) пациенток визуализировать аксиллярные лимфоузлы с помощью ультразвукового контрастного усиления не удалось (определялся аконтрастный паттерн).

Отток МКВ по лимфатическим сосудам от места введения контрастного вещества визуализировался в 100% случаях.

Таким образом, в результате исследования, при субареолярном введении МКВ у пациенток с ранней стадией РМЖ, удалось визуализировать ЛУ в 90,0% случаев.

Маркировка зоны предполагаемого СЛУ совпала у 25 пациенток (83,3%), у 2-х пациенток визуализируемые с помощью МКВ СЛУ не показали повышенный счет импульсов при измерении гамма-щупом, что было расценено как расхождение с данными радионуклиидного метода.

В итоге, общая чувствительность определения СЛУ с помощью субареолярного введения МКВ составила 83,3% (25 / 30 пациенток).

Различие эффективности поиска СЛУ в зависимости от области введения МКВ, возможно, объясняется тем, что в субареолярной области проходят лимфатические сосуды большего диаметра, что не мешает току микропузырьков по ним.

По данным срочного гистологического исследования СЛУ, метастатическое поражение было выявлено у 3х пациенток. У одной из них СЛУ не был визуализирован с помощью МКВ.

При анализе факторов, затрудняющих поиск СЛУ с помощью МКВ, установлено, что пациентки с отсутствием визуализации СЛУ (n=3) находились в менопаузе и имели избыточную массу тела более 70 кг, что, по нашему мнению, могло снизить эффективность процедуры. Напротив, у пациенток до 40 лет визуализация

контрастного усиления в лимфатическом узле наступала достаточно быстро и занимала в среднем 15-30 секунд.

Сравнение эффективности визуализации СЛУ с помощью РФП и МКВ в нашем исследовании не проводилась ввиду относительно небольшого размера выборки пациентов с МКВ (n=30). Целью исследования была отработка методики проведения поиска СЛУ с помощью МКВ, а также определения показаний и ограничений для использования изучаемого метода.

Данная исследовательская гипотеза требует проверки путем проведения поперечного исследования с участием большой выборки пациентов, в рамках которого пациенткам данной категории будет проводиться и радиоизотопное исследование, и КУЗИ с последующей маркировкой СЛУ с помощью красителя или металлического проводника, и дальнейшим сопоставлением чувствительности, специфичности и других диагностических параметров.

К выявленным ограничениям данной методики предварительно следует отнести плохую визуализацию ЛУ у пациенток в менопаузе и с избыточной массой тела.

Таким образом, для повышения диагностической эффективности методика предоперационного поиска сигнальных лимфатических узлов с помощью КУЗИ была нами стандартизирована и включала в себя: использование одинаковых доз МКВ (0,5 мл) для каждой пациентки; использование одинаковой области введения контрастного вещества (субареолярная зона, со стороны верхне-наружного квадранта); обязательный массаж ареолярной области молочной железы до достижения контрастного усиления в аксиллярном лимфатическом узле).

Очевидным преимуществом эхоконтрастного метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал. Также к преимуществам относятся простота выполнения, мобильность процедуры, которая может проводиться как до, так и во время хирургического вмешательства. Для проведения поиска СЛУ с помощью МКВ не требуется дорогостоящее оборудование, ультразвуковые сканеры доступны в большинстве ЛПУ, расход контрастного вещества 0,5 мл минимален и

позволяет экономично использовать флакон 5 мл для обследования 10-ти пациентов.

5.3 Клиническое наблюдение

У пациентки 50 лет в правой молочной железе на 9-10 часах пальпировалась зона более плотной ткани до 1,0 см, которая при УЗИ была подозрительна на РМЖ – BI-RADS 4c и требовала дообследования.

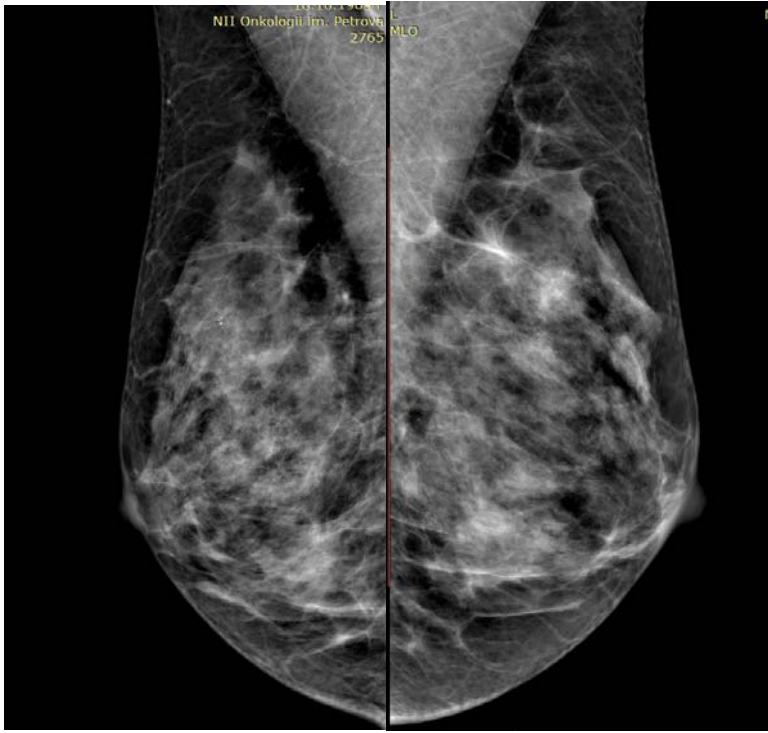
В левой молочной железе на фоне диффузного фиброаденоматоза явных патологических уплотнений не выявлялось. Периферические ЛУ интактны, назначено дообследование с мультипараметрическим УЗИ – соноэластографией и ЦМГ

По результатам маммографического исследования на фоне диффузного фиброаденоматоза (ACR_c) узловые образования не визуализировались – BI-RADS 0. При проведении мультипараметрического УЗИ с СЭГ выявлено гипоэхогенное образование неправильной формы с нечеткими контурами размерами 6x5 мм. При компрессионной СЭГ образование картировалось 3-4 эластотипом – BI-RADS 4c. Метастатического изменения аксиллярных ЛУ по данным УЗИ выявлено не было.

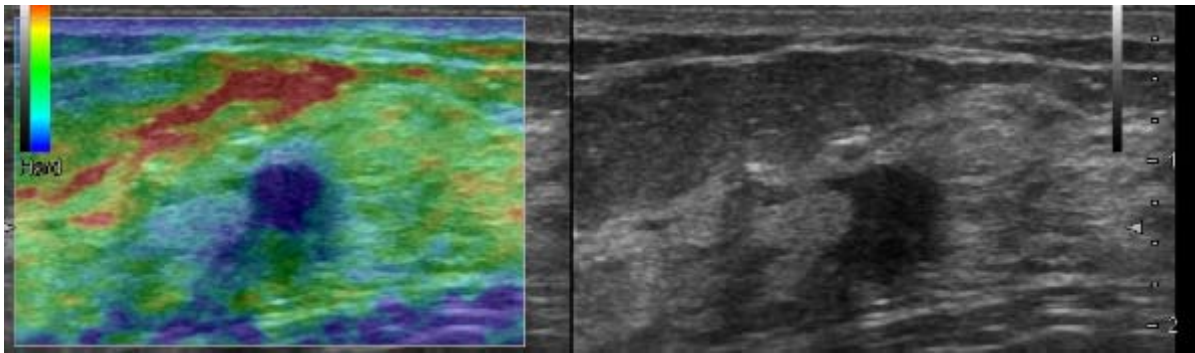
По результатам биопсии под контролем УЗИ был верифицирован инвазивный неспецифический рак молочной железы, G1, люминальный А молекулярный подтип, cT₁N₀M₀.

Маркировка СЛУ производилась двумя методами: с помощью МКВ и РФП. Локализация предполагаемого СЛУ по данным двух методов совпала. Больной выполнена органосохраняющая операция правой молочной железы с БСЛУ.

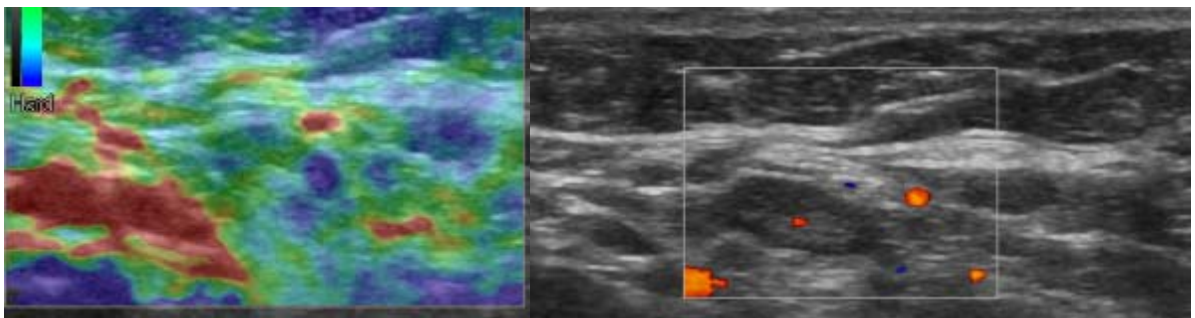
Послеоперационный материал: Инвазивная неспецифицированная (NST) карцинома правой молочной железы в виде двух узлов G2 (2+3+1) 6 мм и G2 (2+3+1) 5,3 мм в наибольшем измерении, с выраженным внутрипротоковым компонентом солидного и криброзного типов pG2 с апикальными некрозами. 4 исследованных лимфоузла (из них 1 сигнальный) без метастазов. pT_{1b(m)}N₀M₀ ICD-O code 8500/3.



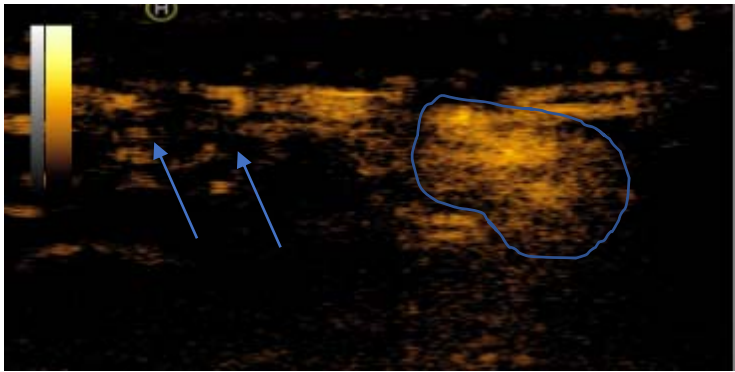
a



6



B



Г

Рисунок 78 – Мультиmodalная лучевая картина образования правой молочной железы и аксиллярных ЛУ. ГЗ: неспецифицированный рак молочной железы, люминальный А молекулярный подтип

- а – ЦМГ MLO проекция, ACR_c тип плотности молочных желез, узловые образования не визуализируются, BI-RADS 0;
- а – Мультипараметрическая ультразвуковая картина: гипоэхогенное образование неправильной формы, с нечеткими контурами, размерами 6×5 мм. При компрессионной СЭГ картируется 3-4 эластотипом, BI-RADS 4c;
- б – Мультипараметрическая ультразвуковая картина: неизмененного аксиллярного лимфатического узла, с сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой. При компрессионной СЭГ ЛУ картируется 2 эластотипом;
- в – Режим контрастной гармоники. Линия контрастного усиления от лимфатического сосуда (указано стрелкой), подходящая к зоне аккумуляции контрастного препарата (обведено синей линией), в сигнальном лимфатическом узле.

Следует отметить, что второй опухолевый фокус методами лучевой диагностики не визуализировался.

В дальнейшем пациентке было выполнена конформная дистанционная лучевая терапия тканей правой молочной железы СОД 50 Гр в режиме гипофракционирования с дальнейшим проведением «boost» на область ложа удаленной опухоли правой молочной железы.

Глава 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С СОНОЭЛАСТОГРАФИЕЙ И КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1 Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование

В данное исследование были включены 43 пациентки с унифокальными формами РМЖ T₂₋₄N₀₋₂M₀, которым трижды проводилось мультипараметрическое ультразвуковое исследование с соноэластографией и контрастным усилением на фоне неoadьювантной химиотерапии до начала исследования, после двух циклов (или в середине курса НХТ) и после завершения НХТ. Данное исследование включало только оценку первичной опухоли, оценка динамики состояния регионарных ЛУ не входила в задачу исследования. Регистрировались следующие показатели: размер первичной опухоли (Д×Ш×В) в мм; показатели жесткости с определением эластотипа и коэффициента жесткости StR; оценка васкуляризации с помощью контрастного усиления (2,5 мл Соновью) с определением паттерна контрастирования и проведением ТИС-анализа с определением типа кинетической кривой, и расчета показателей ПИ и ВПИ.

Ответ опухоли на проводимое лечение оценивался согласно системе RECIST 1.1, которая включала в себя четыре критерия ответа: частичный регресс (уменьшение наибольшего диаметра опухоли не менее чем на 30%); полный регресс (исчезновение опухолевого узла на фоне лечения); прогрессирование (увеличение размеров опухоли не менее чем на 20%); стабилизация (сохранение размеров). Распределение критериев ответа на НХТ, согласно системе RECIST 1.1, у пациенток, вошедших в группу оценки эффективности НХТ с помощью МКВ, представлено в таблице 65.

Таблица 65 – Распределение критериев ответа на НХТ, согласно системе RECIST 1.1, в середине и после проведения лечения

Критерий ответа по RECIST 1.1 в середине лечения	n	%	Критерий ответа по RECIST 1.1 после лечения	n	%
Частичный регресс	34	79,0	Частичный регресс	27	62,8
Стабилизация	9	21,0	Стабилизация	10	23,2
Полный регресс	0	0	Полный регресс	6	14,0
Итого	43	100	Итого	43	100

Патоморфологический ответ оценивался с помощью классификации по Miller & Payne [236] и по системе RCB (Residual Cancer Burden) [237]. Согласно классификации Miller & Payne, выделено пять степеней патоморфоза опухоли:

I степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;

II степень – незначительное уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли остается высокой;

III степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%;

IV степень – на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявляются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток;

V степень или полный патоморфологический регресс (англ. – pathological complete response, pCR) – опухолевые клетки отсутствуют в первичной опухоли и лимфатических узлах.

По данным математической системы «ложа остаточной опухоли» (RCB), определялся класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

Класс RCB – 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) – значение индекса 0;

Класс RCB – I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;

Класс RCB – II (умеренная остаточная опухоль) – 1,36–3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

Класс RCB – III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Результаты патоморфологического исследования ложа опухоли после НХТ представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Распределение степеней и классов патоморфологических ответов у больных после проведения НХТ

Патоморфологический ответ по системе M&P	n	%	Патоморфологический ответ по системе RCB	n	%
1 степень	7	16,3	0 класс	7	16,3
2 степень	4	9,3	1 класс	7	16,3
3 степень	16	37,2	2 класс	19	44,1
4 степень	6	13,9	3 класс	10	23,3
5 степень	10	23,3			
Итого	43	100	Итого	43	100

После окончательного гистологического заключения проведен анализ корреляции размеров, показателей жесткости и перфузионных характеристик опухоли на разных этапах неoadьювантной химиотерапии для каждой степени лечебного патоморфоза.

6.2 Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы с помощью ультразвукового исследования, основанного на динамике изменения размеров первичной опухоли

Перед началом лечения минимальный определяемый размер первичной опухоли составлял 12 мм, максимальный – 61 мм (средний размер ($M \pm \sigma$) 34 ± 14 мм).

После курса НХТ данные показатели изменились, результаты расчетов изменения размеров опухоли на фоне проведения НХТ представлены в таблице 67 и на рисунке 79.

Таблица 67 – Сведения о динамике изменения размера РМЖ на фоне проведения химиотерапии ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исследование			p	d% (1–2)	d% (1–3)
	1-е	2-е	3-е			
Размер опухоли (мм)						
$M \pm \sigma$	34 ± 14 (2***, 3***)	22 ± 11 (1***, 3***)	13 ± 9 (1***, 2***)	$< 0,001^{\wedge}$	-33,3 [-49,0; -19,7]	-59,6 [-77,5; -40,0] #
Me [Q1; Q3]	30 [23; 46] (2***, 3***)	19 [13; 26] (1***, 3***)	11 [7; 19] (1***, 2***)	$< 0,001^{\text{“}}$		

Примечание. *** – в скобках цифрами указаны периоды исследования, при сравнении которых различия соответствующих показателей значимы при $p < 0,00$;

– различия с соответствующим показателем d% (1–2) значимы при $p \leq 0,01$;

d% = (последующее – исходное) / исходное $\times 100$ (%);

\wedge – значимость ДА для повторных измерений; “ – значимость рангового ДА по Фридману (для зависимых выборок).

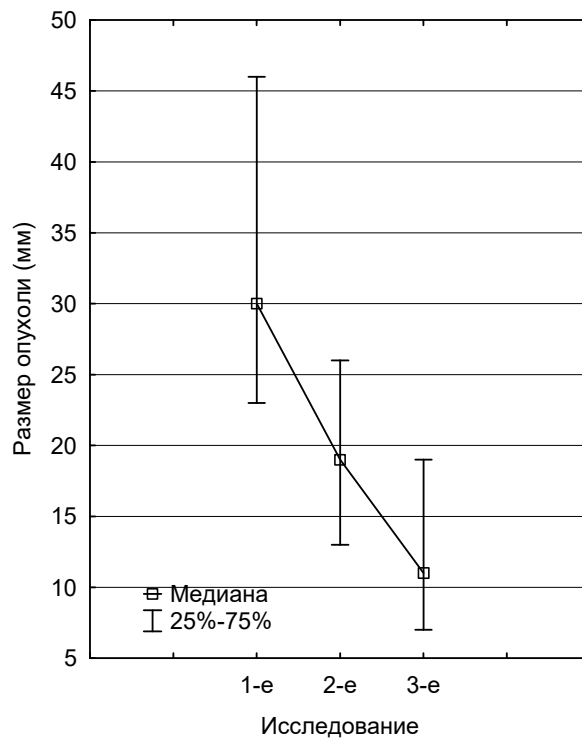


Рисунок 79 – Динамика изменения размера РМЖ на фоне проведения химиотерапии

Согласно полученным результатам, динамика уменьшения размеров наибольшего диаметра опухолевого узла между первым и вторым исследованием в среднем составила -33,3 [-49,0; -19,7], между первым и третьим -59,6 [-77,5; -40,0].

У 6-ти больных по данным мультипараметрического УЗИ отмечалось исчезновение опухолевого узла на фоне НХТ, по данным патоморфологической системы оценки ответа опухоли на проводимое лечение по Miller and Payne – 5 степень лекарственного патоморфоза наблюдалась у 5-ти, а 4 степень – у одной пациентки. Всего 5 степень патоморфологического регресса по Miller and Payne, отображающая полный патоморфологический регресс с полным исчезновением опухолевых клеток в ложе, определялась у 10 из 43 пациенток. Из них только у 5-ти удалось предугадать полный патоморфологический регресс по динамике уменьшения размеров первичной опухоли. У других 5-ти пациенток по динамике уменьшения размеров был определен частичный регресс. В данном случае за остаточную опухолевую ткань возможно были приняты участи фиброза и жировой дегенерации, которые сформировались вследствие воздействия НХТ на опухолевую ткань.

Результаты расчета диагностической эффективности УЗИ в предсказании полного патоморфологического регресса, основанной на динамике уменьшения размера первичной опухоли, представлены в таблице 68.

Таблица 68 – Диагностическая эффективность УЗ метода в предсказании полного патоморфологического ответа опухоли на НХТ на основании изменении размеров первичной опухоли

УЗ заключение	Гистологическое заключение по Miller and Payne		Всего
	Полный патоморфологический регресс	4,3,2,1 степени лечебного патоморфоза	
Исчезновение опухолевого узла по данным УЗИ (положительный результат теста)	5 (истинноположительный результат)	1 (ложноположительный результат)	6
Остаточная опухолевая ткань по данным УЗИ (отрицательный результат теста)	5 (ложноотрицательный результат)	32 (истинноотрицательный результат)	37
Итого	10	33	43

Диагностическая эффективность УЗИ в предсказании полного лечебного патоморфоза на основании измерения размера опухоли составила: чувствительность – 50,0%; специфичность – 97,0%; точность – 86,0%: ПЦПР – 83,3%; ПЦОР – 86,5%.

6.3 Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы по динамике изменения показателей жесткости первичной опухоли при соноэластографии

В предыдущих исследованиях нами была определена возможность использования СЭГ в оценке эффективности НХТ местнораспространенного РМЖ за счет степени изменения показателей жесткости. В настоящем исследовании метод СЭГ использовался в качестве метода сравнения, для решения данной задачи была набрана новая группа пациенток для сравнительного анализа эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ.

Были проанализированы данные динамики изменения показателей жесткости при соноэластографии на фоне проводимой НХТ.

Перед лечением показатели жесткости в большинстве случаев характеризовались 4 и 5 эластотипом, 3 эластотип наблюдался только у 1 пациентки, после проведения НХТ у нее был зарегистрирован 3 степень патоморфоза по двум системам оценки (M&P и RCB). Распределение эластотипов перед проведением НХТ представлено на рисунке 80.

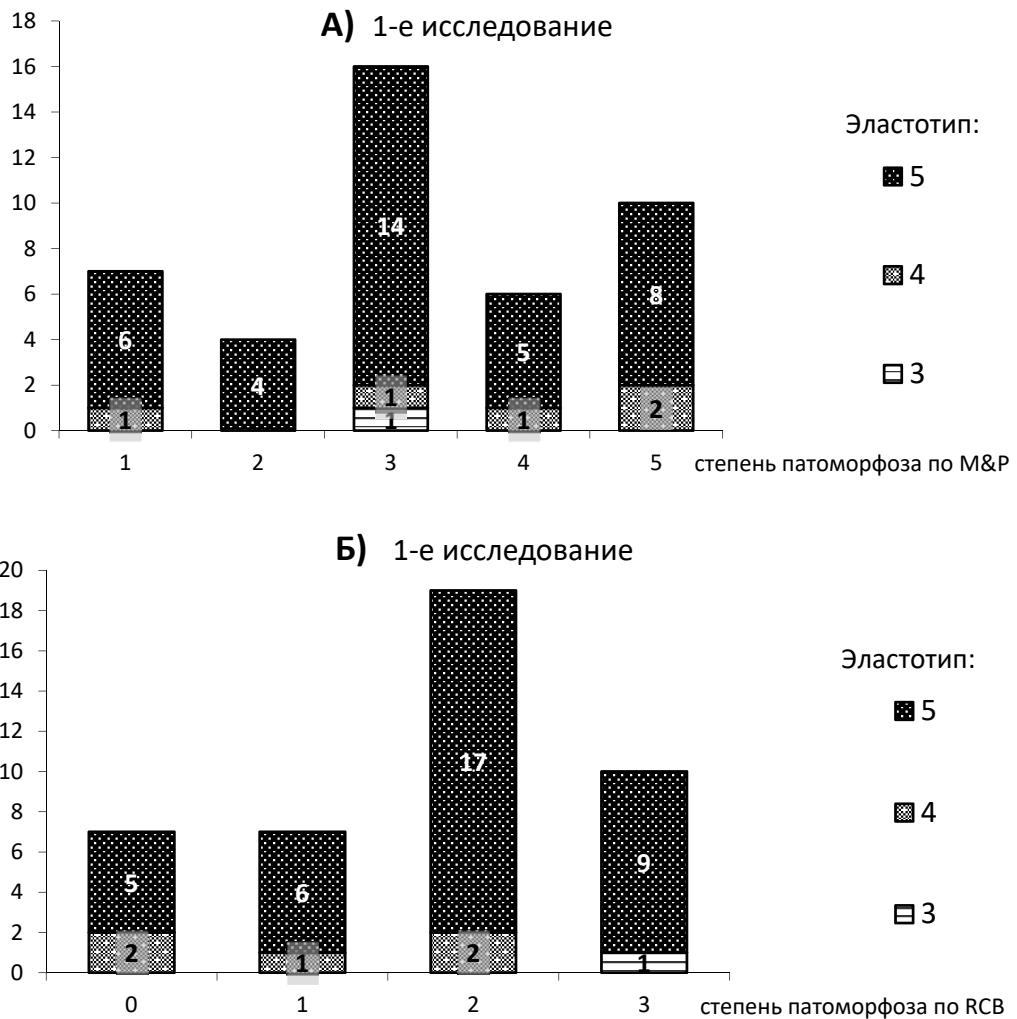


Рисунок 80 – Распределение эластотипов перед проведением химиотерапии при разных степенях патоморфоза по классификации M&P (А) и RCB (Б) (абс. ч.)

После 2-х циклов химиотерапии наблюдались выраженные изменения в распределении эластотипов (Рисунок 81а): при 5 степени патоморфоза по M&P снижение жесткости происходило до 4 эластотипа (у 1 пациентки), до 3-го (у 2-х) и до 2-го (у 7-ми), при других степенях патоморфоза значимое снижение жесткости происходило до 4 эластотипа, а 2 эластотип определялся только у 1 пациентки при 2-й, 3-й и 4-й степени, а при 5-й степени не выявлялся. При 0 классе RCB преимущественно отмечалось снижение жесткости опухоли до 2 эластотипа у 5 пациентов, до 3-го и до 4 эластотипа у 2 пациенток, при этом при других классах снижение жесткости до 2 эластотипа было менее выраженным и наблюдалось только у 2-3 пациенток в классах 1 и 2 соответственно, а при 3 классе выраженного снижения жесткости не происходило (Рисунок 81б).

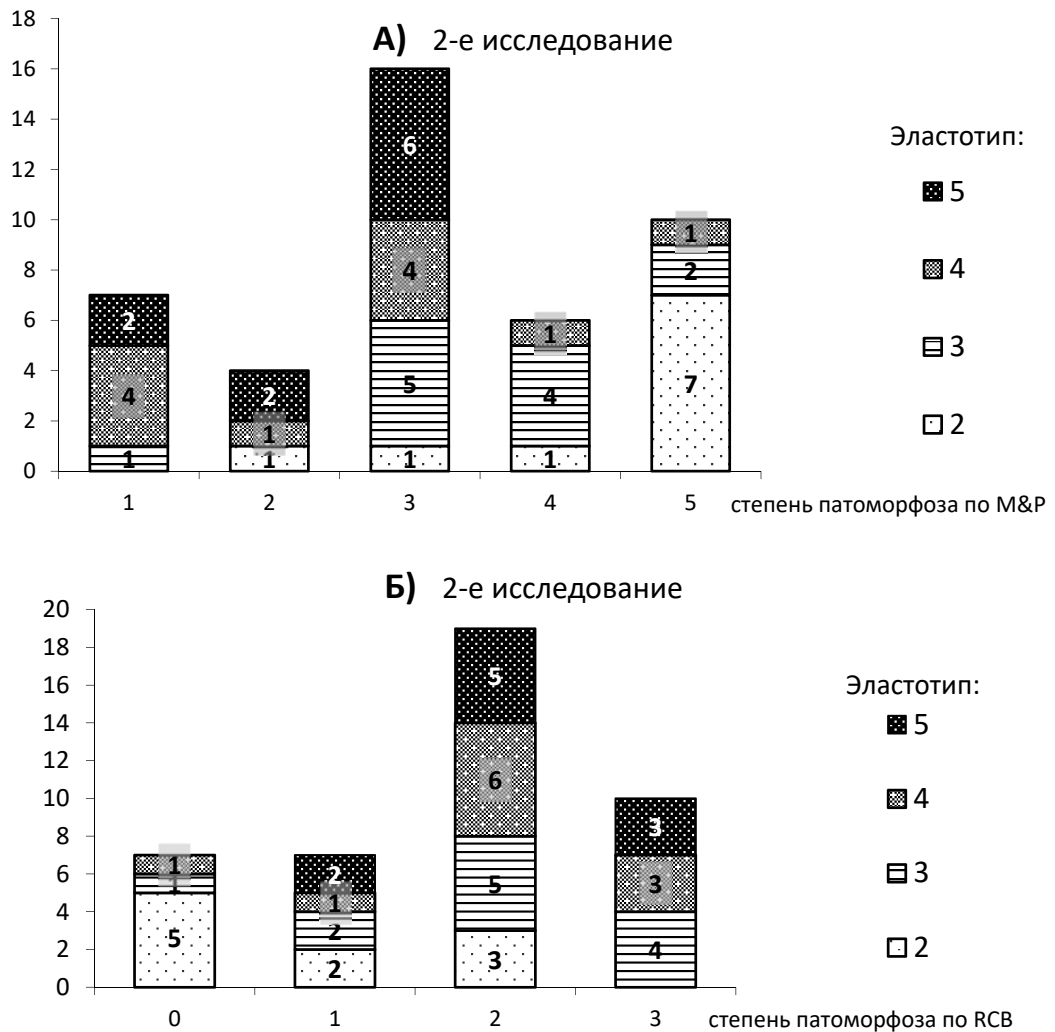


Рисунок 81 – Распределение эластотипов после двух циклов химиотерапии при разных степенях патоморфоза по классификации M&P (А) и RCB (Б) (абс.ч.)

После проведения неoadъювантной химиотерапии при 4-й и 5-й степенях патоморфоза по M&P отмечалось снижение жесткости до 2 эластотипа в 100% случаев, при 1 степени патоморфоза жесткость снизилась до 2 эластотипа только у одной пациентки, у других пациенток снижение жесткости не произошло, так как у них регистрировался 4 и 5 эластотипы (Рисунок 82а). Такая же картина наблюдалась при 0 классе RCB, где жесткость снизилась до нормальных значений и соответствовала 2 эластотипу в 100% случаев. При 3 классе результаты были противоположными: 2 эластотип наблюдался только у 1 пациентки, 3-й у 4-х, 4-й у 4-х и 5-й у 1 пациентки (Рисунок 82б).

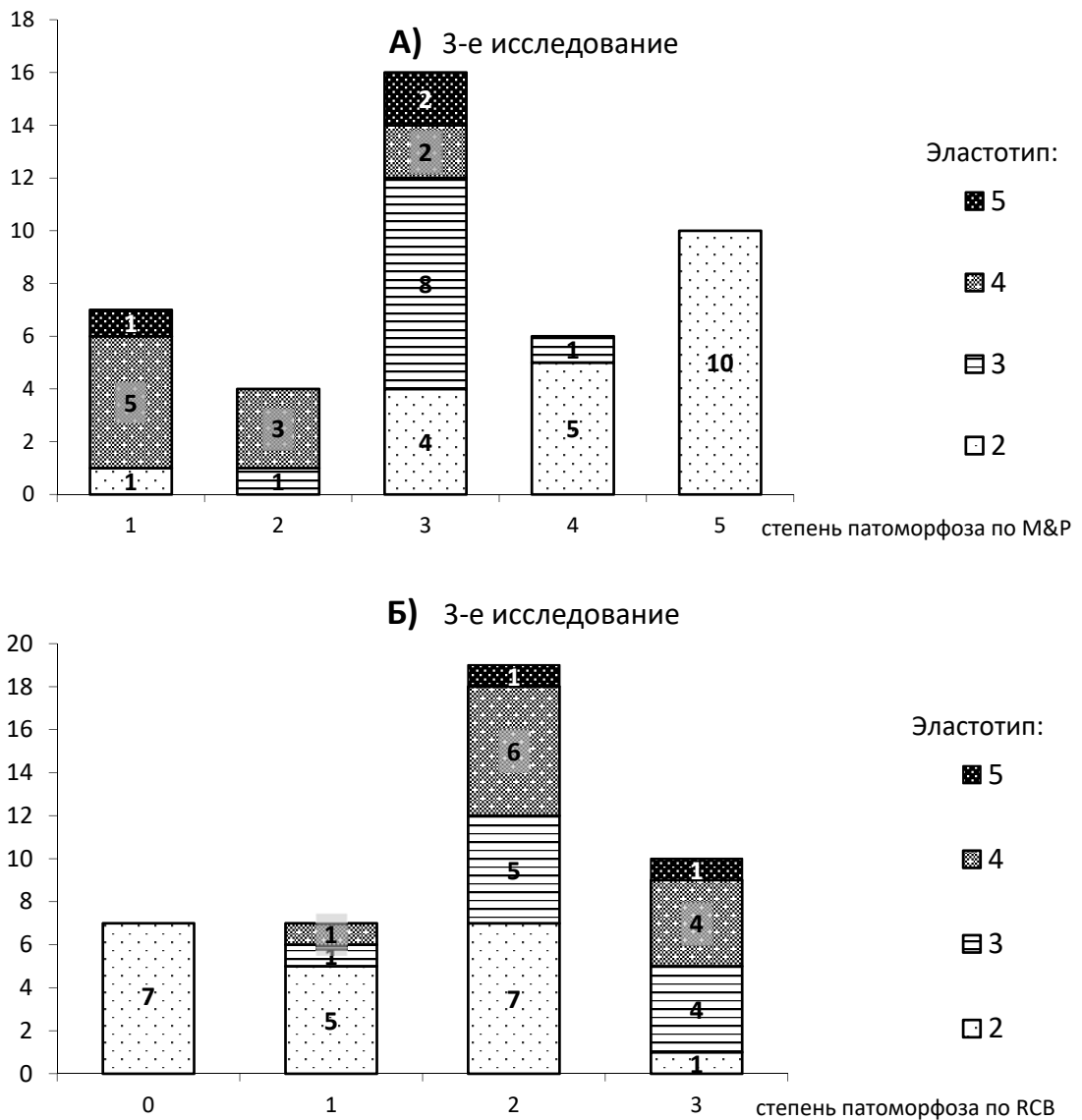


Рисунок 82 – Распределение эластотипов после проведения химиотерапевтического лечения при разных степенях патоморфоза по классификации M&P (А) и RCB (Б) (абс. ч.)

Рисунки 80, 81 и 82 демонстрируют выраженное снижение жесткости до 2 эластотипа при полном лечебном патоморфозе опухоли после 2 курсов НХТ и нормализацию показателей жесткости (до 2 эластотипа) по окончании лечения. И наоборот, в первичных опухолях, не ответивших на НХТ, выраженного снижения жесткости не наблюдалось (преимущественно сохранялся 4 эластотип). Полученные результаты демонстрируют снижение доли 4-х и 5-х эластотипов на фоне химиотерапии и увеличение доли 2 эластотипа ($p_{1-2} < 0,001$ и $p_{1-3} < 0,001$) (таблица 69).

Таблица 69 – Распределение эластотипов на фоне проведения химиотерапии

Эласто-тип	Исследование								
	1-е (n = 43)			2-е (n = 43)			3-е (n = 43)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
2	0	0,0	0,0-8,2	10	23,3	13,2-37,7	20	46,5	32,5-61,1
3	1	2,3	0,4-12,1	12	27,9	16,7-42,7	10	23,3	13,2-37,7
4	5	11,6	5,1-24,5	11	25,6	14,9-40,2	10	23,3	13,2-37,7
5	37	86,0	72,7-93,4	10	23,3	13,2-37,7	3	7,0	2,4-18,6

Также у 20-ти больных отмечалось снижение показателей жесткости опухолевого узла до 2 эластотипа после НХТ. Ответ опухоли на проводимое лечение по Miller and Payne 5 степени лекарственного патоморфоза наблюдался у 10-ти, 4 степень у 5-ти, 3 степень у 5-ти больных. Всего 5 степень полного патоморфологического регресса по Miller and Payne с исчезновением опухолевых клеток в ложе определялась у 10 из 43 пациенток. Из них, удалось предугадать полный патоморфологический регресс первичной опухоли по динамике уменьшения показателей жесткости до 2 эластотипа у 9-ти. Следовательно, у 11 пациенток по данным эластографии определялся 2-й эластотип, а по данным патоморфологического исследования – ответ на лечение был неполным.

Расчет диагностической эффективности УЗИ в предсказании полного патоморфологического регресса, основанный на динамике уменьшения показателей жесткости первичной опухоли, представлен в таблице 70.

Таблица 70 – Диагностическая эффективность соноэластографии в предсказании полного патоморфологического ответа опухоли на НХТ по изменению показателей жесткости первичной опухоли

СЭГ заключение	Гистологическое заключение по Miller and Payne		Всего
	Полный патоморфологический регресс	4,3,2,1 степени лечебного патоморфоза	
Показатели жесткости соответствуют 2 эластотипу (положительный результат теста)	9 (истинноположительный результат)	10 (ложноположительный результат)	19
Показатели жесткости соответствуют 3,4,5 эластотипу (отрицательный результат теста)	1 (ложноотрицательный результат)	23 (истинноотрицательный результат)	24
Итого	10	33	43

Диагностическая эффективность СЭГ, основанном на измерении жесткости опухоли, в предсказании полного лечебного патоморфоза, составила: чувствительность – 90,0%; специфичность – 69,7%; точность – 74,4%: ПЦПР – 47,4%; ПЦОР – 95,8%.

6.4 Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с помощью ультразвукового исследования, основанного на динамике изменения перфузионных показателей первичной опухоли

В ходе исследования были проанализированы данные, полученные при контрастном усилении (2,5 мл Соновью). Перед лечением спикурообразный паттерн контрастирования регистрировался у 36 пациенток (83,7%), спиралевидный паттерн у 7 пациенток (16,3%), остальные паттерны контрастирования, в том числе аконтрастный, не определялись (Рисунок 83).

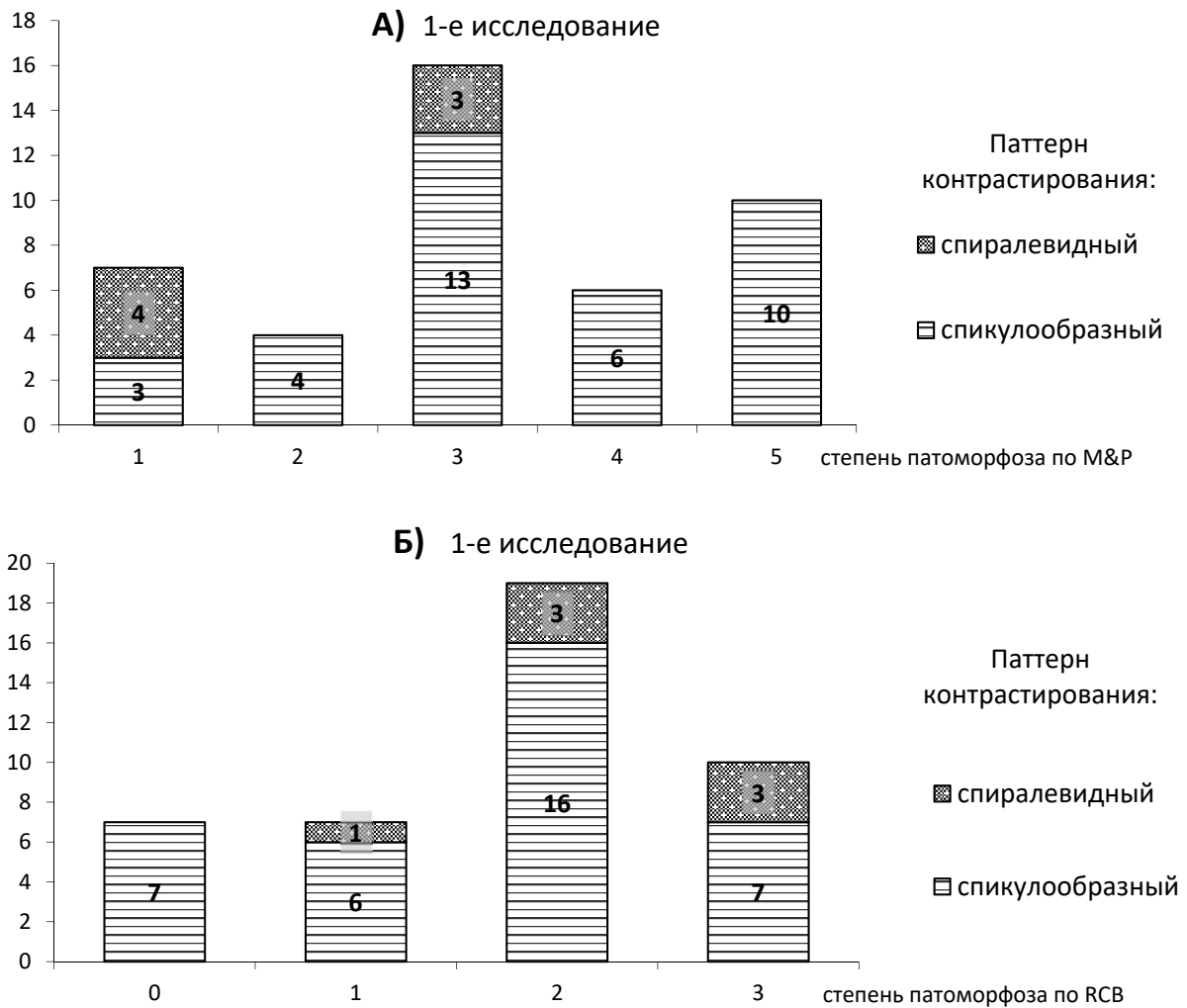


Рисунок 83 – Распределение паттернов контрастирования перед проведением химиотерапии при разных степенях патоморфоза по классификации M&P (А) и RCB (Б) (абс. ч.)

После 2-х циклов химиотерапии определяли следующие варианты паттернов контрастирования (Рисунок 84а): при 5 степени патоморфоза по M&P изменение васкуляризации на аконтрастный паттерн отмечалось у 9 пациенток, при 4 степени у 5-ти, при 3 степени у 2-х пациенток. При остальных степенях лечебного патоморфоза паттерны контрастирования после 2-х циклов НХТ оставались неизменными. Аналогичная ситуация наблюдалась при оценке результатов НХТ по системе RCB: изменение васкуляризации на аконтрастный паттерн также преимущественно отмечалось у пациенток с 0-м, 1-м и 2-м классом, а при 3 классе изменения паттерна контрастирования не происходило (Рисунок 84б).

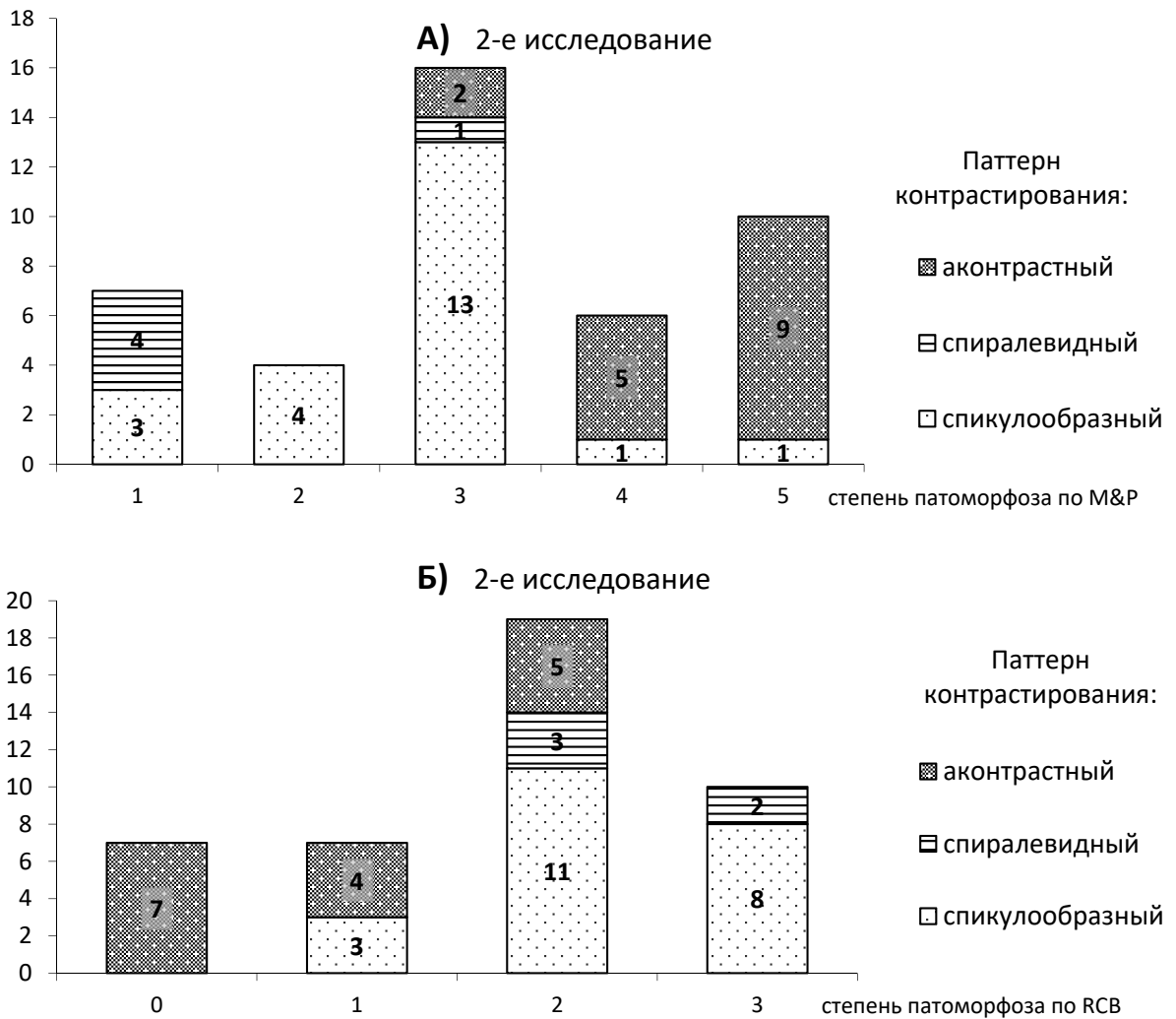


Рисунок 84 – Распределение паттернов контрастирования после двух циклов химиотерапии при разных степенях патоморфоза по классификации M&P (А) и RCB (Б) (абс.ч.)

После неoadьювантной химиотерапии при 4-й и 5-й степенях патоморфоза по M&P отмечалось изменение паттерна контрастирования на аконтрастный в 100% случаев, при 1 степени патоморфоза изменения паттерна контрастирования не наблюдалось (Рисунок 85а). При 0 классе RCB изменение паттерна контрастирования на аконтрастный также наблюдалось в 100% случаев. При 3 классе изменение контрастирования на аконтрастный тип произошло в одном только случае (Рисунок 85б).

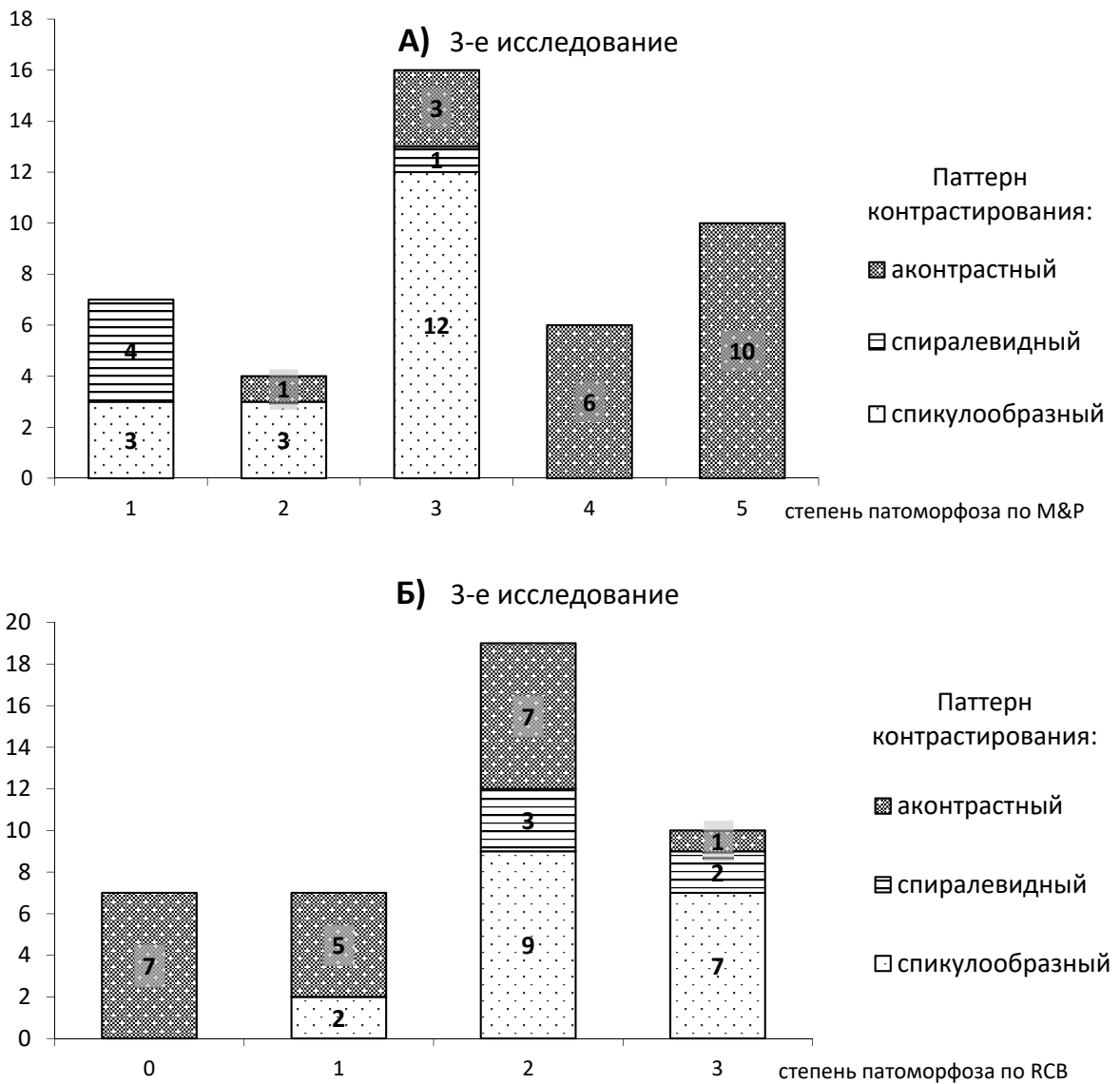


Рисунок 85 – Распределение паттернов контрастирования после проведения химиотерапевтического лечения при разных степенях патоморфоза по классификации M&P (А) и RCB (Б) (абс. ч.)

Как видно из таблицы 71, на фоне химиотерапии доля спикулообразного паттерна значительно снизилась, а доля аконтрастного – значительно увеличилась ($p_{1-2} < 0,001$ и $p_{1-3} < 0,001$).

Таблица 71 – Распределение паттернов контрастирования на фоне проведения химиотерапии

CEUS Паттерн	Исследование								
	1-е (n = 43)			2-е (n = 43)			3-е (n = 43)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
спикулообразный	36	83,7	70,0-91,9	22	51,2	36,8-65,4	18	41,9	28,4-56,7
спиралевидный	7	16,3	8,1-30,0	5	11,6	5,1-24,5	5	11,6	5,1-24,5
аконтрастный	0	0,0	0,0-8,2	16	37,2	24,4-52,1	20	46,5	32,5-61,1

Также выявлено, что из 20-ти пациенток с изменением паттерна контрастирования опухолевого узла на фоне НХТ на аконтрастный по системе Miller and Payne – 5 степень лекарственного патоморфоза наблюдалась у 10-ти, а 4-я и 3-я степень у 6-ти и у 3-х пациенток (соответственно). Всего 5 степень полного патоморфологического регресса с исчезновением опухолевых клеток в ложе по Miller and Payne определялась у 10 из 43 пациенток. Из них, удалось предугадать полный патоморфологический регресс первичной опухоли по исчезновению контрастного усиления в проекции опухоли у 10-ти. Следовательно, у 10 пациенток по данным КУЗИ определялся аконтрастный паттерн, а по данным патоморфологического исследования – ответ на лечение был неполным.

Результаты расчета диагностической эффективности КУЗИ в предсказании полного патоморфологического регресса с аконтрастным паттерном контрастирования представлены в таблице 72.

Таблица 72 – Эффективность УЗ метода в предсказании полного патоморфологического ответа опухоли на НХТ по изменению паттерна контрастирования первичной опухоли

КУЗИ заключение	Гистологическое заключение по Miller and Payne		Всего
	Полный патоморфологический регресс	4,3,2,1 степени лечебного патоморфоза	
Аконтрастный паттерн контрастирования (положительный результат теста)	10 (истинноположительный результат)	10 (ложноположительный результат)	20
Спикулообразный и спиралевидный паттерны контрастирования (отрицательный результат теста)	0 (ложноотрицательный результат)	23 (истинноотрицательный результат)	23
Итого	10	33	43

Эффективность КУЗИ в предсказании полного лечебного патоморфоза по измерению паттерна контрастирования составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 69,7%; точность – 76,7%; ПЦПР – 50,0%; ПЦОР – 100,0%.

В ходе работы были проанализированы значения пиковой интенсивности (ПИ) по данным КУЗИ до начала лечения, после двух циклов НХТ и после НХТ.

Перед лечением значение ПИ первичной опухоли составляло 11, после 2-х курсов НХТ – 8, в конце лечения – 6, результаты расчетов изменения ПИ на фоне проведения НХТ представлены в таблице 73 и на рисунке 86.

Таблица 73 – Сведения о динамике изменения пиковой интенсивности на фоне проведения химиотерапии

Показатель	Исследование			p	d% (1–2)	d% (1–3)
	1-е	2-е	3-е			
ПИ (Me [Q1; Q3])	11 [8; 12] (2***, 3***)	6 [0; 10] (1***, 3***)	4 [0; 8] (1***, 2***)	< 0,001“	-57,1 [-100,0; 0,0]	-70,0 [-100,0; -16,7]#

Примечание. *** – в скобках цифрами указаны периоды исследования, при сравнении которых различия соответствующих показателей значимы при $p < 0,00$;
– различия с соответствующим показателем d% (1–2) значимы при $p \leq 0,01$;
d% = (последующее – исходное) / исходное $\times 100$ (%);
“ – значимость рангового ДА по Фридману (для зависимых выборок)

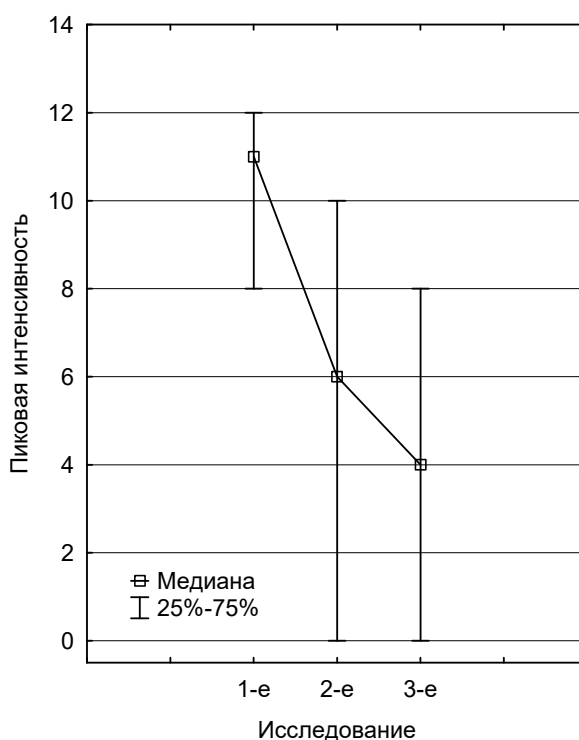


Рисунок 86 – Динамика изменения пиковой интенсивности на фоне проведения химиотерапии

Согласно полученным результатам, динамика снижения ПИ опухолевого узла между первым и вторым исследованием в среднем составила -57,1 [-100,0; 0,0], между первым и третьим -70,0 [-100,0; -16,7].

У 14-ти пациенток с аконтрастным паттерном контрастирования и снижением показателей ПИ до 0 значений на фоне НХТ, по Miller and Payne – 5 степень

лекарственного патоморфоза наблюдалась у 10-ти, а 4 степень у 4-х. Всего 5 степень полного патоморфологического регресса по Miller and Payne определялась у 10 из 43 пациенток, подтвержденная исчезновением контрастирования первичной опухоли у всех.

Результаты расчета эффективности КУЗИ в предсказании полного патоморфологического регресса по исчезновению контрастирования первичной опухоли представлены в таблице 74.

Таблица 74 – Эффективность КУЗИ в предсказании полного патоморфологического ответа опухоли на НХТ по изменению показателей контрастирования первичной опухоли

КУЗИ заключение	Гистологическое заключение по Miller and Payne		Всего
	Полный патоморфологический регресс	4,3,2,1 степени лечебного патоморфоза	
Аконтрастный паттерн контрастирования; ПИ=0 (положительный результат теста)	10 (истинноположительный результат)	4 (ложноположительный результат)	14
Спикулообразный и спиралевидный паттерны контрастирования; ПИ >0 (отрицательный результат теста)	0 (ложноотрицательный результат)	29 (истинноотрицательный результат)	29
Итого	10	33	43

Эффективность КУЗИ в предсказании полного лечебного патоморфоза по определению аконтрастного паттерна и снижению показателей ПИ до 0 значений составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 87,9%; точность – 90,7%; ПЦПР – 71,4%; ПЦОР – 100,0%.

Для оценки достоверности различий между показателями эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ в оценке эффективности НХТ РМЖ были рассчитаны доверительные интервалы (таблица 75).

Таблица 75 – Показатели эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ в оценке эффективности НХТ рака молочной железы.

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
В-режим ⁽¹⁾	50,0 ⁽³⁾ [23,6; 71,3]	97,0 ⁽²⁾ [84,6; 99,8]	86,0 [71,3; 94,2]	83,3 [36,4; 99,12]	86,5 [72,0; 94,9]
СЭГ ⁽²⁾	90,0 [59,5; 98,2]	69,7 ⁽¹⁾ [52,6; 82,6]	74,4 [59,7; 85,07]	47,4 [27,3; 68,2]	95,8 [79,7; 99,2]
КУЗИ ⁽³⁾	100,0 ⁽⁴⁾ [72,2; 100,0]	87,9 [72,6; 95,2]	90,7 [78,4; 96,3]	71,4 [45,3; 88,3]	100,0 [85,6; 100,0]

Примечание. В круглых скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$. Пример: ⁽⁴⁾ – в сторону увеличения; ⁽¹⁾ – в сторону уменьшения.

Согласно таблице 75, чувствительность КУЗИ в оценке эффективности НХТ рака молочной железы статистически значимо превышает показатели чувствительности В-режима, так как доверительные интервалы не перекрываются ($p < 0,05$). Остальные показатели диагностической эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ сопоставимы, так как доверительные интервалы перекрываются ($p > 0,05$). При сравнении диагностической эффективности СЭГ и В-режима было определено, что показатели специфичности В-режима статистически значимо превышают показатели специфичности СЭГ, так как доверительные интервалы не перекрываются ($p < 0,05$).

Следовательно, совместное использование данных ультразвуковых режимов (В-режим, СЭГ и КУЗИ) обеспечивает общую высокую диагностическую эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования.

Исчезновение визуализации первичной опухоли после проведения НХТ является достоверным показателем полного ответа.

Визуализация остаточной опухоли в В-режиме, но отсутствие жестких участков в режиме СЭГ и контрастного усиления в режиме контрастной гармоника, также может свидетельствовать о наличии полного ответа на НХТ.

6.5 Клиническое наблюдение

Пациентка, 42 года, с отягощенным онкологическим анамнезом (у мамы РМЖ) самостоятельно обнаружила узловое образование в правой молочной железе, которое быстро увеличивалось в размерах. При осмотре пальпировались увеличенные, плотные правые аксиллярные ЛУ. Пациентке была выполнена трепан-биопсия с последующим гистологическим исследованием, по результатам которого был верифицирован неспецифицированный рак молочной железы, трижды негативный молекулярный подтип. Данные ОФЭКТ представлены на Рисунке 87.

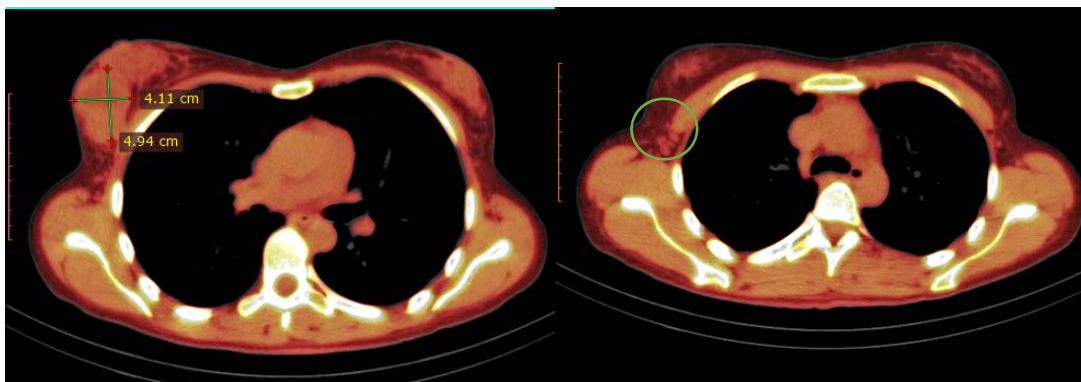


Рисунок 87 – ОФЭКТ карциномы правой молочной железы с вторичным изменением правых аксиллярных ЛУ. ГЗ: неспецифицированный рак молочной железы, трижды негативный молекулярный подтип; Ki67 40%; G3

На основании клинико-лучевых данных обследования была установлена стадия cT3N1M0 и назначена неoadьювантная полихимиотерапия.

При мультипараметрическом УЗИ до начала лечения были определены следующие показатели (Рисунок 88).

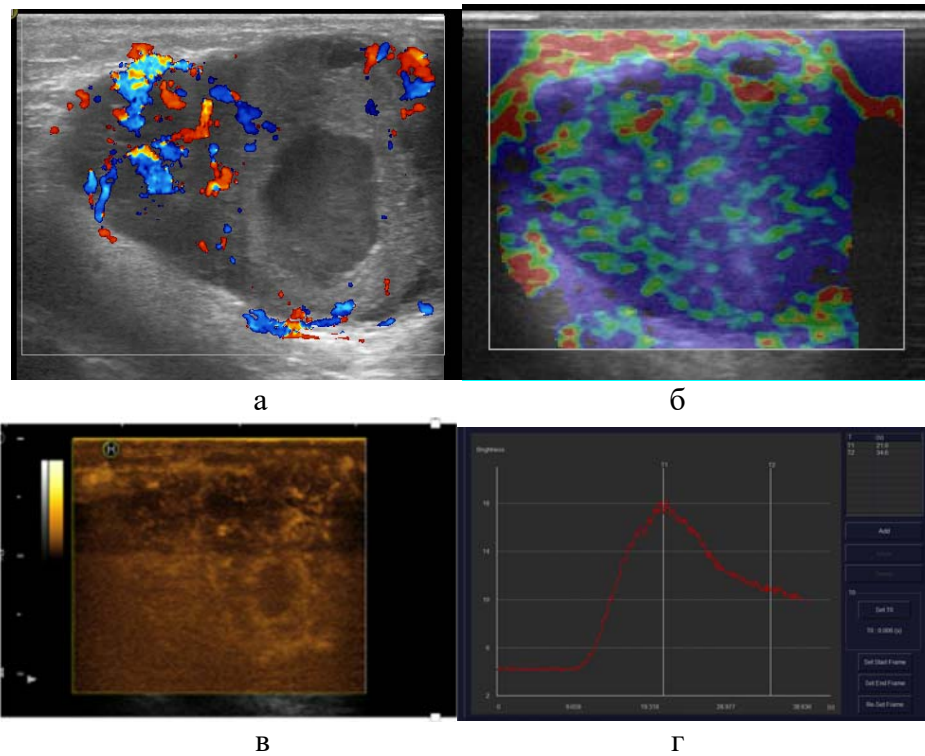


Рисунок 88 – Результаты мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез пациентки. До проведения НХТ

а – эхограмма образования овальной формы с четкими, неровными контурами, неоднородной структуры за счет кистозных включений, в режиме ЦДК определялся гиповаскулярный периферический кровоток, максимальный размер образования 49 мм;
 б – в режиме СЭГ образование картировалось 4 эластотипом;
 в – режим контрастного усиления, определялся спиралевидный паттерн контрастирования с аконтрастными зонами нарушения перфузии;
 г – график зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени, определялся 3 тип кинетической кривой, ПИ=18.

По окончании двух курсов НХТ проведено повторное мультипараметрическое УЗИ для оценки эффективности проводимого лечения (Рисунок 89).

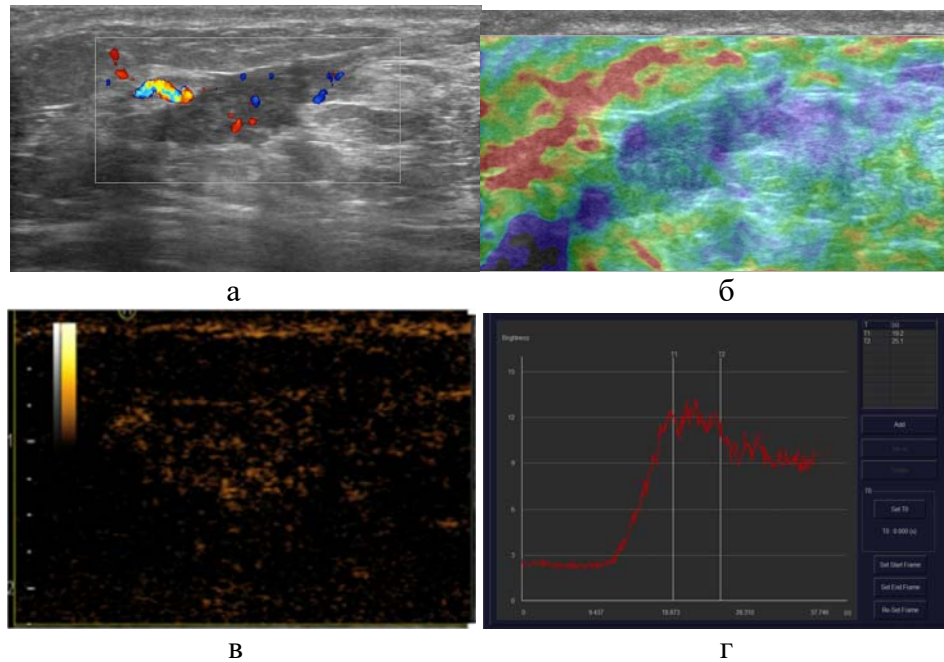


Рисунок 89 – Результаты мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез пациентки. После двух курсов НХТ

а – эхограмма образования вытянутой, овальной формы с четкими, неровными контурами, однородной структуры, в режиме ЦДК определялся единичные локусы кровотока, максимальный размер образования составлял 22 мм;
 б – в режиме СЭГ образование картировалось 2 эластотипом;
 в – режим контрастного усиления, определялся спикурообразный паттерн контрастирования;
 г – график зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени, определялся 2 тип кинетической кривой, ПИ=12.

По результатам динамического УЗИ динамика уменьшения максимального размера опухоли (с 49 мм до 22 мм) соответствовала частичному регрессу (уменьшение на 55%). Также наблюдалось уменьшение жесткости опухоли с 4-го до 2-го эластотипа. В режиме контрастного усиления сохранялась визуализация МКВ в сосудистой сети опухоли, сосудистый рисунок соответствовал спикурообразному паттерну контрастирования, наблюдалось снижение пиковой интенсивности с 18 до 12. Данные СЭГ и КУЗИ также свидетельствовали о частичном регрессе опухоли в ответ на проводимое лечение.

После окончания лечения проведено третье мультипараметрическое УЗИ с измерением максимального размера, жесткости и контрастного усиления опухоли (Рисунок 90).

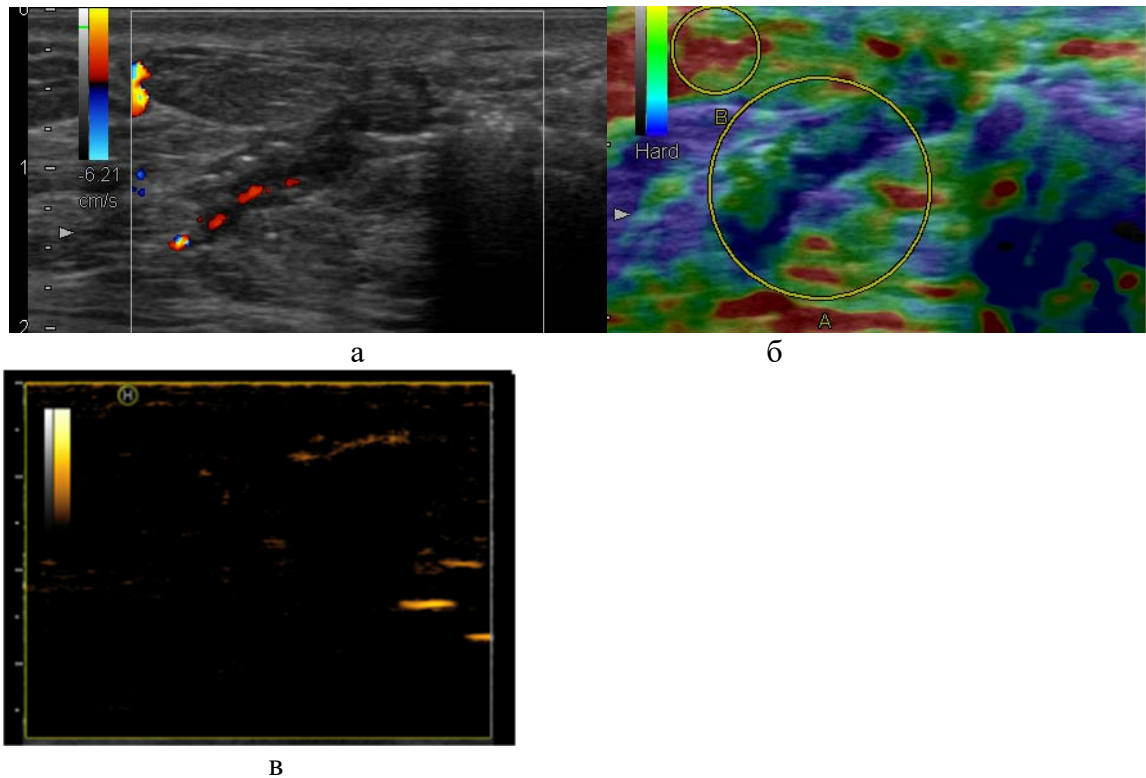


Рисунок 90 – Результаты мультипараметрического ультразвукового исследования молочных желез пациентки. После окончания НХТ

- а – эхограмма образования вытянутой, овальной формы с четкими, неровными контурами, однородной структуры, в режиме ЦДК картировались единичные локусы кровотока, максимальный размер образования составлял 17 мм;
- б – в режиме СЭГ образование картировалось 2 эластотипом;
- в – режим контрастного усиления, определялся аконтрастный паттерн контрастирования;

Динамика уменьшения максимального размера опухоли (с 22 мм до 17 мм) соответствовала стабилизации (уменьшение максимального размера на 23%). Жесткость опухоли соответствовала 2 эластотипу. В режиме контрастного усиления визуализация МКВ в сосудистой сети опухоли отсутствовала, показатель ПИ соответствовал 0. В данном клиническом случае наблюдалось противоречие между показателем изменения максимального размера опухоли, который соответствовал стабилизации по системе RECIST 1.1. и показателями СЭГ и КУЗИ, которые указывали на возможный полный регресс опухоли на проводимое лечение (нормализация жесткости до 2 эластотипа и исчезновение контрастного усиления).

Пациентке была выполнена органосохраняющая операция, по данным патоморфологического исследования послеоперационного материала в ложе опухоли

опухолевые клетки обнаружены не были, что соответствовало полному патоморфологическому регрессу, т.е. V степени по системе Miller&Payne и 0 классу по системе RCB.

Следовательно, визуализируемое в В-режиме образование после проведения НХТ не всегда соответствует остаточной опухолевой ткани и может быть отображением ложа опухоли, состоящего из участков фиброза и жировой ткани. Снижение показателей жесткости до нормальных значений и отсутствие контрастного усиления в проекции опухолевого ложа может указывать на отсутствие опухолевой ткани.

**Глава 7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
С ЭЛАСТОГРАФИЕЙ И КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА
И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ
ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

7.1 Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование

Исходно в анализ были включены 134 пациента, 70 из которых вошли в группу КУЗИ, и 64 – в группу МРТ.

Характеристика выборки пациенток, обследованных с помощью КУЗИ и МРТ, представлены в таблице 76.

Таблица 76 – Характеристика пациентов в группе КУЗИ и группе МРТ

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (≤ 15 мм)		Пальпируемые образования (> 15 мм)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Группа КУЗИ						
Число больных	52		18		70	
Средний возраст, лет (M \pm σ)	53,4 \pm 11,3		46,7 \pm 11,0		51,7 \pm 11,5	
Репродуктивный период	19	35,3	9	50,0	27	39,1
Менопауза	33	64,7	9	50,0	42	60,8
Группа МРТ						
Число больных	34		30		64	
Средний возраст, лет (M \pm σ)	51,6 \pm 10,2		47,6 \pm 10,5		49,7 \pm 10,5	
Репродуктивный период	19	55,9	19	63,3	38	59,4
Менопауза	15	44,1	11	36,7	26	40,6

В ходе работы из 70 больных, исследованных с помощью КУЗИ, при гистологическом исследовании было верифицировано 22 локальных рецидива РМЖ и 48 заболеваний реактивной, доброкачественной природы. В ходе работы из 64 больных, обследованных с помощью МРТ, при гистологическом исследовании было верифицировано 13 локальных рецидивов и 51 доброкачественных реактивных изменений ткани молочной железы.

Распределение новообразований в зависимости от гистологического заключения и метода обследования представлено в таблице 77.

Таблица 77 – Выявленные заболевания в группах КУЗИ и МРТ

Нозологическая форма заболевания	КУЗИ		МРТ	
	n	%	n	%
Фиброз	23	32,9	13	20,3
Лимфатическая киста	7	10,0	6	9,4
Гиперплазированный лимфоузел	1	1,4	-	-
Воспалительные изменения	2	2,9	2	3,1
Локальный фиброаденоматоз	2	2,9	12	18,8
Гранулема	12	17,1	12	18,8
Склерозирующий аденоз	1	1,4	6	9,4
Рецидив РМЖ	22	31,4	13	20,3
Всего	70	100,0	64	100,0

7.2 Оценка эффективности ультразвукового исследования с эластографией и контрастным усилением в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Ультразвуковое исследование с эластографией и контрастным усилением выполнялось пациенткам с пальпируемыми образованиями в области хирургического вмешательства и лучевой терапии по поводу РМЖ. В ходе сопоставления данных, полученных с помощью СЭГ и КУЗИ с данными гистологического анализа, были получены результаты, представленные в таблицах 78, 79.

Таблица 78 – Диагностическая эффективность СЭГ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Диагноз на основании данных соноэластографии	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественные образования (N = 76)	Доброкачественные образования (N = 201)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	21 (истинноположительный результат)	25 (ложноположительный результат)	46
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	1 (ложноотрицательный результат)	23 (истинноотрицательный результат)	24

Ложноположительные результаты наблюдались в 25 случаях, когда по данным СЭГ высказывалось предположение о наличии локального рецидива, а по результатам гистологического исследования определялись реактивные изменения ткани молочной железы, из них в 19 случаях гистологически была подтверждена фиброзная ткань в области послеоперационного шва, в 6 случаях были верифицированы гранулемы. Данные изменения в режиме СЭГ картировались 4-5 эластотипом, а коэффициент жесткости превышал пороговое значение 4,0.

Единственный ложноотрицательный случай был зафиксирован, когда при СЭГ образование картировалось 2 эластотипом, а коэффициент жесткости равнялся 1,96 и не превышал пороговое значение 4,0, но в результате морфологического исследования был подтвержден рецидив РМЖ.

В ходе статистических расчетов были получены следующие показатели диагностической эффективности СЭГ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и локального рецидива рака молочной железы: чувствительность = 95,5%; специфичность = 47,9%; точность = 62,9%; ПЦПР = 45,7%; ПЦОР = 95,8%.

Таблица 79 – Диагностическая эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Диагноз на основании данных соноэластографии	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественные образования (N = 76)	Доброкачественные образования (N = 201)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	21 (истинноположительный результат)	8 (ложноположительный результат)	29
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	1 (ложноотрицательный результат)	40 (истинноотрицательный результат)	41

Согласно данным, представленным в таблице 79, ложноположительные результаты наблюдались в 8 случаях, когда по результатам КУЗИ высказывалось предположение о наличие локального рецидива, а по результатам гистологического исследования определялись реактивные изменения ткани молочной железы, такие как гиперплазированный интрамаммарный лимфатический узел, 2 случая

воспалительного инфильтрата, 3 случая локальной фиброзной ткани, 2 случая гранулем. Во всех 8 случаях ложноположительных результатов по данным КУЗИ наблюдался спикурообразный паттерн контрастирования и 3 или 2 тип кинетической кривой. Единственный ложноотрицательный случай был зафиксирован, когда согласно результатам КУЗИ наблюдался изоконтрастный паттерн контрастирования и 2 тип кинетической кривой, что типично для образования доброкачественной природы, а по результатам гистологического исследования был верифицирован рецидив РМЖ.

В ходе статистических расчетов были получены следующие показатели диагностической эффективности КУЗИ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы: чувствительность = 95,5%; специфичность = 83,3%; точность = 87,1%; ПЦПР = 72,4%; ПЦОР = 97,4%.

Целью данного раздела исследования было сопоставление показателей диагностической эффективности СЭГ и КУЗИ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы. Результаты расчетов представлены в таблице 80.

Таблица 80 – Показатели эффективности различных ультразвуковых режимов в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Метод	Ч (%)	С (%)	Т (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
СЭГ (1)	95,5 [78,2; 99,2] (n = 70)	47,9 (2) [34,5; 61,7] (n = 70)	62,9 (2) [51,1; 73,2] (n = 70)	45,7 [32,1; 60,8] (n = 70)	95,8 [79,7; 99,8] (n = 70)
КУЗИ (2)	95,5 [78,2; 99,2] (n = 70)	83,3 (1) [70,4; 91,3] (n = 70)	87,1 (1) [77,3; 93,1] (n = 70)	72,4 [54,3; 85,3] (n = 70)	97,4 [87,4; 99,6] (n = 70)

Примечание. В круглых скобках указаны группы, при сравнении с которыми различия значимы при $p < 0,05$. Пример: (2) – в сторону увеличения; (1) – в сторону уменьшения.

Как видно из таблицы 80, такие показатели диагностической эффективности КУЗИ, как специфичность и точность, значимо превышали аналогичные показатели эффективности СЭГ, так как их доверительные интервалы не перекрываются ($p < 0,05$). Данное исследование показало, что применение контрастного усиления в комплексной ультразвуковой диагностике значимо превышает эффективность

СЭГ, а именно, специфичность на 35,4% и точность на 24,2%. Значимых различий между такими показателями диагностической эффективности как чувствительность, ПЦПР и ПЦОР выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались.

Такое различие в показателях диагностической эффективности СЭГ и КУЗИ в пользу последнего, возможно, объясняется тем фактом, что большинство реактивных изменений ткани молочной железы, таких как рубцовые изменения и гранулемы в области послеоперационного шва, имеют высокие показатели жесткости за счет наличия фиброзной ткани. При использовании контрастного усиления фиброзная ткань аконтрастна или изоконтрастна по отношению к окружающей ткани молочной железы, в отличие от рецидива РМЖ, который в большинстве случаев является гиперконтрастным и характеризуется спикурообразным паттерном контрастирования.

7.3 Оценка эффективности МРТ с ДКУ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Пациенткам из контрольной группы с жалобами на пальпируемые образования в области хирургического вмешательства по поводу РМЖ выполнялось МРТ с ДКУ.

В ходе сопоставления данных, полученных с помощью МРТ с данными гистологического анализа, были получены следующие результаты (Таблица 81).

Таблица 81 – Диагностическая эффективность МРТ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Диагноз на основании данных соноэластографии	Гистологическое заключение		Всего
	Злокачественные образования (N = 76)	Доброкачественные образования (N = 201)	
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	13 (истинноположительный результат)	10 (ложноположительный результат)	23
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	0 (ложноотрицательный результат)	41 (истинноотрицательный результат)	41

Ложноположительные результаты наблюдались в 10 случаях, когда по данным МРТ с ДКУ высказано предположение о локальном рецидиве, а по результатам гистологического исследования определялись реактивные изменения ткани молочной железы, из них в 4 случаях подтверждены гранулемы, в 3 – локальная фиброзная ткань, в 3 – воспалительные инфильтраты. Во всех 10 случаях ложноположительных результатов по данным МРТ с ДКУ определялось гиперваскулярное узловое образование (n=5) или зона контрастирования (n=5), преимущественно с гетерогенным внутренним усилением, и 3 или 2 тип кинетической кривой. Ложноотрицательных результатов исследования пациенток в группе МРТ зафиксировано не было.

Статистические расчеты показали следующую эффективность МРТ с ДКУ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы: чувствительность = 100,0%; специфичность = 80,4%; точность = 84,4%; ПЦПР = 56,5%; ПЦОР = 100,0%.

7.4 Сравнительная оценка диагностической эффективности КУЗИ и МРТ с ДКУ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и рецидива рака молочной железы

Одной из задач настоящего исследования была оценка сопоставимости и эффективности методов КУЗИ в сравнении с МРТ в диагностике локального рецидива опухоли.

Проверка исследовательской гипотезы об эквивалентной эффективности использования данных двух методов для диагностики локального рецидива опухоли теоретически могла бы быть осуществлена с помощью такого дизайна исследования, в рамках которого каждому из обследуемых пациентов в пределах одного короткого временного отрезка (оптимально – в рамках одного приема врача) диагностика проводилась бы с использованием обоих визуализирующих методов – МРТ и КУЗИ. Тем не менее, данный оптимальный вариант проведения исследования в рутинной клинической практике был неосуществимым вследствие организационных и финансовых причин, так как одновременное выполнение двух высокотехнологичных дорогостоящих методов у одного пациента для оценки одного и того же

патологического процесса в рамках рутинной диагностической деятельности не применяется.

Альтернативным вариантом дизайна исследования, необходимого для проверки исследовательской гипотезы о сопоставимости данных двух методов, являлось поперечное исследование в независимых группах:

- пациентам основной группы для верификации локального рецидива опухоли выполнялось только УЗИ;
- пациентам группы сравнения для верификации локального рецидива опухоли выполнялось только МРТ.

Для анализа регистрировался ряд характеристик, связанных с диагностическим процессом и особенностями опухоли. Результаты обоих методов обследования сравнивались с результатами морфологического исследования макропрепарата, полученного в результате биопсии или хирургического вмешательства: в качестве метода «золотого стандарта» была выбрана гистологическая оценка опухоли (для злокачественных новообразований) и отсутствие признаков злокачественного процесса по данным других методов обследования и по результатам проспективного наблюдения (гистологическая оценка обоих видов опухоли была невозможна по причине того, что биопсия ткани молочной железы является травматичной процедурой и выполняется только при наличии достаточных оснований подозревать злокачественный процесс).

При анализе изучался факт совпадения предварительного диагноза (злокачественный процесс / доброкачественный процесс), поставленного на основании использования изучаемого диагностического визуализирующего метода с окончательным гистологическим заключением и по результатам проспективного наблюдения, по данным которого отсутствие злокачественного процесса было подтверждено. Соответственно, результирующей переменной (переменной исхода) в анализе был факт совпадения предварительного диагноза, установленного при использовании КУЗИ и МРТ, с гистологическим заключением (доброкачественное/злокачественное новообразование).

Так как данные два исследования проводились в различных независимых друг от друга группах пациентов, способом провести максимально достоверное сравнение их диагностической эффективности был подбор таких пар наблюдений из групп сравнения, в которых характеристики наблюдений были максимально похожими. Таким образом, пациентам из группы КУЗИ подбирались соответствующие им пары из группы МРТ.

Для подбора пар наблюдений был использован метод псевдорандомизации (PSM – «propensity score matching»). Применялся следующий вариант данного метода: к наблюдению одной из групп подбиралась пара из другой группы – наблюдение с наиболее близким значением параметра PS, которое укладывалось в пределы заданного числового отрезка (так называемого «калипера»).

Относительным и ожидаемым недостатком данного варианта метода является уменьшение размера выборки по причине удаления из анализа определенной части наблюдений, для которых не будет найдена пара из другой группы. Выпадение наблюдений из выборки происходит в данном случае по причине того, что значение PS для данных наблюдений слишком сильно отличается от заданного допустимого интервала PS, на основании попадания в который им подбиралась пара. Другой особенностью отбора наблюдений для включения в последующий анализ является и то, что случаи с крайне редкими сочетаниями характеристик могут ни при каких условиях не иметь пар, и они исключаются из анализа еще на этапе расчета значений PS, в то время как все прочие наблюдения включаются в область «перекреста» («common support») – кластера наблюдений, среди которых происходит подбор пар (рисунок 92).

Преимуществом использования данного метода является то, что он более точен по сравнению с регрессионным анализом при наличии относительно небольшого числа наблюдений на фоне большого числа характеристик наблюдений, которые требуется включить в анализ [302].



Рисунок 92 – Пример гистограммы распределения значений PS в основной группе и в группе сравнения (по [292] с изменениями)

В результате данных процедур компенсируется неравномерное распределение характеристик между основной группой и группой сравнения («балансировка» характеристик между группами), то есть проводится процедура, преследующая те же цели, что и рандомизации в рандомизированных контролируемых исследованиях, но только проводимая на этапе анализа, а не сбора исследовательских данных (так называемая «псевдорандомизация»).

Таким образом, на завершающих этапах обработки данных в анализ включаются уже такие группы сравнения, в которых основная группа наблюдений после подбора пар не имеет существенных систематических отличий от группы сравнения, что позволяет транслировать полученные результаты исследования на всю генеральную совокупность.

Завершающим этапом анализа является бинарная логистическая регрессия с использованием состоящей из пар наблюдений выборки, в которой независимой переменной является принадлежность к группе сравнения, а зависимой переменной – факт соответствия предварительного диагноза (установлен с использованием метода КУЗИ / МРТ) и окончательного (гистологического) диагноза.

Подбор пар наблюдений для анализа проводился на основании 6-ти отобранных характеристик наблюдений, которые отражали особенности пациентов групп

сравнения, особенности течения опухолевого процесса, имели существенные отличия между группами, а также потенциально влияли на вероятность пациента попасть в одну из групп сравнения:

1. Возраст пациента.
2. Репродуктивный статус пациента.
3. Предварительный клинический диагноз, установленный по итогам обследования.
4. Наличие пальпируемого образования.
5. Размер узла.
6. Молекулярный подтип опухоли.

Исходно в анализ были включены 134 пациента, 70 из которых вошли в группу КУЗИ, и 64 – в группу МРТ.

Сравнение групп в разрезе вышеуказанных характеристик представлено в таблице 82.

Как видно из таблицы 82, группы сравнения существенно различались по своим характеристикам, причем различия по репродуктивному статусу и молекулярному подтипу опухоли были статистически значимыми, различия по возрасту и предварительному клиническому диагнозу были близки к статистически значимым. Таким образом, выявленные различия между группами по оцениваемым характеристикам определяли необходимость балансировки характеристик наблюдений между группами с использованием метода PSM.

В последующем в многомерный анализ на этапе расчета значений PS были включены 110 пациентов, у которых имелась полная информация по всем изучаемым характеристикам.

Алгоритм расчета и последовательность команд программного пакета STATA 13.0 представлен в таблице 83.

Таблица 82 – Оценка различий между сравниваемыми группами по характеристикам наблюдений

Характеристика	Группа		P
	КУЗИ	МРТ	
Размер узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)	11,0 (9,0; 16,0)	14,5 (9,3; 22,0)	0,274
Возраст, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)	54,0 (43,5; 60,0)	49,0 (41,3; 57,0)	0,088
Репродуктивный статус, n (%)			0,016
сохранен	27 (38,6)	38 (59,4)	
менопауза	43 (61,4)	26 (40,6)	
Наличие пальпируемого образования, n (%)			0,121
не пальпируется	40 (57,1)	28 (43,8)	
пальпируется	30 (42,9)	36 (56,3)	
Предварительный клинический диагноз, n (%)			0,065
заподозрен рецидив	33 (47,1)	41 (64,1)	
заподозрены прочие заболевания	13 (18,6)	12 (18,7)	
образование пальпаторно не определялось	24 (34,3)	11 (17,2)	
Молекулярный подтип опухоли, n (%)			<0,001
подтип А	7 (10,0)	14 (34,1)	
подтип В	21 (30,0)	16 (39,0)	
HER2	26 (37,1)	2 (4,9)	
ТН	16 (22,9)	9 (22,0)	

Таблица 83 – Алгоритм расчета и последовательность команд программного пакета STATA 13.0

№ этапа п/п	Команды программного пакета STATA 13.0*	Назначение этапа анализа данных
1.	set seed 123456 gen u=uniform() sort u	Установка случайного порядка наблюдений в выборке
2.	pscore group age menses palpation size dsclinical moltype, pscore(my- score) blockid(myblock) logit comsup	Расчет значений PS, ограниченных зоной «перекреста»
3.	psgraph, bin(15) treated(group) pscore(mypscore)	Графическое представление гистограммы распределения значений PS сравниваемых групп
4.	gen logitpscore = ln(mypscore/(1- mypscore)) sum logitpscore	Расчет величины стандартного отклонения логита PS для последующего определения оптимальной величины отрезка PS, используемого для подбора пар наблюдений
5.	psmatch2 group, pscore(mypscore) common caliper(0.137) neighbor (1) noreplacement	Подбор пар наблюдений 1 : 1 на основании заданной величины отрезка значений PS (калипера)
6.	pstest age menses palpation size dsclinical moltype, treated(group) both graph	Проверка «балансировки» характеристик наблюдений между группами сравнения
7.	logistic overlap group if _weight==1	Бинарная логистическая регрессия с использованием выборки, полученной путем подбора пар

* для кодировки характеристик наблюдений использовались следующие наименования переменных: «group» – принадлежность к одной из сравниваемых групп, «age» – возраст пациентки, «menses» – репродуктивный статус пациентки, «dsclinical» – предварительный клинический диагноз, установленный по итогам обследования, «palpation» – наличие пальпируемого образования, «size» – размер узла, «moltype» – молекулярный подтип опухоли, «overlap» – факт соответствия результатов использования изучаемого метода гистологическому диагнозу.

При анализе было подобрано оптимальное значение отрезка значений PS, обеспечивающее наилучшую балансировку характеристик наблюдений между группами. Согласно рекомендациям по проведению PSM, значение отрезка («калипера»), равное 0,2 от стандартного отклонения логита значений PS, в большин-

стве случаев является достаточным для обеспечения достаточно близкого соотношения наблюдений основной группы и группы сравнения [303]. В данном случае значение 0,2 от стандартного отклонения логита PS равнялось 0,159, но методом подбора удалось определить отрезок значений PS меньшего размера (0,137), что позволило сбалансировать характеристики наблюдений между группами оптимальным образом.

Результаты балансировки характеристик наблюдений между группами представлены в таблице 84 и на рисунках 93 и 94.

Таблица 84 - Результаты балансировки характеристик наблюдений между группами с использованием метода PSM

Переменная (ковариата)	Этап анализа	Среднее арифметическое значение переменной		Стандартизированная доля отклонения (%)	Степень уменьшения стандартизированной доли отклонения (%)	Значимость различий между основной группой и группой сравнения
		МРТ	КУЗИ			
Размер узла	До подбора пар	13,64	17,0	36,0	99,0	0,039
	После подбора пар	14,10	14,07	-0,3		0,987
Наличие пальпируемого образования	До подбора пар	0,43	0,56	26,8	100,0	0,123
	После подбора пар	0,45	0,45	0,0		1,000
Возраст	До подбора пар	51,73	49,73	-18,2	59,6	0,296
	После подбора пар	50,55	51,36	7,4		0,771
Предварительный клинический диагноз	До подбора пар	1,87	1,53	-40,5	90,5	0,021
	После подбора пар	1,68	1,71	3,8		0,884
Репродуктивный статус	До подбора пар	1,61	1,41	-42,2	84,5	0,016
	После подбора пар	1,55	1,58	6,5		0,802
Молекулярный подтип	До подбора пар	2,15	2,73	-56,2	72,3	0,004
	После подбора пар	2,46	2,29	15,6		0,528

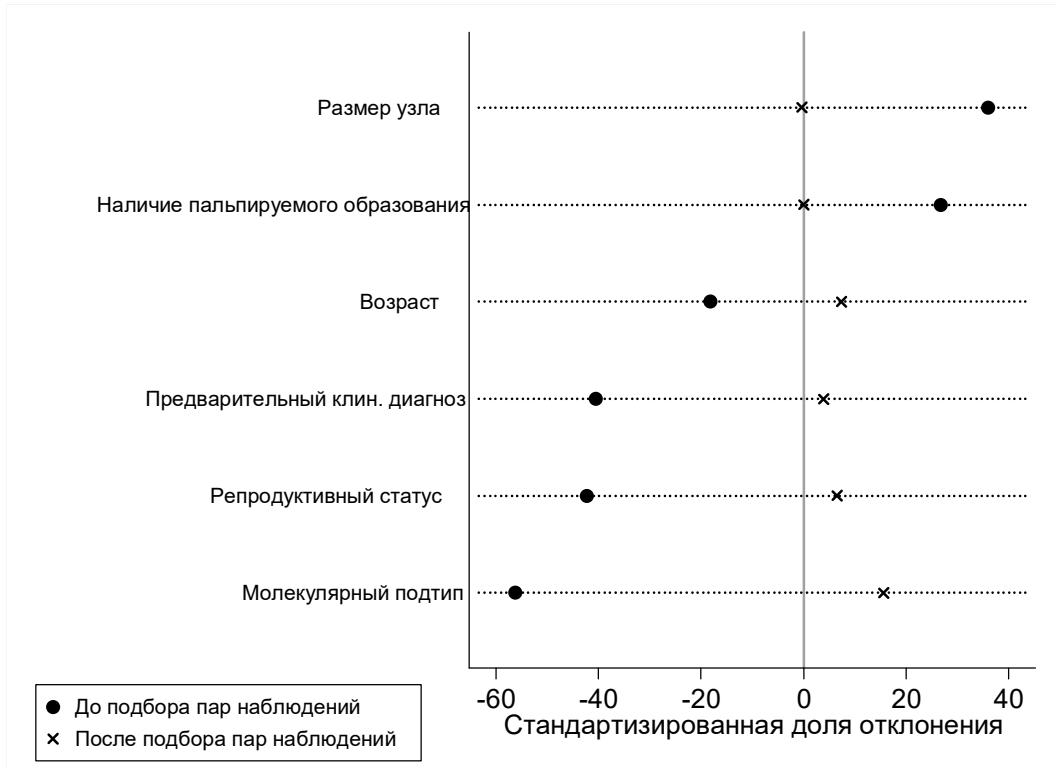


Рисунок 93 – Результат балансировки характеристик наблюдений между группами с использованием метода PSM.

Как видно из таблицы 80 и рисунка 81, степень уменьшения стандартизированной доли отклонения, отражающей дисбаланс характеристик наблюдений между группами, после использования метода подбора пар уменьшилась на 59,6-100,0%, и в результате использования метода PSM удалось добиться максимально возможного в данном наборе переменных баланса характеристик между группами. Соответственно, после подбора пар гистограммы распределения значений PS в сравниваемых группах стали в большей степени соответствовать друг другу, что наглядно представлено на рисунке 94.

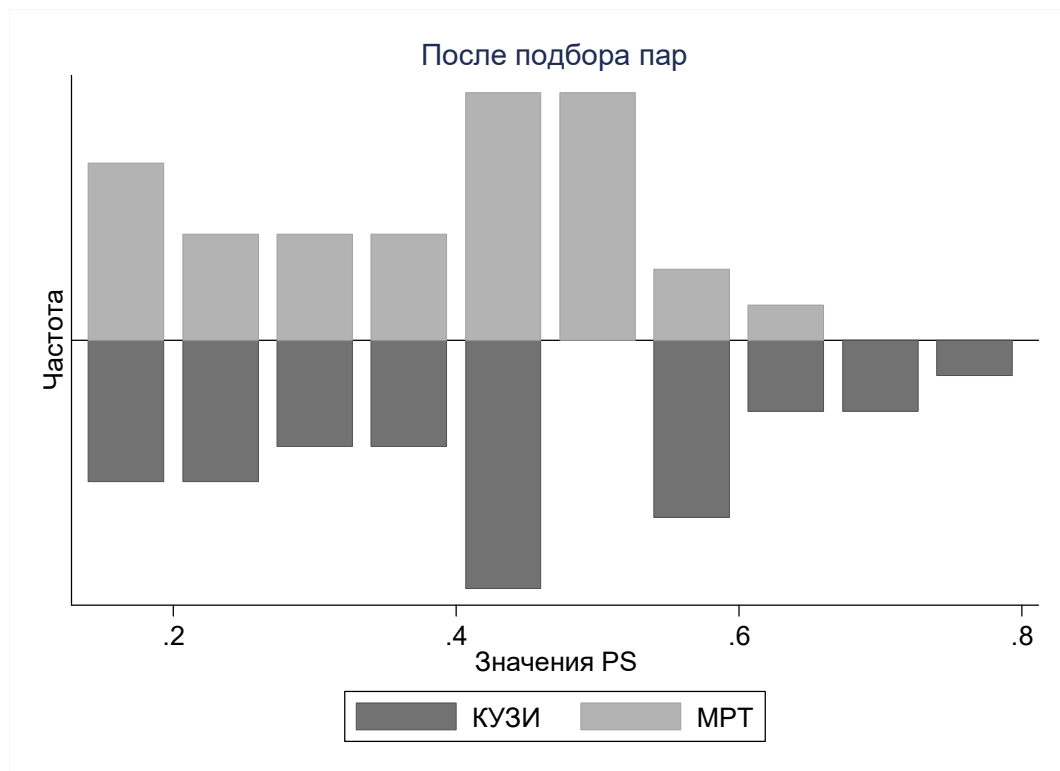
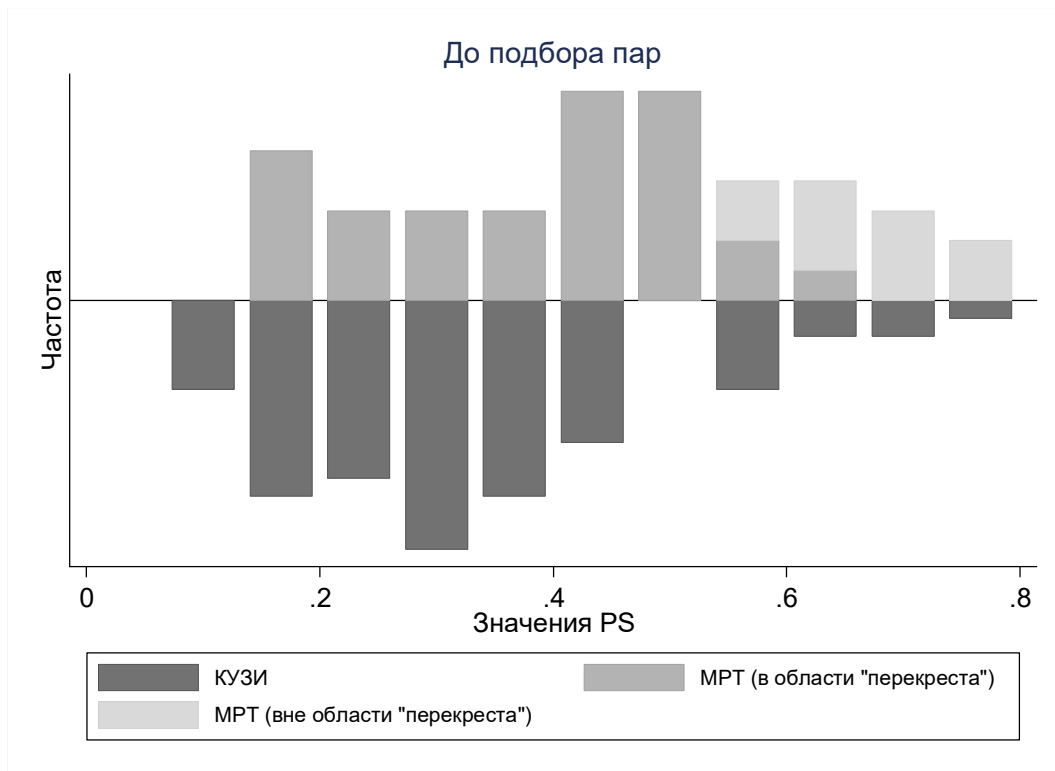


Рисунок 94 – Гистограммы распределения значений PS до и после подбора пар наблюдений

Результаты проведения бинарного логистического регрессионного анализа с использованием выборки, полученной после подбора пар наблюдений, представлены в таблице 85.

Таблица 85 – Результаты проведения бинарного логистического регрессионного анализа с использованием выборки, полученной после подбора пар наблюдений

Параметр	Значение
Количество наблюдений в исходной выборке	110
Количество наблюдений, включенных в анализ после подбора пар	62
Отношение шансов (ОШ) для переменной, кодирующей принадлежность к группе, с 95% доверительным интервалом (ДИ)	2,35 (0,63; 8,81)
Статистическая значимость в модели для переменной, кодирующей принадлежность к группе (p)	0,206

Так как для переменной, кодирующей принадлежность пациента к одной из сравниваемых групп, значение 95% ДИ для ОШ включает в себя значение 1,0, то статистическая значимость данного фактора в модели выше критического значения 0,05. Соответственно, по результатам анализа данных шансы МРТ точно определить злокачественность/доброкачественность опухоли не превышает шансы метода КУЗИ. Результаты расчетов представлены в таблице 86.

Таблица 86 – Сравнение результатов использования КУЗИ и МРТ до и после подбора пар

Выборка	Метод	n (%)				χ^2	p
		Истинно-положительный результат	Ложно-положительный результат	Истинно-отрицательный результат	Ложно-отрицательный результат		
До подбора пар	КУЗИ	21 (30,0)	8 (11,4)	1 (1,4)	40 (57,1)	2,854	0,415
	МРТ	13 (20,3)	10 (15,6)	0 (0,0)	41 (64,1)		
После подбора пар	КУЗИ	6 (19,4)	4 (12,9)	1 (3,2)	20 (64,5)	2,548	0,467
	МРТ	8 (25,8)	7 (22,6)	0 (0,0)	16 (51,6)		

Согласно полученным результатам, распределение наблюдений по градациям ИП/ЛП/ЛО/ИО при использовании данных двух методов статистически значимо не различается как до, так и после рандомизации, что говорит о сопоставимости результатов использования этих двух методов. Далее были проведены расчеты диагностических показателей на исходной выборке пациентов и на выборке,

полученной после подбора пар после применения псевдорандомизации, результаты представлены в таблицах 87 и 88.

Таблица 87 – Оценка показателей диагностической эффективности КУЗИ

Характеристика	До подбора пар (n = 70)		После подбора пар (n = 31)	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
Чувствительность	95,5%	78,2%-99,2%	85,7%	48,7%-97,4%
Специфичность	83,3%	70,4%-91,3%	83,3%	64,1%-93,3%
ПЦПР	72,4%	54,3%-85,3%	60,0%	31,3%-83,2%
ПЦОР	97,4%	87,4%-99,6%	95,2%	77,3%-99,2%
Точность	87,1%	77,3%-93,1%	83,9%	67,4%-92,9%

Таблица 88 – Оценка показателей диагностической эффективности МРТ

Характеристика	До подбора пар (n = 64)		После подбора пар (n = 31)	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
Чувствительность	100,0%	77,2%-100%	100,0%	67,6%-100,0%
Специфичность	80,4%	67,5%-89,0%	69,6%	49,1%-84,4%
ПЦПР	56,5%	36,8%-74,4%	53,3%	30,1%-75,2%
ПЦОР	100,0%	91,4%-100,0%	100,0%	80,6%-100,0%
Точность	84,4%	73,6%-91,3%	77,4%	60,2%-88,6%

Выделенные жирным шрифтом значения соответствуют тем, что были получены в результате расчетов после проведения псевдорандомизации и последующей логистической регрессии.

Некоторые показатели снизились, а доверительные интервалы расширились (так как объем выборки уменьшился более чем вдвое).

Перекрытие 95% ДИ при сравнении данных двух методов также свидетельствует в пользу отсутствия различий между их эффективностью.

Таким образом, ни один из методов не продемонстрировал преимущество перед другим в отношении точности определения природы заболевания, что позволило считать данные методы эквивалентными по эффективности.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК после комбинированного лечения по поводу РМЖ

Асимптомная пациентка

1. МГ 1 раз в год.
2. АУЗИ+УЗИ – 1 раз в 6 месяцев.

Асимптомная пациентка с высоким риском

3. Добавлять МРТ с ДКУ 1 раз в год.

Пациентка с жалобами на уплотнение в области п/о шва

1. Мультипараметрическое УЗИ с СЭГ и КУ.
2. МГ.
3. При недостаточной информативности предыдущих методов – МРТ.

Глава 8 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема ранней диагностики рака молочной железы на сегодняшний день не теряет своей актуальности. Новое время ставит новые задачи. Существенное снижение запущенных форм рака молочной железы наметило явную тенденцию к увеличению показателей выживаемости за счет раннего выявления и адекватного лечения (Семиглазов В.Ф., 2016; Рожкова Н. И., 2019). Доклиническое распознавание заболевания является решающим фактором для проведения эффективного щадящего лечения в условиях экономической целесообразности (Беляев А.М., 2016; Каприн А. Д., 2016).

Для этих целей В. В. Семиглазов (2017) подчеркивает необходимость индивидуализировать использование новых диагностических технологий в системе алгоритмов с учетом клинических и анамнестических данных пациентки.

По данным Н. И. Рожковой (2019), для повышения показателей ранней диагностики рака молочной железы, требуется комплекс мероприятий, направленных на создание качественно нового уровня организации работы медицинских учреждений на основе внедрения современных диагностических технологий, оптимизации системы подготовки мультимодальных медицинских кадров, а также создания экспертной поддержки и контроля качества.

Мировой и отечественный опыт клинической практики подтверждает необходимость мультимодального подхода с использованием МГ, УЗИ и МРТ. Каждый из этих методов имеет ограничения, но и большие возможности в медицинской визуализации молочной железы, дополняя друг друга. Однако многообразие технологий и обилие визуальной информации без четкого регламента их применения нередко делает обследование безрезультатным. В связи с чем, онкомаммоскрининг должен быть управляемым, высокоорганизованным процессом с определенной последовательностью использования методов в зависимости от их чувствительности. Это диктует необходимость разработки четких показаний к режиму их использования в общей диагностической системе с учетом персонализированных клинических и анамнестических данных.

Сравнительно новая технология КУЗИ, несмотря на все более широкое применение в мировой практике, не используется в достаточной степени в России из-за ряда нерешенных вопросов, касающихся оптимизации методики, семиотики ряда заболеваний молочной железы, стоимости исследования и его места в алгоритме диагностики заболеваний молочной железы.

Ограниченность и противоречивость имеющейся литературы по этим вопросам и определили **цель настоящего исследования** – повышение эффективности мультимодальной лучевой диагностики рака молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса с использованием широкого спектра новейших бездозовых ультразвуковых технологий, включающих контрастное усиление.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать методику, диагностические критерии и определить показания к проведению ультразвукового исследования с контрастным усилением молочных желез. Сформировать унифицированный протокол исследования для работы в единой информационной системе.
2. Определить корреляцию между морфологическими, иммуногистохимическими характеристиками рака молочной железы и показателями васкуляризации, определяемыми при помощи ультразвукового исследования с контрастным усилением.
3. Провести сравнительный анализ эффективности ультразвукового В-режима, цветового доплеровского картирования, эластографии и контрастного усиления в ранней диагностике рака молочной железы.
4. Определить и сравнить эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с эластографией и контрастным усилением, маммографии, магнитно-резонансной томографии и автоматического ультразвукового исследования в ранней диагностике рака молочной железы.
5. Разработать методические особенности и изучить возможности контрастно-усиленного ультразвукового исследования в поиске сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы.

6. Изучить информативность мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке эффективности неoadьювантного лечения рака молочной железы на основе разработки объективных критериев.

7. Изучить эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике локального рецидива и реактивных изменений ткани молочной железы после проведения комбинированного лечения и провести сравнительный анализ с диагностической эффективностью МРТ.

8. Разработать и проанализировать валидность алгоритмической модели принятия диагностического решения на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса.

Для решения поставленных задач было обследовано 1203 женщины с различной патологией молочной железы, включая впервые выявленные образования молочной железы, гистологически подтвержденный рак и образования, выявленные у больных раком после комбинированного лечения. Пациентки были стратифицированы на несколько групп, которые в той или иной степени демонстрировали возможности разных методов с целью определения четких показаний к их использованию.

Первая группа включала 277 пациентки с подозрением на РМЖ, им выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее В-режим, ЦДК, СЭГ и контрастное усиление, из них 122 была выполнена МГ; 2 группа включала 176 пациенток с подозрением на РМЖ, им выполнялось МРТ с ДКУ; 3 группа состояла из 543 пациенток с подозрением на РМЖ, которым выполнялось АУЗИ в сочетании с мультипараметрическим УЗИ с СЭГ; 4 группа состояла из 30 пациенток с верифицированным РМЖ (сT₁₋₂N₀M₀), им выполнялось субареолярное введение МКВ с целью обнаружения сигнального лимфатического узла; 5 группа включала 43 пациентки с местно-распространенным РМЖ, им выполнялось КУЗИ с целью оценки эффективности НХТ; 6 группа включала 134 пациентки после комбинированного лечения РМЖ с подозрением на локальный рецидив, у 70 из них

было выполнено КУЗИ, в контрольную подгруппу вошли 64 пациентки, которым была выполнена МРТ с ДКУ.

Работа выполнялась на самом современном цифровом оборудовании. Рентгеновскую маммографию выполняли на аппарате Senographe DS «GE», УЗИ молочных желез на сканерах экспертного класса HITACHI HI-VISION AVIUS и HITACHI HI-VISION ASCENDUS. Автоматизированное ультразвуковое исследование молочных желез производилось на специализированном ультразвуковом сканере Invenia ABUS «GE» с помощью высокочастотного вогнутого датчика шириной сканирующего поля 15 см. МРТ молочных желез проводилось на аппарате Magnetom Aera («Siemens») и Signa Excite HD («GE») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и специальной поверхностной катушки breast coil. Цитологические, морфологические, ИГХ исследования были выполнены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России согласно принятым стандартам. Статистический анализ результатов исследования базировался на использовании методов параметрической и непараметрической статистики в соответствии с типом анализируемых данных, близостью выборочных распределений непрерывных количественных показателей теоретическому распределению Гаусса и в соответствии с целью и задачами исследования (пакет «STATISTICA» v 10 ©StatSoft, лицензия № ВХХR310F964808FA-V). Все вышеописанное позволило получить достоверные результаты.

Для решения поставленных задач были изучены возможности различных ультразвуковых режимов в ранней диагностике РМЖ в зависимости от структурных характеристик различных заболеваний молочной железы по данным В-режима и гистологического заключения. Сложности диагностики возникали из-за схожести ряда неспецифических визуальных признаков.

Так, в изученной выборке, состоящей из 277 пациенток, локализованный фиброаденоматоз, фиброз, воспалительные изменения (n=28; 10,1%) имитировали злокачественный процесс за счет таких структурных характеристик, как неправильная форма, нечеткий, неровный контур и вертикальная ориентация. В свою очередь, инвазивный неспецифицированный рак: трижды негативный, люминальный В подтипы

(n=40; 17,6%); медуллярная, муцинозная, метапластическая карцинома, саркома, лимфома, метастаз меланомы, злокачественная филоидная опухоль (n=11; 4,8%) симулировали доброкачественный процесс за счет овальной или округлой формы, четких контуров и наличия псевдокапсулы.

Полученные результаты продемонстрировали низкую эффективность совместного использования В-режима и ЦДК в первичной диагностике заболеваний молочной железы: чувствительность = 77,6%; специфичность = 51,7%; точность = 58,8%; ПЦПР = 37,8%; ПЦОР = 86,0%. Watanabe с соавт. (2019 г.) получили схожие результаты чувствительности и специфичности В-режима - 97,6% и 38,3% соответственно. Дополненные ЦДК данные показатели увеличились незначительно – чувствительность до 97,9% и специфичность до 41,5%.

Полученные результаты продиктовали необходимость поиска дополнительных ультразвуковых признаков при соноэластографии.

Дифференциально-диагностическая эффективность эластографии составила: чувствительность = 85,5%; специфичность = 84,6%; точность = 84,8%; ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 93,9%. Рассчитанные нами показатели в среднем на 10% были ниже данных Thomas с соавт. (2010 г.) и Umemoto с соавт. (2014 г.), в исследовании которых чувствительность СЭГ составила 91,8%, а специфичность 91,5%.

Таким образом, СЭГ показала более высокую эффективность дифференциальной диагностики образований разной природы по сравнению с УЗИ В и ЦДК режимами. Вместе с тем, были выявлены и ограничения данной методики при «жестких» доброкачественных образованиях и «мягких» злокачественных образованиях. Это заставило нас искать дополнительные признаки при сложных клинических ситуациях.

Особый интерес представляла новая технология КУЗИ для диагностики заболеваний молочной железы (выборка n=277, из них злокачественные n=76; 27,5% и доброкачественные n=201; 72,5%). Полученные результаты позволили разработать специфическую классификацию паттернов сосудистых рисунков. При УЗИ с контрастным усилением (2,5 мл соновью) детально оценивалась ангиоархитектоника

образований молочной железы, равномерность ветвления сосудов, их пространственное соотношение в режиме реального времени. Анализ выделил 6 наиболее часто встречающихся типов сосудистого рисунка (сосудистые паттерны) различных заболеваний молочной железы. Оценка осуществлялась двумя независимыми экспертами в ультразвуковой диагностике, при совпадении их суждения результат засчитывался и подвергался дальнейшему статистическому анализу.

Была выявлена статистически высокозначимая сопряженность ($\chi^2 = 217,63$; $C = 0,73$; $p < 0,001$) между сосудистыми паттернами и гистологическим заключением. Паттерны 0, 1, 2, 3 статистически значимо чаще встречались при доброкачественных образованиях (значение p варьировало от 0,001 до 0,0039). Паттерны 4 и 5 определялись у большинства (32,9% и 61,8% соответственно) злокачественных опухолей при минимальном их количестве в случае доброкачественных образований (1,5% и 3,0%, $p < 0,001$). Диагностическая эффективность КУЗИ на основании классификации паттернов сосудистого рисунка составила чувствительность = 94,7%; специфичность = 95,5%; точность = 95,3%. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность КУЗИ, описанную и другими авторами - He Liu с соавт. (2009 год) и Xiao Xiaoyun с соавт. (2014 год), где диагностическая точность, специфичность и чувствительность системы паттернов составляли 90,8%, 88,7% и 93,7% соответственно. Вместе с тем, полученные нами результаты опровергли данные Ritsuko Fujimitsu с соавт. (2016 год) о низкой информативной КУЗИ. Полученные нами данные совпадают с литературными классификациями, где учитываются такие признаки, как наличие и равномерность контрастного усиления в зоне интереса, контуры и разница размеров патологического очага в режиме КУ и в В-режиме. Вместе с тем, особенностью разработанной нами классификации является то, что она основана на различиях ангиоархитектоники или сосудистого рисунка, который отображает ход сосудов, их диаметр и распределение в структуре патологического очага и в прилегающих тканях.

Также нами была изучена объективная или количественная обработка КУЗИ, которая включала:

- характер кривых зависимости интенсивности УЗ сигнала от времени;

- пиковую интенсивность (ПИ);
- время пиковой интенсивности (ВПИ).

В работах Р. Каретас с соавт. (2019 г.) и Z. Cai с соавт. (2018 г.) описывается большое количество различных параметров перфузии (медиана интенсивности; восходящая кривая; нисходящая кривая; время нарастания; начальный момент времени перфузии; среднее транзитное время). Однако наш опыт показал отсутствие необходимости такого большого числа параметров и достаточность только самых значимых из них.

В ходе исследования доказана высокозначимая сопряженность между типом кинетических кривых и гистологическим заключением ($\chi^2 = 107,92$; $C = 0,75$; $p < 0,001$). Так, третий тип кинетической кривой значимо чаще – в 86,8% (ДИ 77,4–92,7) – встречался при злокачественных образованиях, в то время как первый и второй тип кинетической кривой статистически значимо чаще встречался при доброкачественных образованиях – 58,7%, ДИ 51,8–65,3 и 21,9%, ДИ 16,7–28,1 соответственно. Полученные результаты коррелировал с данными Kuhl С. К. с соавт. (1999 г.) и Leng с соавт. (2017 г.).

Для повышения достоверности результатов в ходе работы с помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение для пиковой интенсивности ПИ = 5,5, обеспечившее чувствительность 82,9 % и специфичность 71,6%. Полученные нами данные коррелируют с результатами Ji с соавт. (2017 г.) и Yong Mei Wang с соавт. (2016 г.), которые также отмечают статистически достоверную значимость ПИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы. Согласно их данным для злокачественных образований характерны более высокие значения ПИ, однако определение порогового значения ПИ в литературных источниках нам не встречалось.

Для определения порогового значения времени пиковой интенсивности был также произведен ROC-анализ, который показал, что показатель ВПИ не обладает операционными характеристиками, необходимыми для использования в качестве диагностического критерия типа опухоли – злокачественный или доброкачественный. Полученные нами результаты отличаются от литературных, так по данным

Yong Mei Wang с соавт. (2016 г.) более короткое ВПИ статистически значимо чаще наблюдалось при РМЖ.

Проведенный сравнительный анализ показал, что 3 тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности выше порогового значения 5,5 являются высокозначимыми диагностическими маркерами злокачественного процесса, в то время как 1 тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности ниже порогового значения 5,5 являются высоко значимыми диагностическими маркерами доброкачественного процесса.

Согласно поставленным задачам, в настоящей работе была проанализирована зависимость между молекулярным подтипом и сосудистым паттерном инвазивного рака молочной железы.

По результатам анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между спикурообразным ($n=47$; 61,8%) и спиралевидным паттернами контрастирования ($n=25$; 32,9%) и молекулярным подтипом рака молочной железы.

При диагностике опухолей люминального А молекулярного подтипа наиболее часто регистрировался спикурообразный тип сосудистого рисунка (87,0%; ДИ 67,9–95,5), спиралевидный тип сосудистого рисунка наблюдался в 5 раз реже (13,0%; ДИ 4,5–32,1), в то время как кольцевидный и изоконтрастный паттерны не определялись ($p < 0,05$).

Для трижды негативных опухолей наблюдалась следующая зависимость: спиралевидный тип рисунка встречался в 80,0% (ДИ 53,0–94,3) случаев, а спикурообразный в 20,0% (ДИ 5,7–51,0) ($p < 0,05$).

Для люминального В и HER2 положительного молекулярных подтипов значимой диагностической сопряженности с типом сосудистого рисунка в настоящем исследовании выявлено не было.

Таким образом, спикурообразный тип сосудистого рисунка может указывать на опухоль люминального А подтипа, в то время как спиралевидный паттерн контрастирования можно считать диагностическим маркером трижды негативных опухолей. В связи с тем, что молекулярный подтип опухоли указывает не только

на степень ее агрессивности, но и на прогноз, то определение спикуюлообразного паттерна контрастирования может служить благоприятным прогностическим признаком, в то время как определение спиралевидного паттерна свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Ограниченное количество публикаций по данной теме Liu с соавт. (2018 г.) показали диагностическую точность около 70%-80% при сравнении возможностей КУЗИ и МРТ с ДВИ в определении молекулярного подтипа РМЖ. В то же время совместное использование данных методов повышает диагностическую точность до 80%-90%. Поиск работ, посвященных определению взаимосвязи сосудистого рисунка опухоли, молекулярного подтипа, индекса пролиферации и степени злокачественности опухоли (Grade), не увенчался успехом.

Нами был проведен анализ зависимости паттернов контрастирования КУЗИ от индекса пролиферации Ki67 инвазивного РМЖ. У больных РМЖ была выявлена высоко значимая сопряженность ($p < 0,001$) между типом сосудистого рисунка и индексом пролиферации опухоли. Злокачественные образования с индексом пролиферации Ki67 до 15 % ($n=36$; 54,5%) имели спикуюлообразный сосудистый паттерн контрастирования в 77,8 % случаев (ДИ 61,9–88,3), спиралевидный в 16,7% (ДИ 7,9-31,9). У злокачественных образований с индексом пролиферации свыше 15% ($n=30$; 45,5%) превалировал спиралевидный паттерн контрастирования в 70,0% случаев (ДИ 52,1–83,3), спикуюлообразный в 26,7% (ДИ 14,2-44,4).

Одновременно была выявлена корреляционная зависимость между типом сосудистого рисунка опухоли (паттерна контрастирования) и степенью злокачественности рака молочной железы Grade ($p < 0,05$).

Спикуюлообразный паттерн в 75,0% и 77,8% встречался у неагрессивных и умеренно-агрессивных злокачественных эпителиальных опухолей со степенью злокачественности G1 ($n=8$; 13,1%) и G2 ($n=27$; 44,3%) соответственно. Эпителиальные высоко агрессивные злокачественные опухоли со степенью злокачественности G3 ($n=26$; 42,6%), значимо чаще имели спиралевидный тип сосудистого рисунка в 69,2%, а спикуюлообразный только в 26,9%.

Одновременно, полученные аналитические данные показали, что инвазивный трижды негативный РМЖ с высоким индексом пролиферации Ki67 и высокой

степенью злокачественности G3, имеющий неблагоприятный прогноз в 80,0% случаев имел спиралевидный тип сосудистого рисунка по данным КУЗИ. Инвазивный люминальный А РМЖ с низким индексом пролиферации Ki67 и низкой степенью злокачественности G1, имеющий благоприятный прогноз в 87,0% случаев демонстрировал спикурообразный тип сосудистого рисунка по данным КУЗИ.

В итоге, диагностическая эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы на основании разработанных критериев оценки составила: чувствительность = 94,7%; специфичность = 95,5%; точность = 95,3%; ПЦПР = 88,9%; ПЦОР = 98,0%. Полученные результаты коррелировали с данными Li C с соавт. (2018 г.), согласно которым чувствительность КУЗИ составляла 90,14%, специфичность 95,92%, точность 92,52%, и в среднем превышали показатели данные Qiao Hu с соавт. (2015 год.) на 10% с чувствительностью 86,4%, специфичностью 79,5%. Полученные нами результаты позволяют с высокой степенью достоверности использовать разработанные критерии.

Для повышения эффективности УЗ диагностики одной из задач настоящего исследования было проведение сравнительного анализа диагностических возможностей различных ультразвуковых режимов. Для решения данной задачи 277 пациенткам одновременно проводилось исследование зоны интереса в В-режиме, режиме ЦДК, СЭГ и КУ.

Самые низкие показатели диагностической эффективности продемонстрировали В-режим и ЦДК – чувствительность = 77,6%; специфичность = 51,7%; точность = 58,8%; ПЦПР = 37,8%; ПЦОР = 86,0%. При добавлении эластографии эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования повысилась до следующих значений: чувствительность = 85,5% (+7,9%); специфичность = 84,6% (+32,9%); точность = 84,8% (+32,9%); ПЦПР = 67,7%; ПЦОР = 93,9%.

При расширении ультразвукового протокола контрастным усилением отмечалось повышение общей диагностической эффективности до следующих значений: чувствительность до 94,7% (В режим +17,1%; СЭГ +9,2%); специфичность 95,5% (В режим +43,8%; СЭГ +10,9%); точность 95,3% (В режим +36,5%; СЭГ

+10,5%). Показатели чувствительности, специфичности и точности КУЗИ были статистически значимо выше В-режима, ЦДК и СЭГ, так как доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$).

Значимое различие эффективности нативного и контрастного УЗИ, вероятно, можно объяснить тем, что дифференциальная диагностика в В-режиме основана на различии акустических свойств и структурных характеристик образований, а контрастное усиление позволяет определить различия в их кровоснабжении и сосудистой архитектоники. Что касается режима ЦДК, то он не позволяет визуализировать микрососуды с медленным кровотоком и поэтому значимо уступает в эффективности контрастному усилению.

КУЗИ, с использованием качественного и количественного анализа, отличающаяся наибольшей диагностической эффективностью, позволяет поставить правильный диагноз в случае неполных либо неверно интерпретированных данных В-режима, ЦДК и СЭГ.

На основании полученных данных, нами была разработана алгоритмическая модель постановки диагноза на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования, эффективность которой составила: чувствительность – 90,9%; специфичность – 96,5%; точность – 94,9%; ПЦПР – 88,5%; ПЦОР – 96,4%.

В целом, проведенный анализ эффективности мультипараметрического УЗИ обследования молочных желез определил показания к КУЗИ, как одного из наиболее информативных методов, при всех впервые выявленных заболеваниях молочной железы, при обнаружении образований, относящихся к BI-RADS 3 категории, особенно у больных с РПМЖ и высоким фактором риска РМЖ.

Для решения поставленных задач был проведен сравнительный анализ возможностей различных лучевых методов в ранней диагностике РМЖ, на основании которого разрабатывалась алгоритмическая модель принятия решения.

С этой целью были определены основные показатели диагностической эффективности:

Для МГ – чувствительность 65,1%; специфичность – 70,9%; точность – 68,9%. ПЦПР = 54,9%; ПЦОР = 78,9%.

Для МРТ с ДКУ – чувствительность – 91,8%; специфичность – 85,8%; точность – 87,5%; ПЦПР – 71,4%; ПЦОР – 96,4%.

Для АУЗИ – чувствительность – 86,6%; специфичность – 97,6%; точность – 95,9%; ПЦПР – 86,6%; ПЦОР – 97,6%.

Следующий этап работы включал сравнение эффективности мультипараметрического УЗИ с контрастным усилением с МГ, МРТ и АУЗИ. С этой целью был произведен ROC анализ (Рисунок 95), при котором графические признаки ROC-кривой КУЗИ, расположенной ближе к левому верхнему углу координатной сетки, что подтверждает ее наибольшую диагностическую значимость, были сопоставимы с МРТ и АУЗИ и значительно превышали УЗИ в В-режиме, МГ и СЭГ.

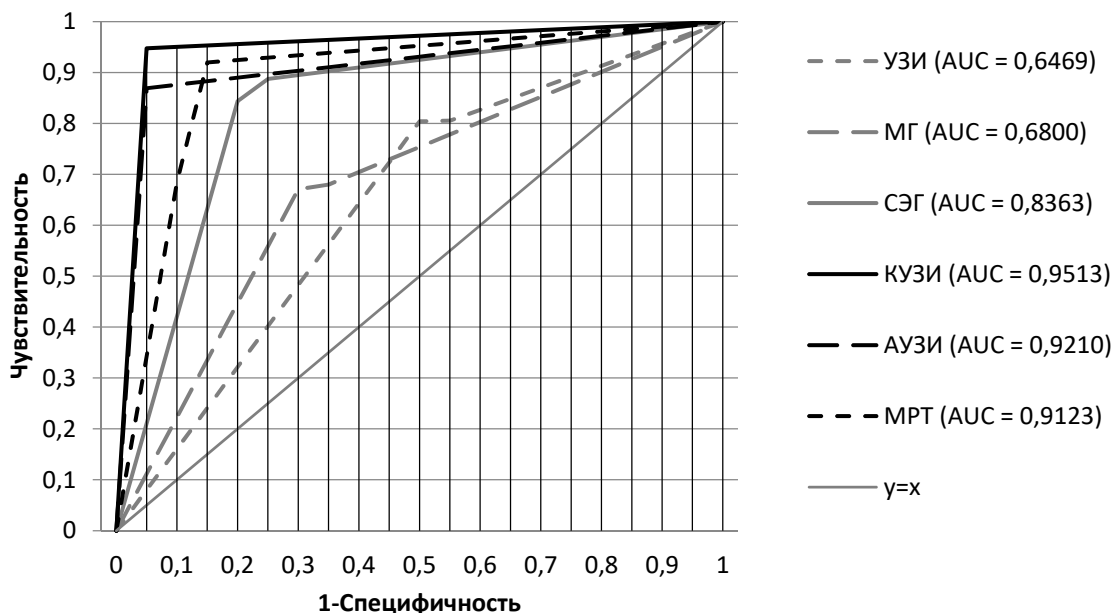


Рисунок 95 – Сравнительный анализ ROC-кривых методов лучевой диагностики в онкомамологии

Среднюю диагностическую эффективность (AUC от 0,60 до 0,70) показали УЗИ в В-режиме (AUC = 0,6469) и МГ (AUC = 0,6800), что обусловлено их ограничениями, в частности, для МГ – высокая РПМЖ у женщин в репродуктивном возрасте и при мастопатии в менопаузе. Для УЗИ сложность в диагностике РМЖ с экспансивным типом роста, симулирующим доброкачественный рост, и напротив – локализованный фиброаденоматоз, локальный фиброз и воспалительный инфильтрат, которые по своим характеристикам в В-режиме могут быть похожи на РМЖ с инфильтративным типом роста. Также при УЗИ ограничена визуализация

зон микрокальцинатов и участков нарушения архитектоники ткани молочной железы, которые могут встречаться при внутрипротоковых формах РМЖ.

Полученные результаты определяют необходимость комплексного использования МГ и УЗ В-режиме для оценки всех структурных элементов молочной железы.

Высокую эффективность (AUC от 0,80 до 0,90) продемонстрировала СЭГ (AUC = 0,8363), статистически значимо превышая эффективность УЗИ, МГ (доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$)). Это обусловлено наличием дополнительной возможности за счет отображения жестких и эластичных участков, позволяющей дифференцировать природу заболеваний. Наш опыт клинической работы показал особую важность данного критерия при дифференциальной диагностике локализованного фиброаденоматоза и рака молочной железы с инфильтративным типом роста.

Отличную эффективность, превышающую AUC > 0,90, в нашем исследовании демонстрировали КУЗИ, МРТ и АУЗИ.

Диагностическая эффективность КУЗИ (AUC = 0,9513) статистически значимо превышала остальные ультразвуковые режимы В-режим и СЭГ, а также МГ, так как доверительные интервалы не перекрывались. Согласно нашим исследованиям, особое достоинство КУЗИ - в повышении диагностической эффективности за счет визуализации различий сосудистого рисунка при заболеваниях молочной железы различной природы, даже в случаях злокачественных образований с экспансивным типом роста (с четким контуром) и при наличии участков нарушения архитектоники, скопления микрокальцинатов в ткани молочной железы.

АУЗИ в данном исследовании показала отличную диагностическую эффективность (AUC = 0,9210), значимо превышающую «ручное» УЗИ в В-режиме и МГ. Статистически значимых различий между эффективностью СЭГ и АУЗИ выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались. В данном исследовании АУЗИ показала эквивалентную МРТ и КУЗИ диагностическую эффективность. В сравнении с МГ и УЗИ в ручном режиме сканирования – АУЗИ обладает наибольшей способностью выявлять дополнительные опухолевые фокусы и

множественные доброкачественные образования, при этом более точно оценивать их пространственное расположение и размеры.

МРТ с ДКУ по своей эффективности ($AUC = 0,9123$) статистически значимо превышает МГ и УЗИ в В-режиме, так как доверительные интервалы не перекрывались ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между эффективностью СЭГ и МРТ выявлено не было, так как доверительные интервалы перекрывались и, как упоминалось, эффективность МРТ эквивалентна эффективности КУЗИ и АУЗИ.

Следующим этапом работы был проведен анализ наиболее эффективной комбинации методов лучевой диагностики для разработки диагностических алгоритмов у женщин до 40 лет и старше. В анализ были включены женщины, которым выполнялся весь комплекс исследований: МГ, АУЗИ, мультипараметрическое УЗИ с эластографией и КУ, МРТ.

Наибольшую эффективность у женщин независимо от возраста, в нашем исследовании, показала комбинация методов МГ-АУЗИ (Ч – 87,65%; С – 92,3%; Т – 90,5%); СЭГ-АУЗИ (Ч – 93,3%; С – 93,3%; Т – 94,1%) и МРТ-АУЗИ (Ч – 100,0%; С – 90,0%; Т – 91,7%).

Заключительным этапом сравнительного анализа возможностей разных методов лучевой диагностики по отдельности и в комплексе явилось определение показателя ценности методов, включающей, такие критерии как, диагностическая эффективность (чувствительность, специфичность и точность метода), себестоимость, доступность и безопасность. Показатель ценности метода рассчитывался математическим методом последовательных уступок.

В результате проведенных расчетов, оптимальному методу лучевой диагностики, с высокими показателями диагностической эффективности при низкой себестоимости, низкой временной затратности, высокой безопасности и доступности соответствует СЭГ.

Таким образом, алгоритм онкомаммоскрининга общепринято начинается с МГ, которая является безальтернативной и обязательной при обследовании женщин старше 40 лет. Однако, метод имеет ограничения при высокой РПМЖ. Для

повышения общей эффективности ее следует комбинировать с СЭГ. Если комбинация данных методов не дает исчерпывающих результатов, то следующим этапом следует включать высокоэффективные, но дорогостоящие, времязатратные и малодоступные методы диагностики МРТ, АУЗИ или КУЗИ.

Полученные результаты касались оптимизации диагностики РМЖ. Однако новые технологии входят активно в онкологическую практику и, в частности, в поиск сигнальных сторожевых узлов. В ходе данного исследования нами была разработана методика поиска сигнальных лимфатических узлов при помощи КУЗИ и субареолярного введения микропузырьковых контрастных веществ. Методика включает в себя субареолярное введение МКВ и дальнейшее наблюдение под контролем УЗИ тока по лимфатическим сосудам и аккумуляции МКВ в первом ипсилатеральном аксиллярном лимфатическом узле.

В литературе представлены противоречивые данные о технологиях поиска СЛУ при помощи МКВ. Несмотря на актуальность и высокую эффективность данной методики по данным Sharma N. с соавт.(2017), для ее внедрения в практику онкологических учреждений, требуется детализация описания всех этапов исследования.

Впервые в РФ нами оптимизирована методика субареолярного введения МКВ у больных с ранней стадией РМЖ, позволившая визуализировать ЛУ в 90,0% случаев. Отток МКВ по лимфатическим сосудам от места введения контрастного вещества визуализировался в 100% случаях.

Маркировка зоны предполагаемого СЛУ совпала у 25 пациенток (83,3%), у 2-х пациенток визуализируемые с помощью МКВ СЛУ не показали повышенный счет импульсов при измерении гамма- щупом, что было расценено как расхождение с данными радионуклиидного метода.

В итоге, общая чувствительность определения СЛУ с помощью субареолярного введения МКВ составила 83,3% (25 / 30 пациенток), что совпадало с результатами Sever A. с соавт. (2009, 2010, 2011), по данным которых чувствительность КУЗИ в поиске СЛУ составляла 89%.

К выявленным ограничениям данной методики относилась плохая визуализация ЛУ у пациенток в менопаузе и с избыточной массой тела.

Очевидным преимуществом эхоконтрастного метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал (Sever A. с соавт., 2009-2011 гг.), простота выполнения, мобильность процедуры, которая может проводиться до- и во время операции (Сох К. с соавт., 2019), доступность ультразвуковых сканеров большинству ЛПУ, минимальный расход контрастного вещества 0,5 мл, позволяющий экономично использовать флакон 5 мл для обследования 10-ти пациенток.

Для уточнения возможностей КУЗИ в оценке эффективности НХТ местнораспространенного РМЖ Corcioni В. с соавт. (2008 г.) и Zhang Q. с соавт. (2017 г.) провели сравнительный анализ КУЗИ с МГ и УЗИ, имеющими ограничения при дифференциальной диагностике опухолевой и рубцовой тканей, особенно на фоне отечности структурных элементов молочной железы в процессе ХТ. Большинство работ ссылались на оценку патоморфологического регресса опухоли по критериям Miller and Payne, а Bossuyt с соавт. (2015 г.) использовали систему Residual Cancer Burden (RCB).

Kim с соавт. (2018 г.) считали, что МРТ с ДКУ и КУЗИ имеют сходный потенциал в оценке эффективности НХТ и могут быть взаимозаменяемы. Более ранние работы Jia с соавт. (2016 г.) и Corcioni с соавт. (2008 г.) напротив отмечают, что КУЗИ может использоваться в оценке эффективности НХТ только как альтернатива МРТ молочных желез.

Учитывая противоречивость литературных данных, в настоящем исследовании была поставлена задача определить и сопоставить диагностическую эффективность различных УЗ режимов, включая СЭГ и КУ в предсказании полного лечебного патоморфоза в соответствии с системаой Miller and Payne. Для реализации решения поставленной задачи были проанализированы данные мультипараметрического УЗИ 43 пациенток на фоне проведения НХТ.

Диагностическая эффективность УЗИ в предсказании полного лечебного патоморфоза на основании измерения размера опухоли составила: чувствительность – 50,0%; специфичность – 97,0%; точность – 86,0%; ПЦПР – 83,3%; ПЦОР – 86,5%.

Диагностическая эффективность СЭГ, основанной на измерении жесткости опухоли, в предсказании полного лечебного патоморфоза составила: чувствительность – 90,0%; специфичность – 69,7%; точность – 74,4%.

Впервые в РФ была определена эффективность КУЗИ в предсказании полного лечебного патоморфоза по определению аконтрастного паттерна и снижению показателей ПИ до 0 значений, которая составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 87,9%; точность – 90,7%; ПЦПР – 71,4%; ПЦОР – 100,0%.

В итоге, на основании разработанных нами критериев полученные результаты диагностической эффективности КУЗИ в предсказании полного лекарственного патоморфоза превысили показатели Jia с соавт. (2018 г.), где чувствительность была 87%, специфичность – 84%.

В настоящем исследовании 5 степень патоморфологического регресса по Miller and Payne, отображающая полный патоморфологический регресс с полным исчезновением опухолевых клеток в ложе, определялась у 10 из 43 пациенток. Из них, по данным нативного УЗИ в В-режиме только у 5-ти – удалось предугадать полный патоморфологический регресс по динамике уменьшения размеров первичной опухоли. В данном случае за остаточную опухолевую ткань, возможно, были приняты участки фиброза и жировой дегенерации, которые сформировались под воздействием НХТ на опухолевую ткань.

При помощи СЭГ удалось предугадать полный патоморфологический регресс первичной опухоли по динамике уменьшения показателей жесткости до 2 эластотипа у 9-ти.

При КУЗИ удалось предугадать полный патоморфологический регресс первичной опухоли по исчезновению контрастного усиления в проекции опухоли во всех 10-ти случаях.

В результате чувствительность КУЗИ в оценке эффективности НХТ местнораспространенного рака молочной железы статистически значимо превышала показатели чувствительности В-режима, так как доверительные интервалы не пере-

крывались ($p < 0,05$). Остальные показатели диагностической эффективности В-режима, СЭГ и КУЗИ сопоставимы, так как доверительные интервалы перекрывались ($p > 0,05$).

Таким образом, мультипараметрическое использование ультразвуковых режимов (В-режим, СЭГ и КУЗИ) обеспечило общую высокую диагностическую эффективность.

Полное отсутствие визуализации первичной опухоли после НХТ явилось достоверным показателем полного ответа. Вместе с тем, визуализация остаточной опухоли в В-режиме при отсутствии жестких участков в режиме СЭГ и контрастного усиления в режиме контрастной гармоник также свидетельствовало о полном ответе на НХТ.

Учитывая высокую эффективность КУЗИ, нами была проведена сравнительная оценки его возможностей с МРТ в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений тканей после комбинированного лечения РМЖ. Для решения поставленной задачи были проанализированы данные 70 пациенток, которым выполнялось КУЗИ и 64 пациенток, которым выполнялось МРТ. Реактивные изменения ткани молочной железы в виде гранулем, участков фиброза, лимфокист в стадии организации зачастую имеют многоликие неспецифические визуальные проявления, сходные с картиной локального рецидива, что крайне затрудняет их дифференциальную диагностику. Обзор имеющейся литературы показал отсутствие публикаций на данную тему.

Впервые в мировой практике, был проведен сравнительный анализ диагностической эффективности КУЗИ в сравнении с МРТ. Чувствительность КУЗИ составила – 85,7%; специфичность – 83,3%; точность – 83,9%; ПЦПР – 60,0%; ПЦОР – 95,2%.

Диагностическая эффективность МРТ составила: чувствительность – 100,0%; специфичность – 69,6%; точность – 77,4%; ПЦПР – 53,3%; ПЦОР 100,0%.

Таким образом, КУЗИ и МРТ продемонстрировали высокую эквивалентную эффективность в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений молочной железе после лечения РМЖ.

В итоге настоящее исследование позволило сделать вывод о высоком диагностическом потенциале и конкурентоспособности КУЗИ не только в ранней диагностике рака молочной железы, но и в обнаружении сигнальных лимфатических узлов, оценки эффективности неоадьювантного лечения и в диагностике локального рецидива рака молочной железы.

ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованная методика ультразвукового исследования с контрастным усилением, разработанная классификация паттернов, тип кинетической кривой и значение пиковой интенсивности $\geq 5,5$ - позволяют проводить раннюю диагностику рака молочной железы с высокой эффективностью: Ч – 94,7%; С – 95,5%; Т – 95,3%.

2. Существует значимая сопряженность между сосудистым рисунком опухоли и молекулярным подтипом, индексом пролиферации и степени злокачественности рака молочной железы ($p < 0,05$). Прогностически неблагоприятные трижды негативные опухоли в 80,0% характеризуются спиралевидным паттерном сосудистого рисунка и только в 20% случаев спикурообразным, в отличие от благоприятного люминального А подтипа, который в 87,0% характеризуется спикурообразным паттерном, а в 13% спиралевидным ($p < 0,001$).

3. Диагностическая эффективность КУЗИ (Ч = 94,7%; С = 95,5%; Т = 95,3%) статистически значимо превышает эффективность В-режима, ЦДК (77,6%; С = 51,7%; Т = 58,8%) и СЭГ (85,5%; С = 84,6%; Т = 84,8%) в ранней диагностике РМЖ ($p < 0,05$).

4. Диагностическая эффективность КУЗИ (Ч = 94,7%; С = 95,5%; Т = 95,3%) статистически значимо превышает эффективность МГ (Ч = 65,1%; С = 70,9%; Т = 68,9%), но сопоставима по эффективности с высокотехнологичными методами МРТ (Ч = 91,8%; С = 85,8%; Т = 87,5%) и АУЗИ (Ч = 86,6%; С = 97,6%; Т = 95,9%) в ранней диагностике рака молочной железы ($p < 0,05$).

5. Использование микропузырьковых контрастных веществ в поиске сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы при субареолярном введении позволяет визуализировать лимфатические сосуды в 100% случаев, ипсилатеральные лимфатические узлы в 90%, с чувствительностью 83,3% (25 / 30 пациенток), с ограничениями визуализации у пациенток в менопаузе и с избыточной массой тела.

6. Диагностическая эффективность КУЗИ, основанная на отсутствии контрастирования опухоли, определения аконтрастного паттерна и снижении показателей пиковой интенсивности до 0 значений в предсказании полного лечебного патоморфоза составила: (Ч – 100,0%; С – 87,9%; Т – 90,7%) и значимо превышает В-режим (Ч – 50,0%; С – 97,0%; Т – 86,0%) и СЭГ (Ч – 90,0%; С – 69,7%; Т – 74,4%) ($p < 0,05$).

7. КУЗИ имеет высокую эффективность (Ч = 95,5%; С = 83,3%; Т = 87,1%), сопоставимую с МРТ (Ч = 100,0%; С = 80,4%; Т = 84,4%) в дифференциальной диагностике реактивных изменений после комбинированного лечения рака молочной железы и локального рецидива со специфичностью, превышающую СЭГ (Ч – 95,5%; С – 47,9%; Т – 62,9%) на 35,4% и точность на 24,2% ($p < 0,05$) и сопоставимые значения чувствительности.

8. Диагностическая эффективность алгоритмической модели постановки диагноза на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования составила: Ч – 90,9%; С – 96,5%; Т – 94,9. Наибольшую эффективность у женщин независимо от возраста, в нашем исследовании, показала комбинация методов СЭГ-АУЗИ (Ч – 93,3%; С – 93,3%; Т – 94,1%); МГ-АУЗИ (Ч – 87,65%; С – 92,3%; Т – 90,5%); и МРТ-АУЗИ (Ч – 100,0%; С – 90,0%; Т – 91,7%). При этом СЭГ обладает оптимальными значениями и диагностической эффективности, так и показателей ценности метода (стоимость, время исследования, вредность, доступность).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и контрастного усиления, ввиду своей легкодоступности, безопасности и высокой диагностической эффективности может являться базовым методом обследования пациенток с категорией BI-RADS 3, поставленной по данным других методов диагностики, для решения вопроса о переводе в категорию BI-RADS 2 или 4.

2. В протокол мультипараметрического УЗИ необходимо включать клинические данные (наличие или отсутствие выделений из сосков, пальпируемого образования) и данные анамнеза (наличие или отсутствие факторов риска возникновения рака молочной железы). Наличие высокого риска развития рака молочной железы влияет не только на дальнейшую тактику наблюдения, но и в определенных случаях повышает категорию BI-RADS.

3. При подозрении на рак молочной железы ультразвуковое исследование молочных желез рекомендуется проводить комплексно с учетом данных серошкального режима, цветового доплеровского картирования, эластографии и контрастного усиления с использованием 2,5 мл микропузырькового контрастного вещества.

4. Для визуализации ипсилатеральных лимфатических узлов, при планировании БСЛУ, можно использовать субареолярное введение МКВ у пациенток репродуктивного возраста с начальными стадиями рака молочной железы

5. Целесообразно использовать мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением эластографии и контрастного усиления в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с оценкой следующих параметров: размер, эластотип, коэффициент жесткости, паттерн контрастирования, тип кинетической кривой, значение пиковой интенсивности.

6. У пациенток после комбинированного лечения по поводу РМЖ целесообразно использовать мультипараметрическое ультразвуковое исследование с

применением эластографии и контрастного усиления в дифференциальной диагностике реактивных изменений ткани молочной железы и локального рецидива рака молочной железы с оценкой следующих параметров: эластотип, коэффициент жесткости, паттерн контрастирования, тип кинетической кривой, значение пиковой интенсивности.

7. В сложных диагностических ситуациях у пациенток с рентген плотной молочной железой для повышения эффективности ранней диагностики рака молочной железы рекомендуется комбинированное использование методов медицинской визуализации (МГ и мультипараметрического УЗИ; МРТ и АБУС).

Перспективы разработки темы

Полученные в ходе данной работы результаты открывают перспективу для последующих научных исследований оптимизации алгоритмов ранней диагностики и мониторинга лечения рака молочной железы. На наш взгляд, данная работа открывает следующие перспективные направления:

- сравнительный анализ эффективности методов лучевой диагностики с контрастным усилением в ранней диагностике рака молочной железы, а именно КУЗИ, МРТ и КСМГ;

- определение новых лучевых характеристик, коррелирующих с молекулярным подтипом рака молочной железы и изучение перспектив использования технологий искусственного интеллекта для решения данной задачи;

- разработка методики маркировки ипсилатеральных лимфатических узлов с помощью КУЗИ при субареолярном введении микропузырькового эхоконтраста для планирования биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток с клинической стадией рака молочной железы T₁₋₂N₀M₀;

- изучение эффективности КУЗИ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов без эхографических признаков нарушения эхоструктуры для исключения микрометастазов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АУЗИ – автоматизированное ультразвуковое сканирование (англ. – Automated Breast Ultrasound, ABUS)
- БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов
- ВАБ – вакуум ассистированная биопсия
- ВИ – взвешенные изображения
- ВК – восходящая кривая (англ. – rising slope, RS)
- ВН – время нарастания (англ. – rise time, RT)
- ВПИ – время пиковой интенсивности (англ. – time to peak, TTP)
- ГЗ – гистологическое заключение
- ДВИ – диффузионно взвешенные изображения (англ. – diffusion weighted imaging, DWI)
- ДИ – доверительный интервал
- ДКУ – динамическое контрастное усиление
- ИИ – искусственный интеллект (англ.– Artificial intelligence, AI)
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии (англ. – apparent diffusion coefficient, ADC)
- ИДР – инвазивный дольковый рак
- ИПР – инвазивный протоковый рак
- КСМГ – контрастная спектральная маммография
- КТ – компьютерная томография
- КУЗИ – контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (англ. – Contrast enhanced ultrasound, CEUS)
- ЛУ – лимфатические узлы
- МИ – медиана интенсивность (англ. –Median intensity, MI)
- МКВ – микропузырьковые контрастные вещества
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСП – микрососудистая плотность образования

- МУЗИ – мультипараметрическое ультразвуковое исследование с использованием режимов соноэластографии и контрастного усиления
- НК – нисходящая кривая (англ. – descending slope, DS)
- НМВП – начальный момент времени перфузии (англ. – initial time of perfusion (ITP))
- НСР – неспецифицированный рак
- НХТ – неoadъювантная химиотерапия (англ. – Neoadjuvant chemotherapy, NAC)
- ПИ – пиковая интенсивность (англ. – peak intensity, PI)
- ППК – площадь под кривой (англ. – area under the curve, AUC)
- ППР – полный патоморфологический регресс (англ. – pathological complete response, pCR)
- РМЖ – рак молочной железы
- РП – рецептор прогестерона (англ. – PgR)
- РПМЖ – рентген плотная молочная железа
- РПЭ – радиальная протоковая эхография
- РФП – радио-фармпрепарат
- РЭ – рецептор эстрогена (англ. – ER)
- СЛУ – сигнальный лимфатический узел
- СТВ – среднее транзитное время (англ. – average transit time, TT);
- СЭГ – соноэластография
- ТАПБ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия
- ТБ – трепан-биопсия
- ТДПЕ – терминальной дольково-протоковой единицы
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ЦМГ – цифровая маммография
- ЦТ – цифровой томосинтез
- ACR – American college of radiology (американская коллегия радиологов)
- BI-RADS – breast imaging and reports data system (система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы)
- BRCA – breast cancer gene (гены рака молочной железы)

- CAD – computer-aided detection (автоматизированные системы идентификации)
- CHEK2 – checkpoint kinase 2 (киназа сверочных точек-2)
- DCIS – ductal carcinoma in situ (протоковая карцинома in situ)
- HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2)
- ICD-O international classification of diseases for oncology (международная классификация онкологических заболеваний)
- LCIS – lobular carcinoma in situ (дольковая карцинома in situ)
- MI – mechanical index (механический индекс)
- NST – invasive carcinoma of no special type (неспецифицированный тип рака молочной железы)
- RCB – residual cancer burden (система «ложа остаточной опухоли»)
- RECIST – response evaluation criteria in solid tumors (критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей)
- ROI – region of interest (область интереса)
- ST – special type (специфический тип рака молочной железы)
- StR – strain-ratio (коэффициент жесткости)
- TIC – time-intensive curve (кривая зависимости интенсивности от времени)
- TN – triple negative (трижды негативный рак молочной железы)
- VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
- Wash in – приток контрастного вещества
- Wash out – отток контрастного вещества

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семиглазов, В. Ф. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов, П. В. Криворотько, В. В. Семиглазов, Г. А. Дашян, Р. М. Палтуев // Приложение к журналу «Медицинский совет». – 2017. – № 14. – С. 239.

2. Семиглазов, В. Ф. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. М. Мерабишвили, В. В. Семиглазов, А. В. Комяхов, Е. В. Демин, А. В. Атрощенко, М. В. Харитонов // Вопросы онкологии. – 2017. – № 63(3). – С. 375-384.

3. Семиглазов, В. Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению / В. Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 49-54.

4. Мерабишвили, В. М. Эпидемиология и выживаемость мужчин – больных раком молочной железы / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – С. 245-252.

5. Рожкова, Н. И. Новые возможности лучевых технологий при рентгенонегативном раке / Н. И. Рожкова, А. Д. Каприн, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, М. Л. Мазо, С. П. Прокопенко, О. Э. Якобс, Ф. Н. Михайлович // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – № 2/98. – С. 36-41.

6. Семиглазов, В. В. Диагностика и лечение рака молочной железы *in situ*. Клинические рекомендации российского общества онкомаммологов / В. В. Семиглазов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – №. 13. – С. 41-56.

7. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) / А. М. Беляев; под ред. А. М. Беяева [и др.]. – СПб. : № 8 Издательские технологии, 2016. – 208 с.

8. Tabar, L. Evaluation issues in the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: An historical review / L. Tabar, T. H.-H. Chen, C.-Y. Hsu, W. Y.-Y. Wu,

A. M.-F. Yen, S. L.-S. Chen, S. Y.-H. Chiu, J. C.-Y. Fann, K. Beckmann, R. A. Smith, S. W. Duffy // *Journal of Medical Screening*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 27-33.

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А. Д. Каприн; под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г.В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.

10. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А. Д. ; под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г.В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.

11. Tabar, L. Effect of Mammography Screening on Mortality by Histological Grade / L. Tabar, T. H.-H. Chen, A. M.-F. Yen, S. L.-S. Chen, J. C.-Y. Fann, S. Y.-H. Chiu, M. M. S. Ku, W. Y.-Y. Wu, C.-Y. Hsu, Y.-Y. Chen, K. Beckmann, R. A. Smith, S. W. Duffy // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2018. – Vol. 27, № 2. – P. 154-157.

12. Tabar, L. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening / L. Tabar, P. B. Dean, T. H.-H. Chen, A. M.-F. Yen, S. L.-S. Chen, J. C.-Y. Fann, S. Y.-H. Chiu, M. M.-S. Ku, W. Y.-Y. Wu, C.-Y. Hsu, Y.-C. Chen, K. Beckmann, R. A. Smith, S. W. Duffy // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125, № 4. – P. 515-523.

13. Tabar, L. Insights from the Breast Cancer Screening Trials: How Screening Affects the Natural History of Breast Cancer and Implications for Evaluating Service Screening Programs / L. Tabar, A. M.-F. Yen, W. Y.-Y. Wu, S. L.-S. Chen, S. Y.-H. Chiu, J. C.-Y. Fann, M. M.-S. Ku, R. A. Smith, S. W. Duffy, T. H.-H. Chen // *Breast Journal*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 13-20.

14. Tabar, L. Swedish Two-City Res G. Systematic review of the breast cancer screening trials is error-ridden / L. Tabar, N. Day, R. Smith, T. H. H. Chen, A. M. F. Yen, S. Duffy // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2015. – Vol. 108, № 11. – P. 430-431.

15. Корженкова, Г. П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез / Г. П. Корженкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 10-16.

16. Корженкова, Г. П. Массовое маммографическое обследование женского населения с целью выявления рака молочной железы / Г. П. Корженкова // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – Т. 2. – С. 101-107.

17. Evans, A. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging / A. Evans, R. M. Trimboli, A. Athanasiou, C. Balleyguier, P. A. Baltzer, U. Bick, J. C. Herrero, P. Clauser, C. Colin, E. Cornford, E. M. Fallenberg, M. H. Fuchsjaeger, F. J. Gilbert, T. H. Helbich, K. Kinkel, S. H. Heywang-Kobrunner, C. K. Kuhl, R. M. Mann, L. Martincich, P. Panizza, F. Pediconi, R. M. Pijnappel, K. Pinker, S. Zackrisson, G. Forrai, F. Sardanelli // Insights into Imaging. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 449-461.

18. Stavros, A. T. Ultrasound positive predictive values by BI-RADS categories 3-5 for solid masses: An independent reader study / A. T. Stavros, A. G. Freitas, G. G. N. deMello, L. Barke, D. McDonald, T. Kaske, D. Wolverton, A. Honick, D. Stanzani, A. H. Padovan, A. P. C. Moura, M. C. V. de Campos // European Radiology. – 2017. – Vol. 27, № 10. – P. 4307-4315.

19. Шершнева, М. А. Возможности автоматизированного объемного сканирования (ABVS) в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез / М. А. Шершнева, В. А. Солодкий, Е. В. Меских, В. Е. Гажонова, Н. В. Нуднов // Медицинская визуализация. – 2016. – Т. 1. – С. 101-116.

20. Kontoes, P. Complications of Fat Transfer for Breast Augmentation / P. Kontoes, G. Gounnaris // Aesthetic Plastic Surgery. – 2017. – Vol. 41, № 5. – P. 1078-1082.

21. Leithner, D. Clinical role of breast MRI now and going forward / D. Leithner, G. J. Wengert, T. H. Helbich, S. Thakur, R. E. Ochoa-Albiztegui, E. A. Morris, K. Pinker // Clinical Radiology. – 2018. – Vol. 73, № 8. – P. 700-714.

22. Vinnicombe, S. How I report breast magnetic resonance imaging studies for breast cancer staging and screening / S. Vinnicombe // *Cancer Imaging*. – 2016. – Vol. 16 (1) P. 1-14.
23. Карпова, М. С. Возможности магнитно-резонансной маммографии в диагностике неинвазивного протокового рака молочной железы (обзор литературы и собственный опыт использования) / М. С. Карпова, Г. С. Алиева, А. В. Петровский, Г. П. Корженкова // *Радиология – практика*. – 2017. – Т. 6. – С. 60-70.
24. Сенча, А. Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно-расположенные органы / А. Н. Сенча ; под ред. А. Н. Сенча. – М. : Видар, 2015. – 512 с.
25. Leng, X. Regional Contrast-Enhanced Ultrasonography (CEUS) Characteristics of Breast Cancer and Correlation with Microvessel Density (MVD) / X. Leng, G. Huang, F. Ma, L. Yao // *Medical Science Monitor*. – 2017. – Vol. 23. – P. 3428-3436.
26. Wang, X. H. Contrast-enhanced ultrasonographic findings of different histopathologic types of breast cancer / X. H. Wang, P. Xu, Y. Wang, E. G. Grant // *Acta Radiologica*. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 248-255.
27. Zhang, Q. Evaluating pathologic response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy with computer-extracted features from contrast-enhanced ultrasound videos / Q. Zhang, C. C. Yuan, W. Dai, L. Tang, J. Shi, Z. Y. Li, M. Chen // *Physica Medica-European Journal of Medical Physics*. – 2017. – Vol. 39. – P. 156-163.
28. Xiao, X. Diagnosis of sub-centimetre breast lesions: combining BI-RADS-US with strain elastography and contrast-enhanced ultrasound-a preliminary study in China / X. Xiao, Q. Jiang, H. Wu, X. Guan, W. Qin, B. Luo // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27(6). – P. 2443-2450.
29. Jia, W.-R. Three-dimensional Contrast-enhanced Ultrasound in Response Assessment for Breast Cancer: A Comparison with Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging and Pathology / W.-R. Jia, L. Tang, D.-B. Wang, W.-M. Chai, X.-C. Fei, J.-R. He, M. Chen, W.-P. Wang // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 1-10.
30. Suvi, R. Contrast-enhanced ultrasound -guided axillary lymph node core biopsy: Diagnostic accuracy in preoperative staging of invasive breast cancer / R. Suvi,

S. Mazen, J. Sarianna, S. Reijo, V. Ritva, S. Anna // *European Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 84, № 11. – P. 2130-2136.

31. Рожкова, Н. И. Онкомаммоскрининг в реализации программ активного долголетия / Н. И. Рожкова, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, А. Д. Каприн, П. Г. Лабазанова, М. Л. Мазо, С. Ю. Микушин, С. П. Прокопенко, О. Э. Якобс // *Академический журнал Западной Сибири*. – 2019. – №. 15 (2). – С. 3-5.

32. DeSantis, C. E. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state / C. E. DeSantis, J. Ma, A. G. Sauer, L. A. Newman, A. Jemal // *Cancer Journal for Clinicians*. – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 439-448.

33. Kuchenbaecker, K. B. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K. B. Kuchenbaecker, J. L. Hopper, D. R. Barnes, K.-A. Phillips, T. M. Mooij, M.-J. Roos-Blom, S. Jervis, F. E. van Leeuwen, R. L. Milne, N. Andrieu, D. E. Goldgar, M. B. Terry, M. A. Rookus, D. F. Easton, A. C. Antoniou, B. B. C. Consortium // *Jama-Journal of the American Medical Association*. – 2017. – Vol. 317, № 23. – P. 2402-2416.

34. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal // *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424.

35. Lebeau, A. Invasive breast cancer: the current WHO classification / A. Lebeau., M. Kriegsmann, E. Burandt, H. P. Sinn // *Pathologe*. – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 7-17.

36. Provenzano, E. Pathological Controversies in Breast Cancer: Classification of Ductal Carcinoma In Situ, Sentinel Lymph Nodes and Low Volume Metastatic Disease and Reporting of Neoadjuvant Chemotherapy Specimens / E. Provenzano, J. P. Brown, S. E. Pinder // *Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 80-92.

37. Koh, V. C. Y. Behaviour and characteristics of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast: literature review and single centre retrospective series / V. C. Y. Koh, J. C. T. Lim, A. A. Thike, P. Y. Cheok, M. M. M. Thu, H. Li, V. K. M. Tan, K. W. Ong,

B. K. T. Tan, G. H. Ho, S. Thilagaratnam, J. S. L. Wong, F. Y. Wong, I. O. Ellis, P. H. Tan // *Histopathology*. – 2019. – Vol. 74 (7). – P. 970-987.

38. Provenzano, E. *Molecular Classification of Breast Cancer* / E. Provenzano, G. A. Ulaner, S.-F. Chin // *Pet Clinics*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 325-338.

39. Sinn, H.-P. *A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition* / H.-P. Sinn, H. A. Kreipe // *Breast Care*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 149-154.

40. Gobbi, H. *Classification of tumours of the breast: an update based on the new 2012 World Health Organization Classification (Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012)* / H. Gobbi // *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. – 2012. – Vol. 48, № 6. – P. 463-474.

41. Chamming's, F. *Imaging features and conspicuity of invasive lobular carcinomas on digital breast tomosynthesis* / F. Chamming's, E. Kao, A. Aldis, R. Ferre, A. Omeroglu, C. Reinhold, B. Mesurolle // *British Journal of Radiology*. – 2017. – Vol. 90, № 1073. C. 20170128.

42. Petridis, C. *Frequency of Pathogenic Germline Variants in CDH1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRCA1, and TP53 in Sporadic Lobular Breast Cancer* / C. Petridis, I. Arora, V. Shah, C. L. Moss, A. Mera, A. Clifford, C. Gillett, S. E. Pinder, I. Tomlinson, R. Roylance, M. A. Simpson, E. J. Sawyer // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2019. – Vol. 28, № 7. – P. 1162-1168.

43. Metzger-Filho, O. *Mixed Invasive Ductal and Lobular Carcinoma of the Breast: Prognosis and the Importance of Histologic Grade* / O. Metzger-Filho, A. R. Ferreira, R. Jeselsohn, W. T. Barry, D. A. Dillon, J. E. Brock, I. Vaz-Luis, M. E. Hughes, E. P. Winer, N. U. Lin // *The oncologist*. – 2019. – Vol. 24, № 7. – P. e441-e449.

44. Gradishar, W. J. *Breast Cancer, Version 4.2017 Clinical Practice Guidelines in Oncology* / W. J. Gradishar, B. O. Anderson, R. Balassanian, S. L. Blair,

H. J. Burstein, A. Cyr, A. D. Elias, W. B. Farrar, A. Forero, S. H. Giordano, M. P. Goetz, L. J. Goldstein, S. J. Isakoff, J. Lyons, P. K. Marcom, I. A. Mayer, B. McCormick, M. S. Moran, R. M. O'Regan, S. A. Patel, L. J. Pierce, E. C. Reed, K. E. Salerno, L. S. Schwartzberg, A. Sitapati, K. L. Smith, M. L. Smith, H. Soliman, G. Somlo, M. L. Telli, J. H. Ward, R. Kumar, D. A. Shead // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 310-320.

45. Prat, A. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer / A. Prat, E. Pineda, B. Adamo, P. Galvan, A. Fernandez, L. Gaba, M. Diez, M. Viladot, A. Arance, M. Munoz // *Breast*. – 2015. – Vol. 24. – P. S26-S35.

46. Harbeck, N. Breast cancer / N. Harbeck, M. Gnant // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10074. – P. 1134-1150.

47. Mercado, C. L. BI-RADS Update / C. L. Mercado // *Radiologic Clinics of North America*. – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 481–487.

48. D'Orsi, C.J. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System / C.J. D'Orsi, E.A. Sickles, E.B. Mendelson [et. al.]. – Reston, VA, American College of Radiology, 2013.

49. Elezaby, M. ACR BI-RADS Assessment Category 4 Subdivisions in Diagnostic Mammography: Utilization and Outcomes in the National Mammography Database / M. Elezaby, G. Li, M. Bhargavan-Chatfield, E. S. Burnside, W. B. DeMartini // *Radiology*. – 2018. – Vol. 287, № 2. – P. 416-422.

50. Hu, Y. Does patient age affect the PPV3 of ACR BI-RADS Ultrasound categories 4 and 5 in the diagnostic setting? / Y. Hu, Y. P. Yang, R. Gu, L. Jin, S. Y. Shen, F. T. Liu, H. L. Wang, J. S. Mei, X. F. Jiang, Q. Liu, F. X. Su // *European Radiology*. – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 2492-2498.

51. Rawashdeh, M. Breast lesion shape and margin evaluation: BI-RADS based metrics understate radiologists' actual levels of agreement / M. Rawashdeh, S. Lewis, M. Zaitoun, P. Brennan // *Computers in Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 96. – P. 294-298.

52. Hofvind, S. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program / S.

Hofvind, T. Hovda, A. S. Holen, C. I. Lee, J. Albertsen, H. Bjorndal, S. H. B. Brandal, R. Gullien, J. Lomo, D. Park, L. Romundstad, P. Suhrke, E. Vigeland, P. Skaane // *Radiology*. – 2018. – Vol. 287, № 3. – P. 787-794.

53. Boisserie-Lacroix, M. The new 2013 BI-RADS ACR MRI Lexicon / M. Boisserie-Lacroix, V. Catena, M. P. Depetiteville // *Imagerie De La Femme*. – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 16-24.

54. Vlahiotis, A. Analysis of utilization patterns and associated costs of the breast imaging and diagnostic procedures after screening mammography / A. Vlahiotis, B. Griffin, A. T. Stavros, J. Margolis // *Clinicoeconomics and Outcomes Research*. – 2018. – Vol. 10. – P. 157-167.

55. Grabler, P. Recall and Cancer Detection Rates for Screening Mammography: Finding the Sweet Spot / P. Grabler, D. Sighoko, L. L. Wang, K. Allgood, D. Ansell // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – Vol. 208, № 1. – P. 208-213.

56. Рожкова, Н. И. Новые возможности лучевых технологий при рентгенонегативном раке / А. Д. Каприн, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, М. Л. Мазо, С. П. Прокопенко, Н. М. Федоров // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2019. – Т. 20(2). С. 36-41.

57. Allen, J. D. Follow-up of abnormal screening mammograms among low-income ethnically diverse women: Findings from a qualitative study / J. D. Allen, R. C. Shelton, E. Harden, R. E. Goldman // *Patient Education and Counseling*. – 2008. – Vol. 72, № 2. – P. 283-292.

58. Chae, E. Y. Reassessment and Follow-Up Results of BI-RADS Category 3 Lesions Detected on Screening Breast Ultrasound / E. Y. Chae, J. H. Cha, H. J. Shin, W. J. Choi, H. H. Kim // *American Journal of Roentgenology*. – 2016. – Vol. 206, № 3. – P. 666-672.

59. Ong, M. S. National Expenditure For False-Positive Mammograms And Breast Cancer Overdiagnoses Estimated At \$4 Billion A Year / M. S. Ong, K. D. Mandl // *Health Affairs*. – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 576-583.

60. Brem, R. F. Assessing Improvement in Detection of Breast Cancer with Three-dimensional Automated Breast US in Women with Dense Breast Tissue: The

Somainsight Study / R. F. Brem, L. Tabar, S. W. Duffy, M. F. Inciardi, J. A. Guingrich, B. E. Hashimoto, M. R. Lander, R. L. Lapidus, M. K. Peterson, J. A. Rapelyea, S. Roux, K. J. Schilling, B. A. Shah, J. Torrente, R. T. Wynn, D. P. Miller // *Radiology*. – 2015. – Vol. 274, № 3. – P. 663-673.

61. Wanders, J. O. P. Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography / J. O. P. Wanders, K. Holland, W. B. Veldhuis, R. M. Mann, R. M. Pijnappel, P. H. M. Peeters, C. H. van Gils, N. Karssemeijer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2017. – Vol. 162, № 1. – P. 95-103.

62. Wengert, G. J. Multimodality Imaging of Breast Parenchymal Density and Correlation with Risk Assessment / G. J. Wengert, T. H. Helbich, D. Leithner, E. A. Morris, P. A. T. Baltzer, K. Pinker // *Current Breast Cancer Reports*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 23-33.

63. Abdikenov, B. Analytics of Heterogeneous Breast Cancer Data Using Neuroevolution / B. Abdikenov, Z. Iklassov, A. Sharipov, S. Hussain, P. K. Jamwal // *Ieee Access*. – 2019. – Vol. 7. – P. 18050-18060.

64. Brancati, N. A Deep Learning Approach for Breast Invasive Ductal Carcinoma Detection and Lymphoma Multi-Classification in Histological Images / N. Brancati, G. De Pietro, M. Frucci, D. Riccio // *Ieee Access*. – 2019. – Vol. 7. – P. 44709-44720.

65. Harvey, H. The Role of Deep Learning in Breast Screening / H. Harvey, E. Karpati, G. Khara, D. Korkinof, A. Ng, C. Austin, T. Rijken, P. Kecskemethy // *Current Breast Cancer Reports*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 17-22.

66. Jadoon, M. M. Three-Class Mammogram Classification Based on Descriptive CNN Features / M. M. Jadoon, Q. Zhang, I. Ul Haq, S. Butt, A. Jadoon // *Biomed Research International [Электронный ресурс]*. – Vol. 2017. – Article ID 3640901. – 11 p. – URL: <https://doi.org/10.1155/2017/3640901>.

67. Kim, E.-K. Applying Data-driven Imaging Biomarker in Mammography for Breast Cancer Screening: Preliminary Study / E.-K. Kim, H.-E. Kim, K. Han, B. J. Kang, Y.-M. Sohn, O. H. Woo, C. W. Lee // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8 (1). – 11 p. – Article number: 2762.

68. Kurek, J. Barhoumi W. Deep learning versus classical neural approach to mammogram recognition / J. Kurek, B. Swiderski, S. Osowski, M. Kruk // *Bulletin of the Polish Academy of Sciences-Technical Sciences*. – 2018. – Vol. 66, № 6. – P. 831–840.

69. Lamy, J.-B. Explainable artificial intelligence for breast cancer: A visual case-based reasoning approach / J.-B. Lamy, B. Sekar, G. Guezennec, J. Bouaud, B. Seroussi // *Artificial Intelligence in Medicine*. – 2019. – Vol. 94. – P. 42-53.

70. Li, Y. Classification of Breast Cancer histology Images Using Multi-Size and Discriminative Patches Based on Deep Learning / Y. Li, J. Wu, Q. Wu // *Ieee Access*. – 2019. – Vol. 7. – P. 21400-21408.

71. Mohamed, A. A. A deep learning method for classifying mammographic breast density categories / A. A. Mohamed, W. A. Berg, H. Peng, Y. Luo, R. C. Jankowitz, S. Wu // *Medical Physics*. – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 314-321.

72. Ragab, D. A. Breast cancer detection using deep convolutional neural networks and support vector machines / D. A. Ragab, M. Sharkas, S. Marshall, J. Ren // *Peerj*. – 2019. – Vol. 7. – 19 p.

73. Ribli, D. Detecting and classifying lesions in mammograms with Deep Learning / D. Ribli, A. Horvath, Z. Unger, P. Pollner, I. Csabai // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8 (1).

74. Wu, G.-G. Artificial intelligence in breast ultrasound / G.-G. Wu, L.-Q. Zhou, J.-W. Xu, J.-Y. Wang, Q. Wei, Y.-B. Deng, X.-W. Cui, C. F. Dietrich // *World Journal of Radiology*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 19-25.

75. Hanna, W. M. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies / W. M. Hanna, C. Parra-Herran, F.-I. Lu, E. Slodkowska, E. Rakovitch, S. Nofech-Mozes // *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. – 2019. – Vol. 32(7). – P. 896-915.

76. DeChant, C. DCIS with microinvasion: Is it in situ or invasive disease? / C. DeChant, Y. Ren, S. Thomas, C. Menendez, O. Fayanju, L. Rosenberger, A. Gupta, R. Greenup, E. Hwang, J. Plichta // *Annals of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 26. – P. 32-34.

77. Sopik, V. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ / V. Sopik, P. Sun, S. A. Narod // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 167, № 3. – P. 787-795.

78. Wan, Z. B. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and Ki-67 in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion / Z. B. Wan, H. Y. Gao, L. Wei, A. Q. Zhang, J. Y. Zhang, Y. Wang, D. D. Wang, Y. Zhang // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 44. – P. e13055.

79. Moon, H. J. Comparison of clinical and pathologic characteristics of ductal carcinoma in situ detected on mammography versus ultrasound only in asymptomatic patients / H. J. Moon, E.-K. Kim, M. J. Kim, J. H. Yoon, V. Y. Park // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 68-77.

80. Solin, L. J. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions / L. J. Solin // *Current oncology reports*. – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 33-33.

81. Houben, I. P. Contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of breast suspicious calcifications: diagnostic accuracy and impact on surgical management / I. P. Houben, S. Vanwetswinkel, V. Kalia, T. Thywissen, P. J. Nelemans, E. M. Heuts, M. L. Smidt, A. Meyer-Baese, J. E. Wildberger, M. Lobbes // *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. – 2019. – Vol. 60 (9). – P. 1110–1117.

82. Balleyguier, C. Preoperative Breast Magnetic Resonance Imaging in Women With Local Ductal Carcinoma in Situ to Optimize Surgical Outcomes: Results From the Randomized Phase III Trial IRCIS / C. Balleyguier, A. Dunant, L. Ceugnart, M. Kandel, M.-P. Chauvet, P. Cherel, C. Mazouni, P. Henrot, P. Rauch, J. Chopier, S. Zilberman, I. Doutriaux-Dumoulin, I. Jaffre, A. Jalaguier, G. Houvenaeghel, N. Guerin, F. Callonnec, C. Chapellier, I. Raoust, M.-C. Mathieu, F. Rimareix, J. Bonastre, J.-R. Garbay // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37 (11). – P. 885-892.

83. Badan, G. M. Trocoli Ferreira F. A. Ductal carcinoma in situ of the breast: Evaluation of main presentations on magnetic resonance imaging compared with findings on mammogram and histology / G. M. Badan, D. Roveda Junior, S. Paito, E. d. F. Castro

Fleury, B. Maragno, M. S. Dantas do Amaral Campos, C. A. Pecci Ferreira // *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 421-427.

84. Wang, Y. Comparison of Mammography and Ultrasonography for Tumor Size of DCIS of Breast Cancer / Y. Wang, J. Wang, H. Wang, X. Yang, L. Chang, Q. Li // *Current Medical Imaging Reviews*. – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 209-213.

85. Pan, H. B. The Role of Breast Ultrasound in Early Cancer Detection / H. B. Pan // *Journal of Medical Ultrasound*. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 138-141.

86. Kuhl, C. K. Schild H. H. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study / C. K. Kuhl, S. Schradang, H. B. Bieling, E. Wardelmann, C. C. Leutner, R. Koenig, W. Kuhn // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9586. – P. 485-492.

87. Li, J. Diagnostic Performance of Digital Breast Tomosynthesis for Breast Suspicious Calcifications From Various Populations: A Comparison With Full-field Digital Mammography / J. Li, H. Zhang, H. Jiang, X. Guo, Y. Zhang, D. Qi, J. Guan, Z. Liu, E. Wu, S. Luo // *Computational and structural biotechnology journal*. – 2019. – Vol. 17. – P. 82-89.

88. Skaane, P. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial / P. Skaane, S. Sebuodegard, A. I. Bandos, D. Gur, B. H. Osteras, R. Gullien, S. Hofvind // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 169, № 3. – P. 489-496.

89. Zackrisson, S. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study / S. Zackrisson, K. Lang, A. Rosso, K. Johnson, M. Dustler, D. Fornvik, H. Fornvik, H. Sartor, P. Timberg, A. Tingberg, I. Andersson // *Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 1493-1503.

90. Gennaro, G. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis / G. Gennaro, D. Bernardi, N. Houssami // *European Radiology*. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 573-581.

91. Gilbert, F. J. Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool / F. J. Gilbert, L. Tucker, K. C. Young // *Clinical Radiology*. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 141-150.
92. Houssami, N. Rapid review: Estimates of incremental breast cancer detection from tomosynthesis (3D-mammography) screening in women with dense breasts / N. Houssami, R. M. Turner // *Breast*. – 2016. – Vol. 30. – P. 141-145.
93. Perek, S. Classification of contrast-enhanced spectral mammography (CESM) images / S. Perek, N. Kiryati, G. Zimmerman-Moreno, M. Sklair-Levy, E. Konen, A. Mayer // *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 249-257.
94. Lobbes, M. B. I. The Quality of Tumor Size Assessment by Contrast-Enhanced Spectral Mammography and the Benefit of Additional Breast MRI / M. B. I. Lobbes, U. C. Lalji, P. J. Nelemans, I. Houben, M. L. Smidt, E. Heuts, B. de Vries, J. E. Wildberger, R. G. Beets-Tan // *Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 144-150.
95. Baydoun, S. Is Ductography Still Warranted in the 21st century? / S. Baydoun, P. Gonzalez, G. J. Whitman, M. Dryden, Y. Xi, B. Dogan // *Breast Journal*. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 654-662.
96. Ben Lustig, D. Is microductectomy still necessary to diagnose breast cancer: a 10-year study on the effectiveness of duct excision and galactography / D. Ben Lustig, R. Warburton, C. K. Dingee, U. Kuusk, J. S. Pao, E. C. McKevitt // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 174, № 3. – P. 703-709.
97. Berger, N. Diagnostic Performance of MRI Versus Galactography in Women With Pathologic Nipple Discharge: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Berger, A. Luparia, G. Di Leo, L. A. Carbonaro, R. M. Trimboli, F. Ambrogi, F. Sardanelli // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – Vol. 209, № 2. – P. 465-471.
98. Istomin, A. Galactography is not an obsolete investigation in the evaluation of pathological nipple discharge / A. Istomin, A. Masarwah, M. Pitkanen, S. Joukainen, A. Sutela, R. Vanninen, M. Sudah // *Plos One*. – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. e0204326.

99. Ashraf, M. S. Localization of intraductal mass through the ostium of duct using wire guided ductography technique / M. S. Ashraf, U. Khaliq, A. Z. Ahmad // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 5, № 11. – P. 13392-13394.

100. Chatterjee, A. Galactogram for Investigation of Pathological Nipple Discharge: A Forgotten Arrow in the Radiologists' Quiver? / A. Chatterjee, S. Bhagat, M. L. Saini, S. Verma, K. S. Saini // *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 96-99.

101. Wang, L. J. Magnetic resonance imaging features for differentiating breast papilloma with high-risk or malignant lesions from benign papilloma: a retrospective study on 158 patients / L. J. Wang, P. Wu, X. X. Li, R. Luo, D. B. Wang, W. B. Guan // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 16.

102. Schulz-Wendtland, R. Galactography with Tomosynthesis Technique (Galactomosynthesis) - Renaissance of a Method? / R. Schulz-Wendtland, C. Preuss, P. A. Fasching, C. R. Loehberg, M. P. Lux, J. Emons, M. Beckmann, M. Uder, M. Mueller-Schimpfle // *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*. – 2018. – Vol. 78, № 5. – P. 493-498.

103. Shin, Y. J. Predictors of Invasive Breast Cancer in Patients With Ductal Carcinoma In Situ in Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy / Y. J. Shin, S. M. Kim, B. L. Yun, M. Jang, B. Kim, S. H. Lee // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 481-488.

104. Liu, H. Contrast-Enhanced Breast Ultrasonography Imaging Features With Histopathologic Correlation / H. Liu, Y.-X. Jiang, J.-B. Liu, Q.-L. Zhu, Q. Sun, X.-Y. Chang // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2009. – Vol. 28, № 7. – P. 911-920.

105. Бусько, Е. А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы // *Радиология - практика*. – 2017. – № 4 (64). – С. 6-17.

106. Lehman, C. D. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ / C. D. Lehman // *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. – 2010. – Vol. 2010, № 41. – P. 150-151.

107. Rahbar, H. In Vivo Assessment of Ductal Carcinoma in Situ Grade: A Model Incorporating Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted Breast MR Imaging

Parameters / H. Rahbar, S. C. Partridge, W. B. DeMartini, R. L. Gutierrez, K. H. Allison, S. Peacock, C. D. Lehman // *Radiology*. – 2012. – Vol. 263, № 2. – P. 374-382.

108. Kuhl, C. K. Abbreviated breast MRI for screening women with dense breast: the EA1141 trial / C. K. Kuhl // *British Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 91, № 1090.

109. Kuhl, C. K. Abbreviated Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Breast Cancer Screening: Rationale, Concept, and Transfer to Clinical Practice / C. K. Kuhl // *Annual review of medicine*. – 2019. – Vol. 70. – P. 501-519.

110. Shiraishi, A. Extension of ductal carcinoma in situ: histopathological association with MR imaging and mammography / A. Shiraishi, Y. Kurosaki, T. Maehara, M. Suzuki, M. Kurosumi // *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. – 2003. – Vol. 2, № 4. – P. 159-63.

111. Tajima, C. C. Magnetic resonance imaging of the breast: role in the evaluation of ductal carcinoma in situ / C. C. Tajima, L. L. C. de Sousa, G. L. Venys, C. S. Guatelli, A. G. V. Bitencourt, E. F. Marques // *Radiologia brasileira*. – 2019. – Vol. 52, № 1. – P. 43-47.

112. Kuhl, C. K. Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? / C. K. Kuhl, P. Mielcareck, S. Klaschik, C. Leutner, E. Wardelmann, J. Gieseke, H. H. Schild // *Radiology*. – 1999. – Vol. 211, № 1. – P. 101-110.

113. Chiorean, A. R. Impact of Strain Elastography on BI-RADS classification in small invasive lobular carcinoma / A. R. Chiorean, M. B. Szep, D. S. Feier, M. Duma, M. A. Chiorean, S. Strilciuc // *Medical Ultrasonography*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 148-153.

114. Yeap, P. M. A comparison of the imaging features of pleomorphic and classical invasive lobular carcinoma / P. M. Yeap, A. Evans, C. A. Purdie, L. B. Jordan, S. J. Vinnicombe // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 172, № 2. – P. 381-389.

115. Табагуа, Т. Т. Клинико-морфологические особенности и лечение долькового рака / Т. Т. Табагуа, В. В. Семиглазов, Е. А. Бусько, Т. Ю. Семиглазова, В. В. Вортников // Вопросы онкологии. – 2013. – №. 59(3). – С. 386-389.

116. Rashmi, S. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings / S. Rashmi, S. Kamala, S. S. Murthy, S. Kotha, Y. S. Rao, K. V. Chaudhary // Indian Journal of Radiology and Imaging. – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 354-361.

117. Zhang, L. Identifying ultrasound and clinical features of breast cancer molecular subtypes by ensemble decision / L. Zhang, J. Li, Y. Xiao, H. Cui, G. Du, Y Wang., Z. Li, T. Wu, X. Li, J. Tian // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 11085.

118. Sohn, Y.-M. Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors / Y.-M. Sohn, K. Han, M. Seo // Iranian Journal of Radiology. – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. e31386.

119. Denis, M. Correlating Tumor Stiffness with Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancers: Prognostic Value of Comb-Push Ultrasound Shear Elastography for Differentiating Luminal Subtypes / M. Denis, A. Gregory, M. Bayat, R. T. Fazzio, D. H. Whaley, K. Ghosh, S. Shah, M. Fatemi, A. Allzad // Plos One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. e0165003.

120. Sickles, E. ACR BI-RADS® Mammography / E. Sickles, C.J. D’Orsi, L.W. Bassett [et. al.] // ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System / C.J. D’Orsi, E.A. Sickles, E.B. Mendelson [et. al.]. – Reston, VA, American College of Radiology; 2013. – Vol. 5. – 2013 p.

121. Caumo, F. Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images versus Full-Field Digital Mammography for Population Screening: Outcomes from the Verona Screening Program / F. Caumo, M. Zorzi, Brunelli S, G. Romanucci, R. Rella, L. Cugola, Bricolo P, C. Fedato, S. Montemezzi, N. Houssami // Radiology. – 2018. – Vol. 287, № 1. – P. 37-46.

122. James, J. R. Breast Radiation Dose With CESM Compared With 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography / J. R. James, W. Pavlicek, J. A. Hanson,

T. F. Boltz, B. K. Patel // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – Vol. 208, № 2. – P. 362-372.

123. Patel, B. K. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion / B. K. Patel, M. E. Naylor, H. E. Kosiorek, Y. M. Lopez-Alvarez, A. M. Miller, V. J. Pizzitola, B. A. Pockaj // *Clinical Imaging*. – 2017. – Vol. 46. – P. 44-52.

124. Luczynska, E. Comparison of the Mammography, Contrast-Enhanced Spectral Mammography and Ultrasonography in a Group of 116 patients / E. Luczynska, S. Heinze, A. Adamczyk, J. Rys, J. W. Mitus, E. Hendrick // *Anticancer Research*. – 2016. – Vol. 36, № 8. – P. 4359-4366.

125. Phillips, J. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes / J. Phillips, M. M. Miller, T. S. Mehta, V. Fein-Zachary, A. Nathanson, W. Hori, R. Monahan-Earley, P. J. Slanetz // *Clinical Imaging*. – 2017. – Vol. 42. – P. 193-197.

126. Richter, V. Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications / V. Richter, V. Hatterman, H. Preibsch, S. D. Bahrs, M. Hahn, K. Nikolaou, B. Wiesinger // *Acta Radiologica*. – 2018. – Vol. 59, № 7. – P. 798-805.

127. Tagliafico, A. S. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis / A. S. Tagliafico, B. Bignotti, F. Rossi, A. Signori, M. P. Sormani, F. Valdora, M. Calabrese, N. Houssami // *Breast*. – 2016. – Vol. 28. – P. 13-19.

128. Xing, D. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Breast Lesions / D. Xing, Y. Lv, B. Sun, H. Xie, J. Dong, C. Hao, Q. Chen, X. Chi // *Journal of computer assisted tomography*. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 245-251.

129. Zhu, X. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Screening Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis / X. Zhu, J.-m. Huang, K. Zhang, L.-j. Xia, L. Feng, P. Yang, M.-y. Zhang, W. Xiao, H.-x. Lin, Y.-h. Yu // *Clinical Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. E985-E995.

130. Fallenberg, E. M. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation / E. M. Fallenberg, F. F. Schmitzberger, H. Amer, B. Ingold-Heppner, C. Balleyguier, F. Diekmann, F. Engelken, R. M. Mann, D. M. Renz, U. Bick, B. Hamm, C. Dromain // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27, № 7. – P. 2752-2764.

131. Jochelson, M. S. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study / M. S. Jochelson, K. Pinker, D. D. Dershaw, M. Hughes, G. F. Gibbons, K. Rahbar, M. E. Robson, D. A. Mangino, D. Goldman, C. S. Moskowitz, E. A. Morris, J. S. Sung // *European Journal of Radiology*. – 2017. – Vol. 97. – P. 37-43.

132. Li, L. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): A retrospective comparison in 66 breast lesions / L. Li, R. Roth, P. Germaine, S. Ren, M. Lee, K. Hunter, E. Tinney, L. Liao // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2017. – Vol. 98, № 2. – P. 113-123.

133. Fallenberg, E. M. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size / E. M. Fallenberg, C. Dromain, F. Diekmann, F. Engelken, M. Krohn, J. M. Singh, B. Ingold-Heppner, K. J. Winzer, U. Bick, D. M. Renz // *European Radiology*. – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 256-264.

134. Meissnitzer, M. MRI appearance of invasive subcentimetre breast carcinoma: benign characteristics are common / M. Meissnitzer, D. D. Dershaw, K. Feigin, B. Bernard-Davila, F. Barra, E. A. Morris // *British Journal of Radiology*. – 2017. – Vol. 90, № 1074.

135. Серебрякова, С. В. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез / С. В. Серебрякова, Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. А. Юхно // *Трансляционная медицина*. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 82–94.

136. Bennani-Baiti, B. MRI for the assessment of malignancy in BI-RADS 4 mammographic microcalcifications / B. Bennani-Baiti, M. Dietzel, P. A. Baltzer // *Plos One*. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0188679.

137. Dietzel, M. Breast MRI in the era of diffusion weighted imaging: do we still need signal-intensity time curves? / M. Dietzel, S. Ellmann, R. Schulz-Wendtland, P. Clauser, E. Wenkel, M. Uder, P. A. T. Baltzer // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30. – P. 47–56.

138. Dietzel, M. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: a pictorial essay / M. Dietzel, P. A. T. Baltzer // *Insights into Imaging*. – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 325-335.

139. Sippo, D. A. Performance of Screening Breast MRI across Women with Different Elevated Breast Cancer Risk Indications / D. A. Sippo, K. S. Burk, S. F. Mercaldo, G. M. Rutledge, C. Edmonds, Z. Guan, K. S. Hughes, C. D. Lehman // *Radiology*. – 2019. – Vol. 292, № 1. – P. 51-59.

140. Quesada, A. E. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review / A. E. Quesada, L. J. Medeiros, M. W. Clemens, M. C. Ferrufino-Schmidt, S. Pina-Oviedo, R. N. Miranda // *Modern Pathology*. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 166-188.

141. Preibsch, H. Repeated surgeries in invasive lobular breast cancer with preoperative MRI: Role of additional carcinoma in situ and background parenchymal enhancement / H. Preibsch, V. Richter, S. D. Bahrs, V. Hattermann, B. M. Wietek, G. Bier, C. Kloth, G. Blumenstock, M. Hahn, A. Staebler, K. Nikolaou, B. Wiesinger // *European Journal of Radiology*. – 2017. – Vol. 90. – P. 181-187.

142. Zhang, W. Non-mass breast lesions on ultrasound: Feature exploration and multimode ultrasonic diagnosis / W. Zhang, X. Xiao, X. Xu, M. Liang, H. Wu, J. Ruan, B. Luo // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 44, № 8. – P. 1703-1711.

143. van de Vijver, M. Breast biopsy histology relationships with opto-acoustic imaging of breast masses / M. van de Vijver, P. T. Lavin, A. T. Stavros // *Cancer Research*. – 2017. – Vol. 77. – P. 2-3.

144. Thigpen, D. The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation / D. Thigpen, A. Kappler, R. Brem // *Diagnostics*. – 2018. – Vol. 8, № 1.

145. Гажонова, В. Е. Возможности сонотомографии (автоматического объемного сканирования молочных желез) в оценке железистого типа строения

молочных желез как фактора риска возникновения рака молочной железы / В. Е. Гажонова, М. П. Ефремова, Е. М. Бачурина, Е. М. Хлюстина, С. Б. Поткин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 5. – С. 5-10.

146. Гажонова, В. Е. Автоматическая сонотомография молочных желез (3D ABVS). Часть 2. Клиническое применение сонотомографии в диагностике рака молочных желез / В. Е. Гажонова, Е. М. Бачурина, Е. М. Хлюстина, Т. Н. Кулешова, Е. В. Шатилова, М. П. Ефремова, А. Л. Лозоватор // Поликлиника. – 2014. – № 5. – С. 33-41.

147. Гажонова, В. Е. Автоматическая сонотомография молочных желез (3D ABVS). Часть 1. Интеграция УЗ-метода в радиологические стандарты томографии / В. Е. Гажонова, Е. М. Бачурина, Е. М. Хлюстина, Т. Н. Кулешова // Спецвыпуск «Лучевая диагностика». – 2014. – № 3. – С. 42-48.

148. Шершнева, М. А. Возможности автоматизированного объемного сканирования (ABVS) в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез / М. А. Шершнева, В. А. Солодкий, Е. В. Меских, В. Е. Гажонова, Н. В. Нуднов // Медицинская визуализация. – 2016. – № 1. – С. 101-116.

149. Rix, A. Advanced Ultrasound Technologies for Diagnosis and Therapy / A. Rix, W. Lederle, B. Theek, T. Lammers, C. Moonen, G. Schmitz, F. Kiessling // Journal of Nuclear Medicine. – 2018. – Vol. 59, № 5. – P. 740-746.

150. Park, V. Y. Evaluating imaging-pathology concordance and discordance after ultrasound-guided breast biopsy / V. Y. Park, E.-K. Kim, H. J. Moon, J. H. Yoon, M. J. Kim // Ultrasonography. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 107-120.

151. Yap, M. H. Automated Breast Ultrasound Lesions Detection Using Convolutional Neural Networks / M. H. Yap, G. Pons, J. Marti, S. Ganau, M. Sentis, R. Zwiggelaar, A. K. Davison, R. Marti // Ieee Journal of Biomedical and Health Informatics. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 1218-1226.

152. Mendelson, E.B. ACR BI-RADS® Ultrasound / E.B. Mendelson, M. Böhm-Vélez, W.A. Berg [et al.] // ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System / C.J. D’Orsi, E.A. Sickles, E.B. Mendelson [et. al.]. – Reston, VA, American College of Radiology; 2013. – Vol. 334

153. Blank, M. A. B. Breast lesion elastography region of interest selection and quantitative heterogeneity: a systematic review and meta-analysis / M. A. B. Blank, J. F. Antaki // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 387-397.

154. Li, M. H. Differential diagnostic value of real-time tissue elastography and three dimensional ultrasound imaging in breast lumps / M. H. Li, Y. Liu, L. S. Liu, P. X. Li, Q. Chen // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2016. – Vol. 96, № 19. – P. 1515-8.

155. Sigrist, R. M. S. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / R. M. S. Sigrist, J. Liau, Kaffas A. El, M. C. Chammas, J. K. Willmann // *Theranostics*. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 1303-1329.

156. Zahran, M. H. Ultrasound elastography: How can it help in differentiating breast lesions? / M. H. Zahran, M. M. El-Shafei, D. M. Emara, S. M. Eshiba // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 49, № 1. – P. 249-258.

157. Dirrichs, T. Shear Wave Elastography (SWE) for Monitoring of Treatment of Tendinopathies: A Double-blinded, Longitudinal Clinical Study / T. Dirrichs, V. Quack, M. Gatz, M. Tingart, B. Rath, M. Betsch, C. K. Kuhl, S. Schradling // *Academic Radiology*. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 265-272.

158. Xiang, L.-H. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and shear-wave elastography for breast lesions of sub-centimeter / L.-H. Xiang, M.-H. Yao, G. Xu, H. Pu, H. Liu, Y. Fang, R. Wu // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2017. – Vol. 67, № 1. – P. 69-80.

159. Chang, J. M. Comparison of Shear-Wave and Strain Ultrasound Elastography in the Differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions / J. M. Chang, J.-K. Won, K.-B. Lee, I. A. Park, A. Yi, W. K. Moon // *American Journal of Roentgenology*. – 2013. – Vol. 201, № 2. – P. W347-W356.

160. Youk, J. H. Comparison of strain and shear wave elastography for the differentiation of benign from malignant breast lesions, combined with b-mode ultrasonography: Qualitative and quantitative assessments / J. H. Youk, E. J. Son, H. M. Gweon, H. Kim, Y. J. Park, J.-A. Kim // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 40, № 10. – P. 2336-2344.

161. Itoh, A. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno, H. Kamma, H. Takahashi, T. Shiina, M. Yamakawa, T. Matsumura // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239, № 2. – P. 341-350.

162. Thomas, A. Real-time elastography - an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions / A. Thomas, T. Fischer, H. Frey, R. Ohlinger, S. Grunwald, J. U. Blohmer, K. J. Winzer, S. Weber, G. Kristiansen, B. Ebert, S. Kuemmel // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 335-340.

163. Thomas, A. Significant Differentiation of Focal Breast Lesions Calculation of Strain Ratio in Breast Sonoelastography / A. Thomas, F. Degenhardt, A. Farrokh, S. Wojcinski, T. Slowinski, T. Fischer // *Academic Radiology*. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 558-563.

164. Busko, E.A. Cutoff value of Sonoelastography Strain-Ratio for differentiation between benign and malignant breast lesions. / E.A. Busko, A.V. Mishchenko, V.V. Semiglazov // *European Congress of Radiology (March 7th- 11th 2013)*. – Vienna, Austria, 2013. – doi: 10.1594/ecr2013/C-0045.

165. Seo, M. Comparison and Combination of Strain and Shear Wave Elastography of Breast Masses for Differentiation of Benign and Malignant Lesions by Quantitative Assessment: Preliminary Study / M. Seo, H. S. Ahn, S. H. Park, J. B. Lee, B. I. Choi, Y.-M. Sohn, S. Y. Shin // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 99-109.

166. Umemoto, T. Ex Vivo And In Vivo Assessment Of The Non-Linearity Of Elasticity Properties Of Breast Tissues For Quantitative Strain Elastography / T. Umemoto, E. Ueno, T. Matsumura, M. Yamakawa, H. Bando, T. Mitake, T. Shiina // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 40, № 8. – P. 1755-1768.

167. Chen, Y.-l. Ultrasound shear wave elastography of breast lesions: correlation of anisotropy with clinical and histopathological findings / Y.-L. Chen, Y. Gao, C. Chang, F. Wang, W. Zeng, J.-J. Chen // *Cancer Imaging*. – 2018. – Vol. 18 (1). – doi: 10.1186/s40644-018-0144-x.

168. Cheng, R. Comparison of the diagnostic efficacy between ultrasound elastography and magnetic resonance imaging for breast masses / R. Cheng, J. Li, L. Ji, H. Liu, L. Zhu // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 2519-2524.

169. Бусько, Е.А. Возможности соноэластографии в диагностике опухолей молочных желез размерами до 2 см / Е. А. Бусько, И. И. Семенов, В. В. Семиглазов. // *Вопросы онкологии*. – 2012. – № 3. – С. 359-362.

170. Семиглазов, В.В. Оптимизация диагностики непальпируемых образований молочной железы / В.В. Семиглазов, Е.А. Бусько, А.Н. Зайцев, И.И. Семенов // *Вопросы онкологии*. – 2009. – Т. № 3. – 387-388.

171. Watanabe, T. Multicenter Prospective Study of Color Doppler Ultrasound for Breast Masses: Utility of Our Color Doppler Method / T. Watanabe, S. Kaoku, T. Yamaguchi, A. Izumori, S. Konno, T. Okuno, H. Tsunoda, K. Ban, K. Hirokaga, T. Sawada, T. Ito, S. Nakatani, H. Yasuda, M. Tsuruoka, E. Ueno, E. Tohno, T. Umemoto, T. Shirakawa // *Ultrasound in medicine & biology*. – 2019. – Vol. 45, № 6. – P. 1367-1379.

172. Faustino-Rocha, A. I. Long-term exercise training as a modulator of mammary cancer vascularization / A. I. Faustino-Rocha, A. Silva, J. Gabriel, R. M. G. da Costa, M. Moutinho, P. A. Oliveira, A. Gama, R. Ferreira, M. Ginja // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 81. – P. 273-280.

173. Jing, Y. Ultrasound-targeted microbubble destruction improved the antiangiogenic effect of Endostar in triple-negative breast carcinoma xenografts / Y. Jing, Z. Xiu-Juan, C. Hong-Jiao, C. Zhi-Kui, Q. Qing-Fu, X. En-Sheng, L. Li-Wu // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2019. – Vol. 145 (5). – P. 1191-1200.

174. Li, Y. Prognosis of invasive breast cancer after adjuvant therapy evaluated with VEGF microvessel density and microvascular imaging / Y. Li, X. Wei, S. Zhang, J. Zhang // *Tumor Biology*. – 2015. – Vol. 36, № 11. – P. 8755-8760.

175. Li, X. Association between enhancement patterns and parameters of contrast-enhanced ultrasound and microvessel distribution in breast cancer / X. Li, Y. Li, Y. Zhu, L. Fu, P. Liu // *Oncology Letters*. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 5643-5649.

176. Mori, N. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging in invasive breast cancer: a novel technique to obtain histopathologic information of microvessel density / N. Mori, S. Mugikura, S. Takahashi, K. Ito, C. Takasawa, L. Li, M. Miyashita, A. Kasajima, Y. Mori, T. Ishida, T. Kodama, K. Takase // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 607-614.

177. Weidner, N. Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast-carcinoma / N. Weidner, J. P. Semple, W. R. Welch, J. Folkman // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324, № 1. – P. 1-8.

178. Weidner, N. Tumor angiogenesis - a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast-carcinoma / N. Weidner, J. Folkman, F. Pozza, P. Bevilacqua, E. N. Allred, D. H. Moore, S. Meli, G. Gasparini // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1992. – Vol. 84, № 24. – P. 1875-1887.

179. Cosgrove, D. O. Breast diseases - color doppler us in differential-diagnosis / D. O. Cosgrove, R. P. Kedar, J. C. Bamber, B. Almurrani, J. B. N. Davey, C. Fisher, J. A. McKinna, W. E. Svensson, E. Tohno, E. Vagios, N. A. Alsanjari // *Radiology*. – 1993. – Vol. 189, № 1. – P. 99-104.

180. Wang, M. Angiogenesis Research in Mouse Mammary Cancer Based on Contrast-enhanced Ultrasonography: Exploratory Study / M. Wang, H.-L. Feng, Y.-Q. Liu, H. Liu, Y.-X. Jiang, Q.-L. Zhu, Q. Dai, J.-C. Li // *Academic Radiology*. – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 889-897.

181. Raza, S. Solid breast lesions: Evaluation with Power Doppler US / S. Raza, J. K. Baum // *Radiology*. – 1997. – Vol. 203, № 1. – P. 164-168.

182. Kapetas, P. Quantitative Multiparametric Breast Ultrasound: Application of Contrast-Enhanced Ultrasound and Elastography Leads to an Improved Differentiation of Benign and Malignant Lesions / P. Kapetas, P. Clauser, R. Woitek, G. J. Wengert, M. Lazar, K. Pinker, T. H. Helbich, P. A. T. Baltzer // *Investigative radiology*. – 2019. – Vol. 54 (5). – P. 257–264.

183. Park, A. Y. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound / A. Y. Park, B. K. Seo // *Ultrasonography*. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 98-106.

184. Watanabe, R. Contrast-Enhanced Ultrasound With Perflubutane In The Assessment Of Anti-Angiogenic Effects: Early Prediction Of The Anticancer Activity Of Bevacizumab In A Mouse Xenografted Model / R. Watanabe, T. Munemasa, M. Matsumura // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2015. – Vol. 41, № 9. – P. 2497-2505.

185. Sidhu, P. S. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version) / P. S. Sidhu, V. Cantisani, C. F. Dietrich, O. H. Gilja, A. Saftoiu, E. Bartels, M. Bertolotto, F. Calliada, D.-A. Clevert, D. Cosgrove, A. Deganello, M. D'Onofrio, F. M. Drudi, S. Freeman, C. Harvey, C. Jenssen, E.-M. Jung, A. S. Klauser, N. Lassau, M. F. Meloni, E. Leen, C. Nicolau, C. Nolsoe, F. Piscaglia, F. Prada, H. Prosch, M. Radzina, L. Savelli, H.-P. Weskott, H. Wijkstra // *Ultraschall in Der Medizin*. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. E2-E44.

186. Wang, P. Ultrasound-responsive microbubbles for sonography-guided siRNA delivery / P. Wang, T. Yin, J. Li, B. Zheng, X. Wang, Y. Wang, J. Zheng, R. Zheng, X. Shuai // *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 1139-1149.

187. Xiao, X. Incorporating contrast-enhanced ultrasound into the BI-RADS scoring system improves accuracy in breast tumor diagnosis: a preliminary study in China / X. Xiao, L. Dong, Q. Jiang, X. Guan, H. Wu, B. Luo // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 2630-2638.

188. Zhang, X. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography supplied in breast tumor / X. Zhang, R. Dai, J. Cheng, M. Su, L. Zhang, Q. Xi // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 18214-18220.

189. Zhao, Y.-X. Diagnostic and prognostic values of contrast-enhanced ultrasound in breast cancer: a retrospective study / Y.-X. Zhao, S. Liu, Y.-B. Hu, Y.-Y. Ge, D.-M. Lv // *Oncotargets and Therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 1123-1129.

190. Cai, Z. Values of contrast-enhanced ultrasound combined with BI-RADS in differentiating benign and malignant breast lesions / Z. Cai, M. Li, Y. Zhang, R. Ru,

C. Yao // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. 11957-11964.

191. Dietrich, C. F. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) / C. F. Dietrich, M. Averkiou, M. B. Nielsen, R. G. Barr, P. N. Burns, F. Calliada, V. Cantisani, B. Choi, M. C. Chammas, D.-A. Clevert, M. Claudon, J.-M. Correas, X.-W. Cui, D. Cosgrove, M. D'Onofrio, Y. Dong, J. R. Eisenbrey, T. Fontanilla, O. H. Gilja, A. Ignee, C. Jenssen, Y. Kono, M. Kudo, N. Lassau, A. Lyshchik, M. F. Meloni, F. Moriyasu, C. Nolsoe, F. Piscaglia, M. Radzina, A. Saftoiu, P. S. Sidhu, I. Sporea, D. Schreiber-Dietrich, C. B. Sirlin, M. Stanczak, H.-P. Weskott, S. R. Wilson, J. K. Willmann, T. K. Kim, H.-J. Jang, A. Vezeridis, S. Westerway // *Ultrasound International Open*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. E2-E15.

192. Новиков, Н. Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования (CEUS) / Н.Е. Новиков. // *RUSSIAN ELECTRONIC JOURNAL OF RADIOLOGY*. – 2012. – №. 2 (1). – С. 20-28.

193. Dietrich, C. F. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) imaging of solid benign focal liver lesions / C. F. Dietrich, C. Tana, C. Caraiani, Y. Dong // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 479-489.

194. Du, Y.-R. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small breast lesions / Y.-R. Du, Y. Wu, M. Chen, X.-G. Gu // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2018. – Vol. 70, № 3. – P. 291-300.

195. Eisenbrey, J. R. Comparison of Photoacoustically Derived Hemoglobin and Oxygenation Measurements with Contrast-Enhanced Ultrasound Estimated Vascularity and Immunohistochemical Staining in a Breast Cancer Model / J. R. Eisenbrey, D. A. Merton, A. Marshall, J. B. Liu, T. B. Fox, A. Sridharan, F. Forsberg // *Ultrasonic Imaging*. – 2015. – Vol. 37, № 1. – P. 42-52.

196. Hu, Q. Meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant breast lesions / Q. Hu, X. Y. Wang, S. Y. Zhu, L. K. Kang, Y. J. Xiao, H. Y. Zheng // *Acta Radiologica*. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 25-33.

197. Hyun, D. Improved Sensitivity in Ultrasound Molecular Imaging With Coherence-Based Beamforming / D. Hyun, L. Abou-Elkacem, V. A. Perez, S. M. Chowdhury, J. K. Willmann, J. J. Dahl // *Ieee Transactions on Medical Imaging*. – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 241-250.

198. Ji, C.-L. Quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in breast invasive ductal carcinoma: The correlation with pathological prognostic factors / C.-L. Ji, X.-L. Li, Y.-P. He, D.-D. Li, X.-G. Gu, H.-X. Xu // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 333-345.

199. Jiang, Y.-X. Breast tumor size assessment: Comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound / Y.-X. Jiang, H. Liu, J.-B. Liu, Q.-L. Zhu, Q. Sun, X.-Y. Chang // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2007. – Vol. 33, № 12. – P. 1873-1881.

200. Lehotska, V. Pitfalls of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in determination of breast tumor biological dignity / V. Lehotska, K. Rauova, L. Vanovcanova // *Neoplasma*. – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. 124-131.

201. Lee, S. C. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Breast Masses: Adjunct Tool to Decrease the Number of False-Positive Biopsy Results / S. C. Lee, H. Tchelepi, E. Grant, B. Desai, C. Luo, S. Groshen, L. Hovanesian-Larsen // *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. – 2019. – Vol. 38 (9). – P. 2259-2273.

202. Luo, J. Contrast-enhanced ultrasound improved performance of breast imaging reporting and data system evaluation of critical breast lesions / J. Luo, J.-D. Chen, Q. Chen, L.-X. Yue, G. Zhou, C. Lan, Y. Li, C.-H. Wu, J.-Q. Lu // *World Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 8, № 6. – P. 610-617.

203. Wubulihassimu, M. The added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound in differentiating benign and malignant solid breast lesions: a systematic review and meta-analysis / M. Wubulihassimu, M. Maimaitusun, X. L. Xu, X. D. Liu, B. M. Luo // *Clinical Radiology*. – 2018. – Vol. 73, № 11. – P. 936-943.

204. Lowerison, M. R. Improved Linear Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging via Analysis of First-Order Speckle Statistics / M. R. Lowerison, M. N. Hague,

A. F. Chambers, J. C. Lacefield // *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*. – 2016. – Vol. 63, № 9. – P. 1409-1421.

205. Noro, A. Impact of parametric imaging on contrast-enhanced ultrasound of breast cancer / A. Noro, T. Nakamura, T. Hirai, M. Haga, T. Kobayashi, A. Hayashi, Y. Kozuka, T. Nakai, T. Ogura, T. Ogawa // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2016. – Vol. 43, № 2. – P. 227-235.

206. Saracco, A. Contrast-enhanced ultrasound using real-time contrast harmonic imaging in invasive breast cancer: comparison of enhancement dynamics with three different doses of contrast agent / A. Saracco, B. K. Szabo, P. Aspelin, K. Leifland, E. Tanczos, B. Wilczek, R. Axelsson // *Acta Radiologica*. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 34-41.

207. Liang, Y. C. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in breast lesions of BI-RADS 4 / Y. C. Liang, C. M. Jia, Y. Xue, Q. Lu, F. Chen, J. J. Wang // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2018. – Vol. 98, № 19. – P. 1498-1502.

208. Wang, Y. Qualitative, quantitative and combination score systems in differential diagnosis of breast lesions by contrast-enhanced ultrasound / Y. Wang, W. Fan, S. Zhao, K. Zhang, L. Zhang, P. Zhang, R. Ma // *European Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 85, № 1. – P. 48-54.

209. Vraka, I. Correlation Between Contrast-enhanced Ultrasound Characteristics (Qualitative and Quantitative) and Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer / I. Vraka, E. Panourgias, E. Sifakis, A. Koureas, P. Galanis, D. Dellaportas, A. Gouliamos, A. Antoniou // *In Vivo*. – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 945-954.

210. Fujimitsu, R. Homogeneously enhancing breast lesions on contrast enhanced US: differential diagnosis by conventional and contrast enhanced US findings / R. Fujimitsu, M. Shimakura, H. Urakawa, A. Morita, Y. Shinagawa, K. Sakamoto, K. Yoshimitsu // *Japanese Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 508-514.

211. Li, J. Can different regions of interest influence the diagnosis of benign and malignant breast lesions using quantitative parameters of contrast-enhanced sonography? / J. Li, L. Guo, L. Yin, H. Fang, W. Ye, B. Zhao, Y. Liu, T. Xu // *European Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 108. – P. 1-6.

212. Xiao, X. Y. Breast Contrast-Enhanced Ultrasound: Is a Scoring System Feasible? -A Preliminary Study in China / X. Y. Xiao, B. Ou, H. Y. Yang, H. Wu, B. M. Luo // *Plos One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105517.
213. Lee, Y. J. Contrast-Enhanced Ultrasound for Early Prediction of Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy / Y. J. Lee, S. H. Kim, B. J. Kang, Y. J. Kim // *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 194-204.
214. Mei, M. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis between benign and metastatic superficial lymph nodes: a meta-analysis / M. Mei, L. Ye, J. Quan, P. Huang // *Cancer Management and Research*. – 2018. – Vol. 10. – P. 4987-4997.
215. Li, Q. Meta-analysis: contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound for differentiation of benign and malignant breast lesions / Q. Li, M. Hu, Z. Chen, C. Li, X. Zhang, Y. Song, F. Xiang // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 919-929.
216. Li, C. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and enhanced magnetic resonance for breast nodules / C. Li, H. Gong, L. Ling, L. Du, T. Su, S. Wang, J. Wang // *Journal of Biomedical Research*. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 198-207.
217. Liu, G.-F. Diagnostic and prognostic values of contrast-enhanced ultrasound combined with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in different subtypes of breast cancer / G.-F. Liu, Z.-Q. Wang, S.-H. Zhang, X.-F. Li, L. Liu, Y.-Y. Miao, S.-N. Yu // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 105-114.
218. Miyake, T. Diagnostic Utility of Third-Look, Contrast-Enhanced Sonography Followed by Needle Biopsy for MRI, But Not Ultrasonography Breast Lesions / T. Miyake, S. J. Kim, M. Shimoda, N. Kagara, T. Tanei, Y. Naoi, K. Shimazu, S. Noguchi // *Anticancer Research*. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 915-921.
219. Roca, J. A. F. Diagnostic Performance of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Nonpalpable Breast Lesions in a Multidisciplinary Setting The Institut Curie's Experience / J. A. F. Roca, A. Tardivon, F. Thibault, C. El Khoury, S. Alran, V. Fourchette, V. Marck, B. Alepee, B. Sigal, Y. de Rycke, R. Rouzier, J. Klijanienko // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2017. – Vol. 147, № 6. – P. 571-579.

220. Ruggirello, I. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: Comparison between 11-and 8-gauge needles / I. Ruggirello, J. Nori, I. Desideri, C. Saieva, E. Giannotti, G. Bicchierai, D. De Benedetto, G. Francolini, S. Bianchi, V. Vezzosi, L. Sanchez, T. Susini, L. Orzalesi, I. Meattini, L. Livi, V. Miele // *EJSO*. – 2017. – Vol. 43, № 12. – P. 2257-2260.

221. Sabour, S. Tissue marker clip placement after 11-gauge vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: methodological issue on validity and reliability // *Breast Cancer*. – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. 730-731.

222. Safioleas, P. M. The value of stereotactic vacuum assisted breast biopsy in the investigation of microcalcifications. A six-year experience with 853 patients / P. M. Safioleas, D. Koulocheri, N. Michalopoulos, P. Liacou, I. Flessas, A. Nonni, K. Kontzoglou, G. C. Zografos // *Journal of Buon*. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 340-346.

223. Brennan, S. B. Positive predictive value of biopsy of palpable masses following mastectomy / S. B. Brennan, D. D'Alessio, J. Kaplan, M. Edelweiss, A. S. Heerdt, E. A. Morris // *Breast Journal*. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 789-797.

224. Britton, P. D. Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: How often is the sentinel lymph node being biopsied? / P. D. Britton, E. Provenzano, S. Barter, M. Gaskarth, A. Goud, P. Moyle, R. Sinnatamby, M. Wallis, J. R. Benson, R. Forouhi, G. C. Wishart // *Breast*. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 13-16.

225. Duffy, S. W. Reply to The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening / S. W. Duffy, R. A. Smith, L. Tabar, P. B. Dean, T. H.-H. Chen // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125 (4). – P. 515–523.

226. Bahl, M. High-Risk Breast Lesions: A Machine Learning Model to Predict Pathologic Upgrade and Reduce Unnecessary Surgical Excision / M. Bahl, R. Barzilay, A. B. Yedidia, N. J. Locascio, L. L. Yu, C. D. Lehman // *Radiology*. – 2018. – Vol. 286, № 3. – P. 810-818.

227. van Rijk, M. C. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy / M. C. van Rijk,

E. E. Deurloo, O. E. Nieweg, K. G. A. Gilhuijs, J. L. Peterse, E. J. T. Rutgers, R. Kroger, B. B. R. Kroon // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 31-35.

228. Dong, T. Early Response Assessed by Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy / T. Dong // *Ultrasound Quarterly*. – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 84-87.

229. Zhou, S.-C. Study on breast cancer animal model of tumor-micro vessel variation before and after the chemotherapy by contrast enhanced ultrasound quantitative analysis / S.-C. Zhou, J. Le, Y.-W. Fan, M. Chen, C. Chang // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 1407-1413.

230. Bossuyt, V. Int Grp North Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration / V. Bossuyt, E. Provenzano, W. F. Symmans, J. C. Boughey, C. Coles, G. Curigliano, J. M. Dixon, L. J. Esserman, G. Fastner, T. Kuehn, F. Peintinger, G. von Minckwitz, J. White, W. Yang, S. Badve, C. Denkert, G. MacGrogan, F. Penault-Llorca, G. Viale, D. Cameron, A. Breast // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 1280-1291.

231. Corcioni, B. Contrast-enhanced US and MRI for assessing the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy() / B. Corcioni, L. Santilli, S. Quercia, C. Zamagni, D. Santini, M. Taffurelli, S. Mignani // *Journal of ultrasound*. – 2008. – Vol. 11, № 4. – P. 143-150.

232. Jia, K. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating the pathologic response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis / K. Jia, L. Li, X. J. Wu, M. J. Hao, H. Y. Xue // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 4. – P. e14258-e14258.

233. Wan, C.-F. Quantitative contrast-enhanced ultrasound evaluation of pathological complete response in patients with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy / C.-F. Wan, X.-S. Liu, L. Wang, J. Zhang, J.-S. Lu, F.-H. Li // *European Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 103. – P. 118-123.

234. Kim, Y. Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Dynamic Contrast-Enhanced MRI and Ultrasound in Breast Cancer / Y. Kim, S. H. Kim,

B. J. Song, B. J. Kang, K.-i. Yim, A. Lee, Y. Nam // *Korean Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 682-691.

235. Saracco, A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing early response among patients with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy / A. Saracco, B. K. Szabo, E. Tanczos, J. Bergh, T. Hatschek // *Acta Radiologica*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 394-402.

236. Ogston, K. N. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival / K. N. Ogston, I. D. Miller, S. Payne, A. W. Hutcheon, T. K. Sarkar, I. Smith, A. Schofield, S. D. Heys // *Breast*. – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 320-327.

237. Symmans, W. F. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after Neoadjuvant chemotherapy / W. F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis, R. Rajan, H. Kuerer, V. Valero, L. Assad, A. Poniecka, B. Hennessy, M. Green, A. U. Buzdar, S. E. Singletary, G. N. Hortobagyi, L. Pusztai // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 28. – P. 4414-4422.

238. Favril, S. Sentinel lymph node mapping by near-infrared fluorescence imaging and contrast-enhanced ultrasound in healthy dogs / S. Favril, E. Stock, S. Hernot, M. Hesta, I. Polis, K. Vanderperren, H. de Rooster // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 89–98.

239. Goyal, A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection / A. Goyal // *Breast Care*. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 349-353.

240. Krivorotko, P. V. Methodologic problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer / P. V. Krivorotko, S. V. Kanaev, V. F. Semiglazov, S. N. Novikov, P. I. Krzhivitsky, I. I. Semenov, E. A. Turkevich, E. A. Busko, R. V. Donskikh, Z. V. Bryantseva, E. A. Piskunov, E. S. Trufanova, A. V. Chernaya // *Voprosy onkologii*. – 2015. – Vol. 61, № 3. – P. 418-23.

241. Saidha, N. K. Identification of Sentinel Lymph Nodes Using Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer / N. K. Saidha, R. Aggarwal, A. Sen // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 355-361.

242. Wang, Y. Variation of sentinel lymphatic channels (SLCs) and sentinel lymph nodes (SLNs) assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in breast cancer patients / Y. Wang, W. Zhou, C. Li, H. Gong, C. Li, N. Yang, X. Zha, L. Chen, T. Xia, X. Liu, M. Wang, Q. Ding // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 15. – P. 127.

243. Jessing, C. Axillary lymph node dissection in breast cancer patients after sentinel node biopsy / C. Jessing, L. Langhans, M.-B. Jensen, M.-L. Talman, T. F. Tvedskov, N. Kroman // *Acta Oncologica*. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 166-169.

244. Kinoshita, S. Initial experience with contrast-enhanced ultrasonography in follow-up assessment of small breast cancer treated by cryoablation / S. Kinoshita, R. Miyake, N. Shimada, A. Hirano, Y. Seki, K. Shimizu, J. Harada, M. Suzuki, K. Kato, K. Uchida, H. Takeyama, T. Morikawa // *Australasian Medical Journal*. – 2017. – Vol. 10, № 7. – P. 599-606.

245. Machado, P. Subdermal Ultrasound Contrast Agent Injection for Sentinel Lymph Node Identification: An Analysis of Safety and Contrast Agent Dose in Healthy Volunteers / P. Machado, M. Stanczak, J.-B. Liu, J. N. Moore, J. R. Eisenbrey, L. Needleman, W. K. Kraft, F. Forsberg // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2018. – Vol. 37, № 7. – P. 1611-1620.

246. Криворотько, П. В. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы / П. В. Криворотько, Г. А. Дашян, Р. М. Палтуев, К. Ю. Зернов, А. А. Бессонов, Т. Т. Табагуа, А. В. Комяхов, О. А. Иванова, Е. К. Жильцова, В. В. Воротников, К. С. Николаев, Е. С. Труфанова, Л. П. Гиголаева, Ш. М. Хаджиматова, К. А. Белобородова, А. С. Артемьева, Е. А. Бусько, С. Н. Новиков, С. В. Канаев, В. Ф. Семиглазов // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – Т. 4, № Спецвыпуск 1. – С. 4-8.

247. Исмагилов, А. Х. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность. / А. Х. Исмагилов, Н. Г. Асинина, Г. А. Азаров // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 39-46.

248. Криворотько, П. В., Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт нии онкологии им. н. н. Петрова. / Т. Т. Табагуа, А. В. Комяхов, А. А. Бессонов, Л. П. Гиголаева, Е. С. Труфанова, А.В.

Черная, К.А. Белобородова, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова, В.Г. Иванов, К.С. Николаев, В.В. Воротников, Ж.В. Брянцева, Г.А. Дашян, К.Ю. Зернов, Р.В. Донских, Р.М. Палтуев, А.С. Артемьева, Е.А. Туркевич, Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, В. Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 267-273.

249. Gkegkes, I. D. Contrast Enhanced Ultrasound (CEU) Using Microbubbles for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer : a Systematic Review / I. D. Gkegkes, C. Iavazzo // Acta Chirurgica Belgica. – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 212-218.

250. Ермаганбетова, А. Т. Роль сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Современное состояние проблемы. / А. Т. Ермаганбетова, А. К. Макишев, Х. А. Иманбаев // Клиническая медицина Казахстана. – 2017. – № 2 (44). – С. 15-18.

251. Cox, K. Diagnosing and Managing the Malignant Axilla in Breast Cancer / К. Cox, М.-Х. Tang, J. Zhu // Current Breast Cancer Reports. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 1-8.

252. Goldberg, B. B. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: Contrast-enhanced lymphatic US / B. B. Goldberg, D. A. Merton, J. B. Liu, M. Thakur, G. F. Murphy, L. Needleman, A. Tornes, F. Forsberg // Radiology. – 2004. – Vol. 230, № 3. – P. 727-734.

253. Lurie, D. M. Contrast-assisted ultrasound for sentinel lymph node detection in spontaneously arising canine head and neck tumors / D. M. Lurie, B. D. Seguin, P. D. Schneider, F. J. Verstraete, E. R. Wisner // Investigative Radiology. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 415-421.

254. Omoto, K. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study / K. Omoto, H. Matsunaga, N. Take, Y. Hozumi, M. Takehara, Y. Omoto, M. Shiozawa, H. Mizunuma, H. Harashima, N. Taniguchi, M. Kawano // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2009. – Vol. 35, № 8. – P. 1249-1256.

255. Sever, A. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer / A.

Sever, S. Jones, K. Cox, J. Weeks, P. Mills, P. Jones // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96, № 11. – P. 1295-1299.

256. Sever, A. Successful outpatient identification of the sentinel lymph node with ultrasound using microbubbles in breast cancer patients: final results / A. Sever, S. Jones, J. Weeks, P. Mills, P. Jones // *British Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 97. – P. 28-28.

257. Sever, A. R. Preoperative Sentinel Node Identification With Ultrasound Using Microbubbles in Patients With Breast Cancer / A. R. Sever, P. Mills, S. E. Jones, K. Cox, J. Weeks, D. Fish, P. A. Jones // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 196, № 2. – P. 251-256.

258. Cox, K. Contrast-Enhanced Ultrasound Biopsy of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer: Implications for Axillary Metastases and Conservation / K. Cox, J. Weeks, P. Mills, R. Chalmers, H. Devalia, D. Fish, A. Sever // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 58-64.

259. Cox, K. Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: a potential replacement for axillary surgery / K. Cox, S. Taylor-Phillips, N. Sharma, J. Weeks, P. Mills, A. Sever, A. Lim, I. Haigh, M. Hashem, T. de Silva, K. Satchithananda, M. Tang, M. Wallis // *British Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 91, № 1082.

260. Esfehni, M. H. Validation of Contrast Enhanced Ultrasound Technique to Wire Localization of Sentinel Lymph Node in Patients with Early Breast Cancer / M. H. Esfehni, A. Yazdankhah-Kenari, R. Omranipour, H. A. Mahmoudzadeh, S. Shahriaran, M. R. Zafarghandi, H. A. Amoli // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 370-373.

261. Sharma, N. Axillary Nodal Staging with Contrast-Enhanced Ultrasound / N. Sharma, K. Cox // *Current Breast Cancer Reports*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 259-263.

262. Chung, S. R. Prognostic factors predicting recurrence in invasive breast cancer: An analysis of radiological and clinicopathological factors / S. R. Chung, W. J. Choi, J. H. Cha, H. H. Kim, H. J. Shin, E. Y. Chae, G. Y. Yoon // *Asian Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 613-620.

263. Lai, S.-F. Locoregional Recurrence Risk for Postmastectomy Breast Cancer Patients With T1-2 and One to Three Positive Lymph Nodes Receiving Modern Systemic Treatment Without Radiotherapy / S.-F. Lai, Y.-H. Chen, W.-H. Kuo, H.-C. Lien, M.-Y. Wang, Y.-S. Lu, C. Lo, S.-H. Kuo, A.-L. Cheng, C.-S. Huang // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 23, № 12. – P. 3860-3869.

264. Lam, D. L. Imaging Surveillance After Primary Breast Cancer Treatment / D. L. Lam, N. Houssami, J. M. Lee // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – Vol. 208, № 3. – P. 676-686.

265. Monticciolo, D. L. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR / D. L. Monticciolo, M. S. Newell, L. Moy, B. Niell, B. Monsees, E. A. Sickles // *Journal of the American College of Radiology*. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 408-414.

266. Wu, Q. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study / Q. Wu, J. Li, S. Zhu, J. Wu, C. Chen, Q. Liu, W. Wei, Y. Zhang, S. Sun // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 17. – P. 27990-27996.

267. Arvold, N. D. Age, Breast Cancer Subtype Approximation, and Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy / N. D. Arvold, A. G. Taghian, A. Niemierko, R. F. A. Raad, M. Sreedhara, P. L. Nguyen, J. R. Bellon, J. S. Wong, B. L. Smith, J. R. Harris // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, № 29. – P. 3885-3891.

268. Molnar, I. A. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior / I. A. Molnar, B. A. Molnar, L. Vizkeleti, K. Fekete, J. Tamas, P. Deak, C. Szundi, B. Szekely, J. Moldvay, S. Vari-Kakas, M. A. Szasz, B. Acs, J. Kulka, A.-M. Tokes // *Virchows Archiv*. – 2017. – Vol. 470, № 3. – P. 275-283.

269. Shima, H. Flap revascularization in patients following immediate reconstruction using an autologous free dermal fat graft for breast cancer: a report of two cases / H. Shima, G. Kutomi, T. Kyuno, F. Satomi, S. Uno, H. Maeda, H. Kameshima, T. Omura, Y. Kimura, T. Mizuguchi, K. Hirata, I. Takemasa // *Surgical case reports*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 54-54.

270. Juhl, A. A. Autologous fat grafting after breast conserving surgery: Breast imaging changes and patient-reported outcome / A. A. Juhl, S. Redsted, T. E. Damsgaard //

Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. – 2018. – Vol. 71, № 11. – P. 1570-1576.

271. Savel'eva, N. A. Complex ultrasound with strain elastography in the diagnosis of local recurrence of breast cancer / N. A. Savel'eva // Kazanskii Meditsinskii Zhurnal. – 2017. – Vol. 98, № 2. – P. 288-293.

272. Tayyab, S. J. A pictorial review: multimodality imaging of benign and suspicious features of fat necrosis in the breast / S. J. Tayyab, B. E. Adrada, G. M. Rauch, W. T. Yang // British Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 91, № 1092.

273. Shin, J. E. Multimodality Imaging of Charcoal Granuloma Mimicking Breast Cancer Recurrence / J. E. Shin, J. Y. Huh, H. L. Park, S. M. Noh // Iranian Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. e14896.

274. Jales, R. M. Power Doppler Ultrasonography and Shear Wave Elastography as Complementary Imaging Methods for Suspected Local Breast Cancer Recurrence / R. M. Jales, M. T. Doria, K. P. Serra, M. M. Miranda, C. A. Menossi, K. Schumacher, L. O. Sarian // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2018. – Vol 37, № 6. – P. 1493-1501.

275. Opielinski, K. J. Multimodal ultrasound computer-assisted tomography: An approach to the recognition of breast lesions / K. J. Opielinski, P. Pruchnicki, P. Szymanowski, W. K. Szepieniec, H. Szweda, E. Swis, M. Jozwik, M. Tenderenda, M. Bulkowski // Computerized Medical Imaging and Graphics. – 2018. – Vol. 65. – P. 102-114.

276. Guo, Q. Assessing risk category of breast cancer by ultrasound imaging characteristics / Q. Guo, L. Zhang, Z. Di, C. Ning, Z. Dong, Z. Li, D. Wang, C. Liu, M. Zhao, J. Tian // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 815-824.

277. Guo, Q. Ultrasound Features of Breast Cancer for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis / Q. Guo, Z. W. Dong, L. Zhang, C. P. Ning, Z. Y. Li, D. M. Wang, C. Liu, M. Zhao, J. W. Tian // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 1345-1353.

278. Sanabria, S. J. Breast-density assessment with hand-held ultrasound: A novel biomarker to assess breast cancer risk and to tailor screening? / S. J. Sanabria, O. Goksel,

K. Martini, S. Forte, T. Frauenfelder, R. A. Kubik-Huch, M. B. Rominger // *European Radiology*. – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 3165-3175.

279. Swinnen, J. Breast imaging surveillance after curative treatment for primary non-metastasised breast cancer in non-high-risk women: a systematic review / J. Swinnen, M. Keupers, J. Soens, M. Lavens, S. Postema, C. Van Ongeval // *Insights into Imaging*. – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 961-970.

280. Aase, H. S. A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis versus digital mammography in population-based screening in Bergen: interim analysis of performance indicators from the To-Be trial / H. S. Aase, A. S. Holen, K. Pedersen, N. Houssami, I. S. Haldorsen, S. Sebuodegard, B. Hanestad, S. Hofvind // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 1175-1186.

281. Cappello, N. M. The Impact of Breast Density Reporting Laws on Women's Awareness of Density-Associated Risks and Conversations Regarding Supplemental Screening With Providers / N. M. Cappello, D. Richetelli, C. I. Lee // *Journal of the American College of Radiology*. – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 139-146.

282. Loomans-Kropp, H. A. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine / H. A. Loomans-Kropp, A. Umar // *NPJ Precision Oncology*. – 2019. – Vol. 3.

283. Prange, A. Higher Detection Rates of Biologically Aggressive Breast Cancers in Mammography Screening than in the Biennial Interval / A. Prange, B. Bokhof, P. Polzer, J. Tio, I. Radke, O. Heidinger, W. Heindel, S. Weigel // *Rofo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*. – 2019. – Vol. 191, № 2. – P. 130-136.

284. Singh, D. Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: population-based matched cohort study / D. Singh, J. Miettinen, S. Duffy, N. Malila, J. Pitkaniemi, A. Anttila // *British Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 120, № 7. – P. 773-774.

285. Strand, F. Localized mammographic density is associated with interval cancer and large breast cancer: a nested case-control study / F. Strand, E. Azavedo, R. Hellgren,

K. Humphreys, M. Eriksson, J. Shepherd, P. Hall, K. Czene // Breast Cancer Research. – 2019. – Vol. 21.

286. Choi, B. H. Usefulness of abbreviated breast MRI screening for women with a history of breast cancer surgery / B. H. Choi, N. Choi, M. Y. Kim, J. H. Yang, Y. B. Yoo, H. K. Jung // Breast Cancer Research and Treatment. – 2018. – Vol. 167, № 2. – P. 495-502.

287. Park, V. Y. Breast magnetic resonance imaging for surveillance of women with a personal history of breast cancer: outcomes stratified by interval between definitive surgery and surveillance MR imaging / V. Y. Park, E.-K. Kim, M. J. Kim, H. J. Moon, J. H. Yoon // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18.

288. Lehman, C. D. Screening MRI in Women With a Personal History of Breast Cancer / C. D. Lehman, J. M. Lee, W. B. DeMartini, D. S. Hippe, M. H. Rendi, G. Kalish, P. Porter, J. Gralow, S. C. Partridge // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2016. – Vol. 108, № 3. – P. 1-8.

289. Vourtsis, A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women / A. Vourtsis, A. Kachulis // European Radiology. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 592-601.

290. Бусько, Е. А. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы / Е. А. Бусько, А. В. Мищенко, В. В. Семиглазов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 1. – С. 112-115.

291. Grjibovski, A. M. Confidence intervals for proportions; doveritel'nye intervaly dlya chastot i dolei / A. M. Grjibovski // Ekologiya cheloveka. – 2008. – № 5. – P. 57-60.

292. Гржибовский, А. М. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий сравниваемых групп в наблюдательных исследованиях с дихотомическим исходом / А. М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова, А.А. Дюсупов // Экология человека. – 2016. – № 5. – С. 50-64.

293. Гржибовский, А. М. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях / М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова, А.А. Дюсупов // Экология человека. – 2016. – № 7. – С. 51-60.

294. Rosenbaum, P. R. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects / P. R. Rosenbaum, D. B. Rubin // *Biometrika*. – 1983. – Vol. 70, № 1. – P. 41-55.

295. Rosenbaum, P. R. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects / P. R. Rosenbaum, D. B. Rubin // *Matched Sampling for Causal Effects* / D. B. Rubin. – Harvard University, Massachusetts, 2006. – P. 170-184.

296. Austin, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies // *Multivariate Behavioral Research*. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 399-424.

297. Garrido, M. M. Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores / M. M. Garrido, A. S. Kelley, J. Paris, K. Roza, D. E. Meier, R. S. Morrison, M. D. Aldridge // *Health Services Research*. – 2014. – Vol. 49, № 5. – P. 1701-1720.

298. Унгурияну, Т. Н. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение / Т. Н. Унгурияну, А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2014. – № 1. – С. 60-63.

299. Bamber, J. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology / J. Bamber, D. Cosgrove, C. F. Dietrich, J. Fromageau, J. Bojunga, F. Calliada, V. Cantisani, J. M. Correas, M. D'Onofrio, E. E. Drakonaki, M. Fink, M. Friedrich-Rust, O. H. Gilja, R. F. Havre, C. Jenssen, A. S. Klauser, R. Ohlinger, A. Saftoiu, F. Schaefer, I. Sporea, F. Piscaglia // *Ultraschall in Der Medizin*. – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 169-184.

300. Cosgrove, D. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications / D. Cosgrove, F. Piscaglia, J. Bamber, J. Bojunga, J. M. Correas, O. H. Gilja, A. S. Klauser, I. Sporea, F. Calliada, V. Cantisani, M. D'Onofrio, E. E. Drakonaki, M. Fink, M. Friedrich-Rust, J. Fromageau,

R. F. Havre, C. Jenssen, R. Ohlinger, A. Saftoiu, F. Schaefer, C. F. Dietrich // *Ultraschall in Der Medizin*. – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 238-253.

301. Newcombe, R. G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods / R. G. Newcombe // *Statistics in Medicine*. – 1998. – Vol. 17, № 8. – P. 857-872.

302. Cepeda, M. S. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders / M. S. Cepeda, R. Boston, J. T. Farrar, B. L. Strom // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158, № 3. – P. 280-287.

303. Austin, P. C. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies / P. C. Austin // *Pharmaceutical Statistics*. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 150-161.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Информированное добровольное согласие на проведение контрастно усиленного ультразвукового исследования.

1. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУЗИ) является высокоинформативным методом, который позволяет оценивать особенности васкуляризации образований молочной железы, щитовидной железы, мягких тканей, лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза, что, помогает установить диагноз.

Но в ряде случаев КУЗИ не позволяет установить точный диагноз, что связано с физическими основами ультразвука, особенностями визуализации глубоко расположенных патологических образований и качеством подготовки пациента к исследованию.

Врач, назначивший данный вид обследования, убежден в его целесообразности и необходимости при Вашем заболевании.

Исследование на УЗ сканере не связано с лучевой нагрузкой.

Данное исследование выполняется с внутривенным контрастированием. Эта манипуляция связана с введением в периферическую вену эхоконтрастного препарата, содержащего гексафторид серы. При использовании эхоконтрастного препарата возможно развитие аллергической реакции, однако эти случаи достаточно редки. Если Вам известно о наличии у Вас аллергии на эхоконтрастный препарат, содержащий гексафторид серы или на другие лекарства, обязательно сообщите об этом врачу.

Противопоказаниями к проведению контрастного УЗИ являются следующие заболевания и состояния: острый коронарный синдром, клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, включая, инфаркт миокарда, типичную стенокардию покоя в последние 7 дней, недавнюю операцию на коронарных артериях или другие факторы, предполагающие клиническую нестабильность (например, недавнее ухудшение показателей ЭКГ, лабораторных или клинических показателей), острая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA или тяжелая аритмия, тяжелая форма легочной гипертензии (легочное артериальное давление выше 90 мм рт. ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия и респираторный дистресс синдром взрослых, острый период неврологических заболеваний, беременность или период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

Если Вы длительно получали химиотерапию внутривенно, стенки вен могли стать хрупкими, это может затруднить установку катетера, поэтому следует сообщить об этом медсестре, чтобы избежать связанных с установкой катетера осложнений.

Продолжительность исследования в среднем занимает 20-30 минут с учетом подготовки пациента, установки периферического катетера, обработки полученных данных на УЗ сканере.

2. Информированное добровольное согласие

Я, _____, _____ года рождения, проживающий(ая) по адресу: _____

Поставлен(а) в известность, что я прохожу обследование/госпитализирована на отделение _____ в _____ (лечебное учреждение).

В соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323 –ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» мне согласно моей воли даны полные и всесторонние разъяснения о характере, степени тяжести и возможных осложнениях моего заболевания.

Я _____ добровольно даю свое согласие на проведение мне следующих медицинских услуг (манипуляций):

- опрос, в том числе выявления жалоб, сбор анамнеза;
- осмотр, в том числе проведение пальпации,
- контрастно усиленное ультразвуковое исследование;

- Я ознакомлена с распорядком и правилами лечебно-охранительного режима, установленного в данном лечебном учреждении, и обязуюсь их соблюдать;

- Я информирована о целях, характере и неблагоприятных эффектах диагностических и лечебных процедур, возможности непреднамеренного причинения вреда здоровью, а также о том, что предстоит мне делать во время их проведения, об опыте проведения подобных медицинских услуг (манипуляций), в том числе медицинских вмешательств, и о профессиональной квалификации персонала, оказывающего медицинские услуги (манипуляции), в том числе медицинских вмешательствах.

- Я добровольно даю свое согласие на использование полученных в научных исследованиях.

- Я ознакомлена с перечнем и стоимостью медицинских услуг (манипуляций).

- Я подтверждаю, что достаточно информирована об альтернативных возможностях получения аналогичных медицинских услуг (манипуляций), в том числе медицинских вмешательствах в других лечебных учреждениях.

- Я поставила в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, об экологических и производственных факторах физической, химической или биологической природы, воздействующих на меня во время жизнедеятельности, о принимаемых лекарственных средствах.

- Я сообщила правдивые сведения о наследственности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств;

- Я согласна на выполнение персонализированного вопроса по оценке качества жизни, осмотр и проведение иных необходимых качества жизни, диагностических и лечебных мероприятий другими медицинскими работниками, аспирантами, клиническими ординаторами, интернами, слушателями циклов повышения квалификации и студентами медицинских вузов и колледжей исключительно в медицинских, научных или обучающих целях с учетом сохранения врачебной тайны;

- Я ознакомлена и согласна со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты и добровольно даю свое согласие на обследование и лечение в предложенном объеме;

1. Разрешаю, в случае необходимости, предоставить информацию о моем диагнозе, степени тяжести и характере моего заболевания моему родственнику, законному представителю, гражданину/-ке:

Для оперативной связи со мной представителей медицинского учреждения прошу использовать телефон: _____,

адрес электронной почты _____,

иной вид связи _____.

Пациент _____ / _____ (подпись пациента)/(законного представителя)

Расписался в моем присутствии:

Врач _____ / _____ (подпись) / _____ (расшифровка)

Подтверждаю сведения, изложенные в пункте 1 согласия _____