

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)

На правах рукописи

Шершнева Мария Андреевна

**РОЛЬ И МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И
УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Член-корреспондент РАН,
профессор В.А. Солодкий,
д.м.н. Е.В. Меских

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Эпидемиология рака молочной железы.....	11
1.2. Методы обследования молочных желез.....	14
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика больных.....	34
2.2. Методы исследования.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИССЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ В МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ.	
3.1. Оценка эффективности ультразвуковых технологий и цифровой рентгеновской маммографии в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез.....	53
3.2. Определение эффективности гибридных технологий в уточняющей диагностики узловых образований молочных желез.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПП – внутрипротоковая папиллома

ИМТ – индекс массы тела

КД – Коэффициент деформации

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

МЖ – молочная железа

МРТ – магнитно – резонансная томография

ОИФРМЖ – отечно – инфильтративная форма рака молочной железы

ОФЭКТ – однофотонно – эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ/КТ – однофотонно – эмиссионная компьютерная томография
совмещенная с компьютерной томографией

ПМСР – первично – множественный синхронный рак молочной железы

ПСГ – планарная маммосцинтиграфия

ПЭТ – позитронно – эмиссионная томография

РМГ – рентгеновская маммография

РМЖ – рак молочной железы

РФП – радиофармпрепарат

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЖИ – фиброзно – жировая инволюция

ФКМ – фиброзно – кистозная мастопатия

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭГ – эластография

ABVS–Automated Breast Volume Scanner (автоматизированное объемное сканирование)

ACR - American College of Radiology

ACS – American cancer society (американское онкологическое сообщество)

DCIS–Ductal Carcinoma in Situ (протоковая карцинома)

IDC – Invasive ductal carcinoma (инвазивная карцинома протоков)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из основных заболеваний у женщин. В 2014 году в Российской Федерации диагностировался у 1.4 млн. человек, что явилось второй причиной смертности от онкологических заболеваний (Давыдов М.И. и соавт. 2014). Ежегодно от данной патологии на территории Российской Федерации умирает более 23095 женщин (Каприн А.Д. и соавт. 2015).

Также отмечается увеличение абсолютного числа заболевших РМЖ на 0,1-0,2 %. Если в России в 2013 году было выявлено 60717 новых случаев, то в 2003 год этот показатель составлял 46288 (прирост показателя - 31,1%). Кроме того, прослеживается тенденция в сторону «омоложения» заболевания. Так, в 2014 году у женщин в возрасте до 50 лет РМЖ был верифицирован в 19,61% случаев (Мербашвили В.М. 2011, Ferlay J. at al. 2015). Удельный вес в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований составил 17,41 %, а в возрасте 30-34 года – 25,46%.

Несмотря на научный прогресс и мировые достижения в области создания высокотехнологичного медицинского диагностического оборудования сохраняется достаточно высокая цифра выявления поздних стадий рака молочной железы. Одной из причин такой ситуации в стране и в мире является небезупречная дооперационная диагностика ранних форм заболеваний. Оптимизация диагностического процесса также обеспечивает эффективность выбранной тактики лечения, включая щадящее, позволяющей сократить реабилитационный период (Панферова Е.В. 2009, Колядина И. В. и соавт. 2012, Любченко Л.Н. 2014г., Захарова Н.А. и соавт. 2011).

На сегодняшний день существует рациональный алгоритм обследования женщин с патологией в молочных железах (МЖ), основанный на комплексном использовании различных диагностических методов, основополагающим из которых, особенно при выявлении доклинических форм РМЖ, является рентгеновская маммография (РМГ) (Рожкова Н.И. 2013,

Бурдина Л.М. и соавт. 2003, Корженкова Г.П., 2013, Борисова М.С. и соавт. 2013, Захарова Н.А. и соавт. 2013). С помощью нее можно оценить компоненты ткани молочной железы, а также выявить локальную, тяжистую перестройку структуры фиброзной ткани, визуализировать топику и характер микрокальцинатов. Кроме того, методика с высокой точностью позволяет выявлять патологические изменения в молочных железах, невидимых при ультразвуковом исследовании и МРТ. (Рожкова Н.И. и соавт. 2009, Труфанов Г.Е. 2009, Boyd N.F. 2013, Chiu S.Y. et al. 2010, Cox R.F. et al. 2013). Усовершенствованная цифровая рентгеновская маммография способствовала расширению диагностических возможностей и увеличило, по данным ряда авторов (Семиглазов В.Ф. и соавт. 2010, Рассказова Е.А. и соавт. 2014, Призова Н.С. 2014, Bleyer A. Et al. 2012) выявляемость РМЖ в 8 раз.

С конца 90-х годов УЗИ молочных желез стало одним из основных методов диагностики у лиц молодого возраста и дополнительного в ряде случаев после проведения РМГ по показаниям. Преимуществами УЗИ являются высокая пропускная способность, визуализация компонентов железы при плотном фоне, а также отсутствие лучевой нагрузки. С совершенствованием компьютерных технологий диагностические возможности ультразвукового метода расширились благодаря появлению цветового доплеровского картирования и эластографии (Хохлова Е.А. и соавт. 2011, Труфанов Г.Е. и соавт. 2013, Busilacchi P. et al. 2012, Huang S. F. et al. 2008). Оценка плотности выявленного патологического очага, а также получение изображений питающих его сосудов с характеристикой васкуляризации способствовали повышению уровня диагностики (Харченко В.П. 2009).

Вместе с тем, постоянно растущее число новых технологий и классификаций изображений приводило к затруднениям в работе врачей, так как вставал вопрос с какого метода начинать диагностический цикл и какое сочетание методик позволит дать оптимальный диагностический эффект (Керимов Р.А. и соавт. 2013г).

Приходится признать, что несмотря на существующую эффективную и рациональную систему обследования молочных желез, позволяющую выявлять рак молочной железы на ранних стадиях, сохраняется достаточно высокое число пациентов с неуточненным диагнозом или предположительным заключением по результатам обследования (Понедельникова Н.В. и соавт. 2011г.).

Появление в последние годы новых методов диагностики, включая радиологические, способных расширить алгоритм обследования и, тем самым улучшить качество диагностики изменений молочных желез, и послужило посылком в выполнении данного исследования.

Цель исследования – улучшение результатов диагностики заболеваний молочных желез на основе использования современных радиологических и ультразвуковых технологий.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты использования стандартных методов обследования молочных желез (ультразвуковое исследование в В-режиме и рентгеновская маммография) в зависимости от возраста пациентов и рентгенологической плотности ткани молочной железы по классификации Wolfe.
2. Изучить результаты комплексного применения уточняющих методов ультразвуковой диагностики: эластографии, цветового доплеровского картирования и автоматизированного объемного сканирования молочных желез при рентгенологически плотном фоне ткани молочной железы.
3. Оценить возможности гибридного маммосцинтиграфического исследования в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез и определить семиотические признаки доброкачественных и злокачественных изменений на гибридных маммосцинтинограммах.

4. Оптимизировать алгоритм обследования женщин с диффузными и узловыми образованиями в молочных железах с учетом использования возможностей новых диагностических методов ОФЭКТ/КТ и ABVS в дифференциальной диагностике заболеваний.

Научная новизна исследования

На основе данных стандартных методов исследования женщин моложе 40 лет со структурными типами 1- 2 молочных желез по классификации Wolfe, выявлена высокая чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в В-режиме и низкие показатели рентгеновской маммографии. В структурных типах 3- 4 ультразвуковое исследование в В-режиме отличалось высокой чувствительностью и специфичностью у женщин любого возраста.

Впервые определены показания к использованию ультразвукового томосинтеза и ОФЭКТ/КТ в дифференциальной диагностике узловых и диффузных изменений молочных желез неясного генеза в зависимости от оценки структуры молочной железы по классификации Wolfe. Установлено, что женщинам моложе 40 лет при структурных типах 3-4 показан ультразвуковой томосинтез молочных желез. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, целесообразно при структурных типах 1- 2 молочных желез преимущественно у женщин старше 40 лет с диффузными изменениями молочных желез неясного генеза. Дополнение комплекса ультразвуковых исследований (ультразвуковое исследование в В-режиме, цветное доплеровское картирование и эластография) методикой автоматизированного объемного сканирования при плотной структуре молочной железы (Тип 3- 4, по классификации Wolfe) повысило чувствительность ультразвуковой диагностики как при злокачественных новообразованиях так при доброкачественных изменениях в молочных железах.

Впервые по данным гибридной диагностики (ОФЭКТ/КТ) проведена дифференциальная диагностика и установлены значения накопления радиофармпрепарата (РФП) характерные для злокачественных и доброкачественных изменений молочных желез.

Практическая значимость работы

Определена значимость и эффективность методики автоматизированного объемного сканирования в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез. Использование ультразвукового томосинтеза позволяет уточнить локализацию новообразования для его последующей диагностической биопсии, снижая количество неоправданных пункций при доброкачественных узловых образованиях на 46 %. Привлечение неинвазивного и бездозового метода ультразвукового томосинтеза молочных желез в клиническую практику позволяет улучшить качество визуализации патологического очага в молочной железе, особенно при плотном фоне ткани.

Установлено, что ОФЭКТ/КТ система имеет существенное преимущество по сравнению с традиционной рентгеновской маммографией и планарной сцинтиграфией в дифференциальной диагностике очаговой патологии молочных желез, особенно при перестройке структуры тканей и отеке органа. Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией эффективна в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узловых образований на фоне диффузных изменений в ткани молочных желез у женщин старше 40 лет за счет выявления повышенного накопления радиофармпрепарата при РМЖ.

Предложен модернизированный диагностически рациональный протокол обследования женщин с диффузными и узловыми образованиями молочных желез неясного генеза, включающий также уточняющие диагностические методы, как однофотонная эмиссионная компьютерная

томография, совмещенная с компьютерной томографией и ультразвуковой томосинтез, который повышает результативность диагностики на 10,6%, а также позволяет сократить время и затраты на установление диагноза.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка структуры ткани молочной железы по классификации Wolfe позволяет принять решение по использованию дополнительных методик - ультразвукового томосинтеза и ОФЭКТ/КТ молочных желез при дифференциальной диагностике узловых и диффузных изменений в молочных железах неясного генеза.

2. Оптимизирован алгоритм обследования женщин с узловыми образованиями молочных желез неясного генеза на основе использования дополнительных диагностических методов ОФЭКТ/КТ и ABVS.

Реализация результатов работы

Результаты проведенной научной работы внедрены и используются в клинической практике научно - исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов лаборатории рентгенорадиологических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены: на VI Всероссийском научно – образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика» г. Москва, 28-29 мая 2014г.; на конгрессе Российской ассоциации радиологов г. Москва, 6 ноября 2014г.; на VII Всероссийском научно – образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика» 2015 г. Москва, 25

мая 2015г.; на конгрессе Российской ассоциации радиологов г. Москва, 5 ноября 2015г.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 30 октября 2015г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 статей в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 187 источников (из них 41 отечественных и 146 зарубежных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология рака молочной железы

Злокачественные опухоли молочной железы остаются одной из наиболее актуальных проблем в структуре онкологической заболеваемости женского населения [1,12,43,44,58,80,102,110]. В 2013 году абсолютное число заболевших злокачественными образованиями в мире достигло 12.7 млн. Рак молочной железы (РМЖ) занял второе место после рака легкого [6]. Мировые оценки заболеваемости и смертности от РМЖ проводятся всемирной организацией здравоохранения, которая предает свои данные в GLOBOCAN (global cancer statistics). Целью проекта GLOBOCAN является обработка, хранение и предоставление современных данных заболеваемости, смертности и распространенности основных видов рака на национальном уровне, охватывающих 184 страны с учетом их социальной, культурной экономической неоднородности [80]. На территории Российской Федерации с 1980 по 2012 гг. абсолютное число заболевших увеличилось больше чем в два раза и составило 59.5 на 100.000 человек [8,11,15]. По данным 2012г. среди административных территорий России, наиболее высокие показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы отмечались в Смоленской, Калужской, Мурманской, Калининградской, Оренбургской областях, а также в Чукотском автономном округе [6].

Рост заболеваемости РМЖ связан с изменениями факторов репродуктивного риска, вредных привычек и увеличения продолжительности жизни [129,140-142]. По мнению некоторых ученых заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом [121, 156,157]. Этот диагноз редко встречается в возрасте до 25 лет и начинает заметно расти в возрасте от 25 до 40 лет, увеличиваясь более, чем вдвое в каждом последующем 5-летнем возрасте. В период менопаузы и в возрастных группах старше 50 лет наблюдается повышение заболеваемости по сравнению с женщинами в

пременопаузе. Если общая заболеваемость злокачественными опухолями, увеличиваясь с возрастом, достигает максимума к 70-80-м годам, то при раке молочной железы пик заболеваемости приходится на 45-59 лет [12].

По данным ВОЗ из свидетельств о смерти от РМЖ погибает порядка 30% мирового населения[80, 96,128, 138,181]. В России с 1991 по 2012 гг. динамика абсолютного числа умерших выросла с 16.1 тыс. до 23.2 тыс. человек [31]. В последние годы этот показатель начал постепенно снижаться, но при сравнении с данными статистики смертности мирового показателя (15.9 тыс.) остается почти в два раза выше (табл.1) [39, 49, 52, 84, 102].

Таблица 1. Статистика смертности от рака молочной железы в России (1995 – 2012гг.)*

Показатели смертности	Год			
	1995	2001	2007	2012
Абсолютное число умерших (тыс. человек)	19,4	21,6	22,8	23,2
Доля в структуре смертности от ЗН* ** (%)	14,7	6,5	7,3	17,1
Средний возраст умерших (лет)	61,8	63,3	64,5	65,3
Стандартизированный показатель (мировой, на 100 тыс. человек)	16,2	6,9	17,4	15,9

* Чиссов В.А., Старинский В.В., Петрова Г.В. 2012г.,

** Злокачественные новообразования (ЗН).

С развитием и внедрением в практику новых методик обследования РМЖ чаще обнаруживается на ранних стадиях, и, соответственно, летальность больных в течение года с момента установления диагноза снизилась до 7.4% от общего числа заболевших [11, 93]. Основным путем снижения смертности является оптимизация своевременной диагностики еще до клинических проявлений, а при своевременном начале комплексного лечения возможно значительно улучшить его результат [8,21,36,41,75,76,82,83, 122,128,147].

Рекомендации скрининга Американского онкологического общества опубликованы на веб-сайте ACS (American cancer society) и включают в себя следующие позиции:

1. Женщины в возрасте 40 лет и старше должны делать маммографию ежегодно.
2. Женщины в возрасте от 20 до 30 лет должны проходить клиническое обследование МЖ в рамках периодической (регулярной) диспансеризации, по крайней мере, каждые 3 года. После 40 лет, обследование проводится каждый год.
3. Самостоятельное обследование груди является вариантом для женщин, начиная с 20 лет.

Пациенты должны быть осведомлены о преимуществах и ограничениях самообследования, а также о необходимости своевременно сообщать врачу сразу о любых изменениях в МЖ.

4. Женщинам с высоким риском развития рака молочной железы на основании определенных факторов необходимо проводить МРТ и РМГ ежегодно.

5. Пациенткам, у которых риск развития РМЖ составляет менее 15%, рекомендовано проведение скрининга с помощью МРТ исследования [59, 62, 78, 123, 135, 158].

Рекомендации скрининга в Российской Федерации поддерживают ACS в диагностике РМЖ [4,8,11,18,20,27]. Однако при наличии высокого риска развития РМЖ самообследование следует начинать с 18 лет, включая РМГ с 25 лет [2,16,38].

В настоящее время в диагностическом комплексе имеется множество методов получения изображения МЖ, и, зачастую, требуется мультимодальный подход обследования женщин. Современный диагностический комплекс аппаратной визуализации рака молочной железы включает в себя: цифровую рентгеновскую маммографию, ультразвуковое

исследование (УЗИ), интервенционные методы обследования, магнитно – резонансную (МР) маммографию [23].

1.2. Методы обследования молочных желез

1. Рентгеновская маммография

На сегодняшний день маммография считается основным стандартом в лучевой диагностике молочных желез с точки зрения, как скрининга, так и по клиническим показаниям [10,18,20,21,99,166].

Первая рентгенограмма молочной железы была выполнена немецким патологом А. Salomon в 1913 году на удаленной железе с первичной опухолью. В 1929 г. доктором Warren была описана клиническая маммография [183]. Впервые концепция массового скрининга рака молочной железы была предложена в 1956 г. доктором Cohen и соавт., а в 1958 г. были опубликованы предварительные результаты исследования, полученные благодаря участию 2 тыс. женщин-добровольцев. И только в 1960 году, после опубликования сообщения Egan о возможностях использования низковольтного высокоинтенсивного излучения, маммография получила свое признание. Применение пленочной (аналоговой) маммографии во многих медицинских учреждениях в Российской Федерации еще встречается в клинической практике, однако, данный метод все активнее заменяется на цифровой режим.

В 1995 году Wald с коллегами отметил, что, при первоначальном скрининге, при добавлении кранио - каудальной проекции (СС), увеличилось выявление РМЖ. Многие страны, в том числе Великобритания и США, в настоящее время продолжают использовать две проекции маммографии в скрининговых программах как для первоначальных, так и для последующих исследований.

Хотя европейские рекомендации направлены на стандартную маммографию в двух проекциях, в Нидерландах, Дании и в некоторых областях Италии до сих пор при скрининговом исследовании используют только одну проекцию [106,144]. Недавнее преобразование голландской

программы скрининга МЖ от аналогового к цифровому методу привело к дискуссиям. Возник вопрос о возможности избирательного использования РМГ, так Голландская программа скрининга предложила проведение РМГ в двух проекциях при первоначальном скрининге и одну при последующем, в качестве уточнения рекомендовано использовать дополнительную СС-проекцию [144]. Опасения по поводу увеличения радиационного воздействия кажутся менее важными, так как результаты недавнего исследования показали, относительно низкий риск развития РМЖ вызванного проведением маммографии[53,170].

В нашей стране при скрининге МЖ чаще используется две проекции: медиолатеральная (косая) и краниокаудальная (прямая), при необходимости, исследование дополняется боковой укладкой железы.

Использование цифровой маммографии показало существенные преимущества данного метода: надежное хранение результатов в электронной базе данных, осуществление поиска и передачи улучшенного качества изображения. Цифровые системы обеспечивают высокую контрастность и разрешающую способность для выявления объемных образований и микрокальцинатов на фоне фиброзной мастопатии разной степени выраженности, что дает потенциал для более эффективной диагностики патологических образований. Кроме того, возможность проведения пункционной биопсии молочной железы под рентгеновским контролем повысило качество диагностики при выявлении патологии на маммограммах [40, 98,160,171].

С целью улучшения диагностики имеющихся изменений учеными Wolfe J.N. с коллегами в 1987 году [182] была предложена классификация степени выраженности ткани молочной железы, которая базируется на пропорции фиброзного к жировому компоненту в процентом соотношении и подразделяется на 4 типа:

Тип 1: На маммограммах молочные железы представлены преимущественно жировым компонентом, наличие фиброзной ткани составляет менее 25%.

Тип 2: Очаги фиброзной ткани занимают от 25 до 50 % площади на маммограммах.

Тип 3: Молочные железы гетерогенной плотности, фиброзная и железистая ткань занимает от 51 до 75 % площади, затруднение интерпретации изображений.

Тип 4: Плотный фон молочной железы, фиброзная и железистая ткань занимает более 75% площади маммограмм.

При Тип 3 и Тип 4 затруднение интерпретации изображений может привести к пропускам некоторых, в том числе рентгенонегативных образований. Ряд авторов, в том числе и P. Morán с коллегами (2005) полагают, что при плотной структуре ткани МЖ цифровая маммография увеличивает диагностический диапазон благодаря большому контрастному разрешению, что позволяет улучшить дифференцировку кожи от железистой ткани. При этом преимущество цифровой маммографии особенно очевидно у женщин в возрасте 45 - 50 лет [13,42,85,131,134].

Однако, по мнению других авторов, имеются ограничения цифровой маммографии при диагностике РМЖ у женщин с рентгенологически плотной структурой ткани молочной железы [30,46,50,55,56,57,74,77,85,94,100, 112,148,149,151,174,176,177,180]. Чувствительность маммографии обратно пропорциональна плотности молочной железы, варьируя в диапазоне от 98% у женщин с преобладанием жировой ткани до 36% у женщин с плотной структурой паренхимы [55,78,85,94,100,112,148,149,160,164,166,171,186].

По данным Пьянова И.В. и коллег (2012), маммография имеет ряд недостатков, главный из которых — сдавливание (компрессия) МЖ, которая иногда вызывает значительный дискомфорт у пациенток. Также рентгеновская маммография у молодых женщин с плотным фоном ткани молочной железы является не только менее эффективной, но и более

травматичной вследствие использования ионизирующего излучения, дающего большую дозовую нагрузку на организм [19,30].

Кроме того, одной из очевидных проблем маммографии является снижение достоверности интерпретации изображений, поскольку перекрытие тканей может создать существенную визуальную помеху [47].

Таким образом, несмотря на свою незаменимость, маммография имеет ряд ограничений, таких как:

- наличие невысокой, но все же дозовой нагрузки (эффективная эквивалентная доза при маммографии варьирует от 0,15 мкЗв до 1000 мкЗв);
- эффективность данного метода снижается на 6% при плотном фоне ткани молочной железы, что может привести к ложноотрицательному результату выявления РМЖ.
- точность дифференциальной диагностики при маммографии снижается с уменьшением размера патологического образования в силу неспецифичности ряда признаков [13,20].

Тем не менее, маммография была и остается «золотым стандартом» в области обработки изображения рака молочной железы в течение многих лет.

2. Цифровой томосинтез молочных желез.

Baker и Lo (2011) утверждают, что недостатки РМГ успешно преодолеваются с использованием цифрового томосинтеза молочной железы - современной технологии, использующей возможности 3D маммографии. Первые работы по данной методике с целью расширения возможностей линейной томографии были начаты еще в 1988 году. В наши дни этот метод постепенно осваивается как более дешевая альтернатива компьютерной мультиспиральной томографии [47].

Томосинтез обеспечивает возможность получения трехмерных изображений молочной железы и анализа каждого полученного среза, исключая изображения вышележащих или нижележащих тканей. Также по сравнению с классической цифровой рентгеновской маммографией в данной

методике выявлены существенные преимущества, что позволило снизить вероятность врачебной ошибки и уменьшить количество дополнительных обследований. По результатам нескольких исследований применение этого метода способствовало уменьшению количества биопсий из-за улучшения визуализации образований, увеличилась выявляемость РМЖ у пациенток после эндопротезирования. Кроме того, проведение исследования стало более комфортным для женщин в связи со снижением давления при компрессии молочной железы [5,25,79,111].

Однако данный метод обладает большей дозовой нагрузкой на пациентку, чем стандартная цифровая рентгеновская маммография, а также удлиняется время проведения исследования [25,47]. К сожалению, и этот метод, как и маммография, недостаточно эффективен при исследовании пациенток с плотной структурой ткани молочных желез.

3. Ультразвуковое исследование молочных желез в В-режиме.

Для женщин моложе 35 лет и беременных наиболее информативным и безопасным методом исследования является УЗИ молочных желез [7,77,89,101,143]. Отсутствие дозовой нагрузки, информативность и простота использования способствовали повсеместному использованию его в клинической практике. Так, в западных странах данная методика стала ведущей в качестве метода визуализации у пациенток с высоким риском развития РМЖ (семейный анамнез или мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*) [24,50,92]. Однако результаты применения данного метода в очередной раз подтверждают, что зачастую он является уточняющим и редко может использоваться самостоятельно [10,17,63,67,89,114, 143,161,185].

Первое УЗИ молочных желез было выполнено в 1953 году J. Wild и J. Reid. Им удалось обнаружить рак молочной железы размером 7 мм с помощью самодельного преобразователя в 15 МГц [183]. С тех пор метод ультразвукового исследования молочной железы значительно усовершенствовался и, в настоящее время, является ценной дополнительной технологией к рентгеновской маммографии. Современные аппараты УЗИ

молочных желез отвечают требованиям по обработке изображений, контрастности и пространственному разрешению. Оптимальное разрешение контраста необходимо для того, чтобы дифференцировать узловое образование от окружающей ткани, так как обнаружение патологического участка иногда основано на очень тонких вариациях серой шкалы. Контрастное разрешение зависит от частоты преобразователя: чем выше частота, тем лучше ткань контрастирует. Все современные ультразвуковые оборудование для визуализации молочных желез имеют высокие частотные преобразователи, которые колеблются от 9 и 12 МГц. Пространственное разрешение зависит от осевой и боковой проекций. Определением осевой проекции является способность системы ультразвукового сканирования визуализировать структуры вдоль оси ультразвуковой волны. Осевое разрешение очень важно для визуализации нормальных структур ткани молочной железы, располагающихся параллельно поверхности кожи, таких как: протоков, доброкачественных новообразований типа фиброаденом и кист. Осевое разрешение зависит от длительности импульса, который определяется частотой и преобразователем на датчике, т.е. чем выше частота и шире пропускная способность, тем лучше осевое разрешение. Что касается пространственного разрешения, которое определяется как способность системы для определения структуры, лежащей перпендикулярно к ультразвуковому лучу, то это определяется шириной пучка: чем более узкий пучок, тем лучше пространственное разрешение. В современных ультразвуковых системах боковое разрешение определяется производителем, тогда как осевое разрешение может быть также установлено пользователем. В настоящее время большинство ультразвуковых систем предоставляют также несколько изображений фокальной зоны, таким образом оптимизируя разрешение по глубине.

Изначально УЗИ молочных желез было использовано, чтобы дифференцировать кисты от солидных образований, которые затем, как правило, подвергались биопсии. С улучшением качества оборудования и

техники, в настоящее время можно, в большинстве случаев, отличить доброкачественные образования от злокачественных, кистозные поражения от плотных, и тем самым сократить число ненужных биопсий. Иногда, есть патогномоничные сонографические характеристики, которые предполагают определенный диагноз (например, в случае наличия интрамаммарного лимфатического узла), который не требует дальнейшего уточнения [114].

Для того чтобы стандартизировать ультразвуковую картину молочной железы в 2013 году в американском колледже радиологии относительно к методике была разработана Bi-RADS система [45]. Описание патологических образований молочной железы основывается на определенных критериях, включающих описание границ, их характеристику, форму, ориентацию, эхо рисунок и задние акустические особенности, что позволяет классифицировать поражение в одной из категорий Bi-RADS [153].

Основные категории Bi-RADS системы:

Bi-RADS0 - Данных недостаточно для постановки диагноза, требуется дополнительное обследование. Такая категория может быть применена в случаях наличия обширных ран (например, ожоговых или после вскрытия гнойного мастита) на молочных железах, затрудняющих или делающих невозможной их адекватную диагностику. При исследовании пациенток с молочными железами большого объема с преимущественным содержанием жировой ткани УЗИ не может полностью исключить наличие патологического процесса и для качественного обследования показана РМГ. Определенные трудности имеются в оценке имплантов при выраженной капсулярной контрактуре после перенесенной ранее маммопластики, при подозрении на повреждение протезов или их транспозицию. Тактика: показано дообследование с применением КТ и /или МРТ.

Bi-RADS1- вариант возрастной нормы. Объем и структура молочных желез соответствуют возрасту, конституции и физиологическому состоянию обследуемой. Отсутствуют как прямые, так и косвенные признаки патологических процессов: расширение протоков, утолщение кожи,

вторичные изменения в регионарных лимфатических узлах. Тактика: скрининговое обследование согласно возрасту.

Bi-RADS2 - доброкачественные изменения: простые кисты (единичные и множественные), типичные липомы, атеромы, интрамаммарные лимфатические узлы типичного строения, импланты молочных желез без признаков повреждения и транспозиции, фиброаденомы без усиления центрального и периферического кровотока и без признаков увеличения линейного размера за период наблюдения не менее 6 месяцев, стабильные олеогранулемы без отрицательной динамики за период не менее 6 месяцев.

Тактика: контрольное обследование каждые 6-12 месяцев.

Bi-RADS3 - доброкачественные изменения с вероятностью наличия рака не более 2%. Впервые выявленные фиброаденомы без усиления центрального и периферического кровотока, впервые выявленные олеогранулемы, зоны узловой гиперплазии паренхимы без наличия микрокальцинатов, отечно-инфильтративные формы мастита, абсцессы молочной железы, кисты с признаками воспаления. Тактика: контрольное обследование через 3 месяца или проведение курса консервативного лечения с УЗ контролем после его окончания. Если в результате динамического УЗИ отмечается ухудшение картины, случай следует расценивать как *Bi-RADS4*. Если при УЗ контроле отмечается положительная динамика или картина стабильна – случай расценивают как *Bi-RADS2*.

Bi-RADS4 - выявленные изменения подозрительны в отношении злокачественного процесса с вероятностью от 2 до 94%. Разделяют низкую, среднюю (умеренную) и высокую степень вероятности РМЖ. В эту категорию включают фиброаденомы размерами более 3 см (для исключения или подтверждения листовидного характера опухоли), фиброаденомы любого размера с увеличением линейного размера более, чем на 5 мм в процессе динамического наблюдения, фиброаденомы с усилением центрального и периферического кровотока, фиброаденомы с неровными контурами, ослаблением эхосигнала и нечеткой визуализацией заднего

контура или наличием микрокальцинатов; атипичные кисты (с внутрикистозными объемными образованиями), внутрипротоковые папилломы, узловые образования без четкой эхографической картины, отечно-инфильтративные и другие формы мастита без положительной динамики после проведенного противовоспалительного и антибактериального лечения, зоны узловой гиперплазии паренхимы с наличием микрокальцинатов и/или без положительной динамики после проведенного консервативного лечения; изменения, расцененные ранее как липогранулемы с ухудшением УЗ картины в процессе динамического наблюдения. Тактика: показана морфологическая верификация диагноза путем выполнения чрескожной пункционной биопсии. Для оценки узловых образований (в том числе и внутрикистозных) предпочтительна прицельная трепан-биопсия. Для верификации жидкостного компонента атипичных кист и внутрипротоковых папиллом ввиду их размера допускается выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Исследование показано при непереносимости местных анестетиков, а также при локализации патологического процесса вблизи грудной стенки из-за риска развития пневмоторакса при выполнении трепан-биопсии.

Bi-RADS5 - достоверные «классические» признаки РМЖ с вероятностью 95% и выше. Тактика: морфологическая верификация диагноза для а) для морфологического доказательства злокачественности процесса; б) определения гистологических и иммуногистологических особенностей опухоли, влияющих на выбор тактики лечения.

Bi-RADS6 - диагноз РМЖ морфологически подтвержден. Определяется начало проведения специального лечения, включающего неоадьювантную химиотерапию и хирургическое лечение.

УЗИ молочной железы играет важную роль в идентификации, диагностике и определении стадии рентгенонегативного РМЖ. Режим серой шкалы (В-режим) является наиболее распространенной формой ультразвука, используемой в диагностике молочной железы; также применяются новые

методы, такие как тканевая гармоника, доплеровская визуализация, трехмерное (3D) УЗИ и визуализация упругости (сдвиговая волна) [7,63]. Патологические образования молочных желез, которые первоначально были диагностированы с помощью маммографии, могут быть дополнительно охарактеризованы с помощью ультразвукового исследования [124]. Благодаря УЗИ возможно на первых этапах обследования молочных желез дать предположительную оценку образованию и дифференцировать нормальные лимфатические узлы от аномальных. Кроме того, ультразвуковой преобразователь используется для контроля положения иглы при проведении биопсии, что особенно важно при непальпируемых образованиях и образованиях небольших размеров (до 1 см) [2,63,89,101,143].

К сожалению, УЗИ не обладает высокой точностью и не может дать окончательный ответ о характере злокачественности или доброкачественности образования, либо дифференцировать опухоль от кальцинатов, ограничиваясь субъективной оценкой полученного изображения, а также низкой информативностью при нерезко - выраженной мастопатии и жировой инволюции [7,90,118,167]. Еще одним ограничением метода является узкий временной диапазон для его применения. Обследование рекомендуется проводить только с 5-го по 12-ый день менструального цикла, так как молочные железы подвергаются гормональным изменениям в течение месяца и в лютеиновую фазу цикла не всегда возможно отличить патологические образования от нормальной ткани. Информативность УЗИ снижается с возрастом, но для женщин моложе 35 лет оно является высоко достоверным методом обследования [7, 8, 17, 19].

Разнообразие достижений в технологии ультразвукового исследования - трехмерное ультразвуковое исследование, доплерография и эластография способствовало преодолению этих ограничений [7, 33, 34].

4. Цветовое доплеровское картирование молочных желез

Расширение возможностей УЗИ способствовало получению более подробной информации о состоянии сосудистой системы исследуемой зоны в сравнение с другими методиками [161]. В последние годы, использование УЗИ высокого разрешения с цветовым доплеровским картированием в диагностике РМЖ становится все более распространенным и популярным так как может предоставить дополнительную полезную информацию в оценке ангиогенеза патологического образования [7]. Ангиогенез является физиологическим процессом роста новых кровеносных сосудов. Рост и инвазии опухоли, а также метастазы тесно связаны с ангиогенезом. Методика дает возможность определить наличие васкуляризации в исследуемой зоне, оценить ее особенности (центральной и периферической характер кровотока), а также наличие проникающих сосудов и их ветвления.

Предлагаемая методика классифицирует опухоли молочной железы как доброкачественные или злокачественные с использованием опорных векторов. Кроме того, модель SVM была использована в качестве классификатора для оценки возможности ультразвуковой 3D-технологии силы Доплера при дифференциальной диагностике солидных образований МЖ [33].

Цветовое доплеровское картирование является одним из наиболее часто используемых диагностических технологий. В исследовании Y.H. Hsiao и др. оценивалась васкуляризация патологических образований с помощью УЗИ с цветовым доплеровским картированием, по результатам которого была предложена характеристика доброкачественных и злокачественных процессов [104]. С.М. Chen и др. предложил алгоритм компьютерной диагностики, который является эффективным и надежным в дифференциации между доброкачественными и злокачественными поражениями [67]. Кроме того, разработана новая система для количественных 3D-изображений мощности доплерографии [66,68,105].

Таким образом, оценка состояния сосудов в ультразвуковых изображениях лишь снабжает дополнительными данными врача в качестве уточняющего метода. При дифференциации доброкачественных и злокачественных образований в молочной железе по наличию кровотока не было разработано абсолютных признаков и единых критериев [7,33,61,63,103,117,126,163,185].

Недавние исследования показали, что комбинированное применение цветового доплеровского картирования и эластографии может повысить диагностическую эффективность УЗИ в дифференцировке доброкачественных и злокачественных образований молочных желез [69,95,124,139].

5. Эластография молочных желез

Эластография молочных желез является дополнительным инструментом при ультразвуковом исследовании молочных желез. Данный метод легко воспроизводим в клинической практике, незначительно удлиняя интервал времени проведения стандартного УЗИ исследования молочных желез. Методика впервые была применена в 1991 году в США врачами – исследователями из Хьюстона Ophir J. с коллегами, которые и предложили термин ЭГ и, спустя 6 лет методика стала использоваться в клинической практике, ее основополагающим принципом является определение жесткости выявленного образования. При использовании эластографии разница в твердости между нормальной и пораженной тканью молочной железы может быть оценена путем измерения ее деформации, вызванной нажатием датчика над исследуемой областью железы [7,33,37,173]. Доброкачественные узловые образования, как правило, имеют гладкие границы, и соответственно, слабо связаны с окружающими тканями, тогда как злокачественные опухоли, зачастую, характеризуются твердой малоподвижной реакцией с окружающей тканью.

В современных ультразвуковых аппаратах при проведении ЭГ данные деформации преобразуются в цветовую шкалу, которая накладывается на

изображение В-типа, что помогает легко распознавать соотношение между напряжением ткани и образованием на изображениях В-типа [33]. По данным ряда авторов чувствительность ЭГ в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных процессов составляет 70-87%, специфичность - 81-92% и точность 88-89%. [64,71,119].

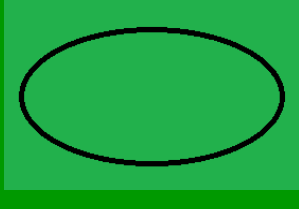
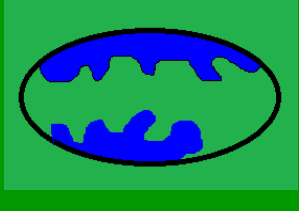
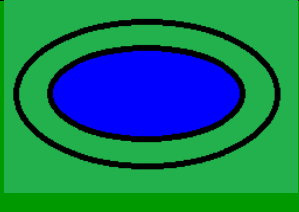
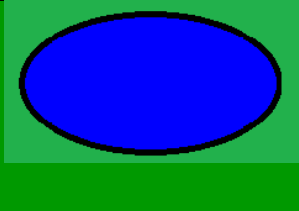
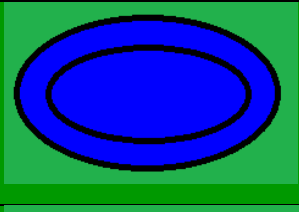
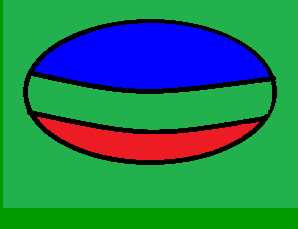
Японским ученым Е. Уено с коллегами в 2006 году была предложена классификация на основании коэффициента деформации. В таблице 2 отображена классификация эластографических изображений.

Эластичность изображения, оценивалась по цветовой схеме, модифицированной относительно гипоехогенного образования к окружающей ткани молочной железы. На основании общей картины, каждому изображению был присвоен тип по шкале классификации эластических изображений из 6 типов (табл.2).

Для дифференциации простых или осложненных кист 6 тип имеет высокую прогностическую ценность. Визуализируется последовательное расположение цветов в исследуемой зоне относительно ультразвукового датчика «бычий глаз», причиной которой является движение жидкости при компрессии, таким образом получается декорреляция между изображениями [33,37,48]. Распределение оценки упругости для злокачественных новообразований и доброкачественных оценивалось на среднем балле эластичности, так при злокачественных поражениях он был значительно выше ($4,2 \pm 0,9$), чем для доброкачественных ($2,1 \pm 1,0$) ($p < 0.001$). Ультразвуковое исследование с эластографией, используя количественные и качественные методы, может улучшить производительность обычного УЗИ в В-режиме и повысить его чувствительность и точность в диагностике сомнительных поражений молочной железы [95,139]. Большинство из последних опубликованных исследований доказывают, что различные режимы эластичности способны помочь дифференцировать доброкачественные и злокачественные узловые образования МЖ [33,34,65,69,71,87,95,107,127, 150]. Коэффициент жесткости злокачественных

поражений, как правило, выше, чем у доброкачественных новообразований [70,116,130,172,173,175].

Таблица 2. Классификация эластографических изображений (E.Ueno).

Картина изображения	Тип эластографических изображений	Характер процесса
	Тип 1	Доброкачественный процесс (Цвет схож с цветом нормальной ткани)
	Тип 2	Доброкачественный процесс (мозаичная структура с более плотными синими участками)
	Тип 3	Маловероятно злокачественный процесс (большая часть узлового образования картируется синим)
	Тип 4	Вероятно, злокачественный процесс (полностью картируется синим цветом)
	Тип 5	Злокачественный процесс (патологический процесс с вовлечением окружающих тканей)
	Тип 6	Полые образования с жидкостным содержимым

Известно, что компоненты молочной железы имеют различные упругие свойства в соответствии с уровнем деформации. Например, жир, нормальную железистую ткань, фиброзную ткань, рак протоков in situ (DCIS)

и инфильтративно - протоковый рак (IDC) молочной железы можно дифференцировать [72,73,88]. Функциональная информация, предоставленная оценкой упругости, более полезна для атипичных доброкачественных или злокачественных поражений. В результате использования ЭГ можно сократить количество биопсий в случае доброкачественных новообразований у женщин с высоким риском развития РМЖ [71,95,124,139,150,153,159]. Тем не менее, могут возникать ложноотрицательные результаты, обусловленные наличием «мягких» опухолей, таких как коллоидный, кистозный или воспалительный раки, а в случаях доброкачественных узловых образований - «старая» фиброаденома или киста с густым содержимым [4,86,87,132]. В этих случаях для уточнения диагноза приходится выполнять диагностическую пункцию. По мнению ряда авторов, если типичные кистозные особенности на режимах упругости сочетались с доброкачественными характеристиками на изображениях В-режима, то инвазивного вмешательства можно избежать [48,54].

Основными ограничениями данной методики являются, возможность оценить только те очаговые изменения размерами не более 2,5 см, которые имели отображение при УЗИ в В-режиме, а также отсутствие визуализации при диффузных изменениях в молочной железе (отечно – инфильтративный РМЖ и диффузная форма мастита) [37,95].

6. Магнитно – резонансная маммография молочных желез.

В последние годы во всем мире метод магнитно-резонансной маммографии (МР- маммографии) продолжает набирать обороты в успешной диагностике ранних форм рака молочных желез. Активно развиваются два направления: скрининговая МР-маммография у женщин с высоким риском РМЖ и в качестве дополнительного уточняющего метода при сомнительных заключениях, полученных при маммографии и УЗИ, эндопротезировании молочных желез (для оценки состояния протезов и ткани железы), определении местной распространенности и характере роста рака [22,97,133,165,178].

МР - маммография показана молодым женщинам в возрасте до 40 лет, а также женщинам с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* [22,91,134,152,155]. Преимуществом МР – маммографии является возможность применения внутривенного контрастирования, что позволяет выявлять на основании увеличенного кровотока агрессивные виды рака на ранней стадии. При проведении МРТ с контрастным усилением препарат после внутривенного введения высвобождается из капилляров в межклеточное пространство и, впоследствии, проникает в протоки через измененную под действием протеолитических ферментов, секретлируемых злокачественными клетками, базальную мембрану [32]. Также, накопление контрастного вещества зависит от распределения в опухоли [109,136,154,162]. Контрастируемый опухолевый узел и питающие его сосуды дифференцируются на полученных изображениях. Кроме того, эффективность МРТ исследования не зависит от плотности ткани молочных желез. Данный метод даёт возможность получить качественное изображение молочной железы в любой плоскости, а отсутствие лучевой нагрузки позволяет при необходимости неоднократно повторять обследование [22]. Согласно многочисленным исследованиям чувствительность МРТ достигает 98%, а при сравнении с маммографией у женщин с высоким риском развития РМЖ чувствительность МРТ была почти в два раза выше [9,28,118,137,146,179]. Кроме того, МР - маммография обладает высокой точностью в оценке состояния аксиллярной области, выявляя увеличенные лимфатические узлы, указывающие на метастазирование, что даёт возможность адекватно оценить степень распространённости процесса [28,36]. Еще одним из достоинств метода является визуализация раковых узлов молочной железы после эндопротезирования [169].

Jacobs и Finlayson считают, что МР-маммография превосходит маммографию и УЗИ в определении размера опухоли, в определении унифокального, мультифокального, мультицентрического и контралатерального роста [108].

Ограничениями методики МР- маммографии являются относительно низкая специфичность, чувствительность преимущественно к злокачественным образованиям, не превышающим объем опухоли 5 мм, длительность и дороговизна исследования. Одним из недостатков МР-маммографии является длительность исследования, которая превосходит как маммографию, так и ультразвуковое сканирование; в среднем составляя 10-20 минут [36]. Доброкачественные образования и фиброзно-кистозные изменения редко дифференцируются от нормальной ткани молочной железы. Контрастное усиление, применяемое для дифференциации доброкачественного и злокачественного процесса не всегда возможно ввиду индивидуальной непереносимости пациентом. Кроме того, большинство видов рака не отображают вымывание контраста [108]. Хотя по некоторым данным имеются противоречивые мнения касательно чувствительности МРТ к раку *in situ* [22,34,115,154,178]. Еще одним важным ограничением МРТ в ранней диагностике РМЖ является отсутствие визуализации кальцинатов [97,113,135,136,145].

7. Радиологические методы диагностики молочных желез

В настоящее время, помимо общепринятых методик обследования молочных желез широко стали внедряться новые современные технологии радиоизотопного исследования. Такие гибридные технологии как ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ появились еще в начале 2000х годов и благодаря успешному развитию заняли свою нишу в онкологической диагностике.

Планарная маммосцинтиграфия так же относится к радионуклидным методам диагностики патологии молочной железы. В основу применения данной методики положена визуализация накопления радиофармпрепарата (Тс-99м-ТЕХНЕТРИЛ (MIBI)), ядра которого при каждом акте радиоактивного распада испускают один гамма-квант (фотон) и обладают чувствительностью к очагам с повышенной пролиферативной активностью, то есть тропностью к патологическому очагу в молочной железе. Эта методика дает возможность не только с высокой степенью вероятности

неинвазивно оценить природу новообразования, но также оценить вовлеченность в процесс регионарных лимфатических узлов. Роль маммосцинтиграфии с Tc-99m-MIBI в выявлении первичного узла при РМЖ изучена достаточно детально, особенно в работах по исследованию зон регионарного метастазирования. В нескольких исследованиях показана большая чувствительность планарной сцинтиграфии при первичном РМЖ (84-91%) чем при метастатически пораженных лимфатических узлах [29,60,167,168]. Основными ее ограничениями являются диффузное накопление препарата при измененной архитектоники ткани молочной железы (диффузная мастопатия, отечно-инфильтративная форма РМЖ) без четкой визуализации очага и низкая чувствительность к опухолям до 1 см (26-59%) [29,51,60,81,108,125,168,184]. В сравнительном анализе планарной маммосцинтиграфии с ОФЭКТ выявлена более высокая чувствительность – 97%, специфичность – 93% и точность – 96% последней, так как при планарной маммосцинтиграфии (ПСТ) значения составили: Ч-69, С-93, Т-76% [29,60].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) (англ. Single photon emission computed tomography, SPECT) с Tc-99m-ТЕХНЕТРИЛ (MIBI) – метод радионуклидного исследования, позволяющий получать картину распределения радиофармпрепарата в исследуемом органе с последующей реконструкцией его трехмерного изображения. Используемая технология позволяет вычислить объем функционирующей ткани органа путем суммирования объемных элементов, формирующих изображения срезов органа. Главным преимуществом такого метода является одновременное получение функциональной и анатомической информации об исследуемом органе, что позволяют оценить тканевой рисунок молочной железы и выявить очаги неблагополучия с помощью молекулярной визуализации патологического процесса. Признаками патологии при проведении ОФЭКТ обычно являются аномальные фокусы или фокальный

дефицит радиометки, то есть аномально яркий или темный участок на изображении.

Совмещение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с компьютерной томографией (КТ) дает возможность получить одновременно функциональное и анатомическое изображения исследуемой зоны. Поскольку ОФЭКТ -изображения имеют относительно плохое пространственное разрешение, проводится сопоставление их с КТ - изображениями. Это позволяет лучше определить точное расположение патологического участка по отношению к окружающим анатомическим структурам. Для этого были разработаны вспомогательные системы создания изображений, которые осуществляют как ОФЭКТ, так и КТ с помощью одних и тех же камер на вращающемся кольце гентри. Такие приборы для создания изображений, называемые ОФЭКТ/КТ - системами, позволили получить хорошо выровненные ОФЭКТ- и КТ-изображения с четкой анатомической локализацией патологии. На основании исследований Stoffels и коллег (2012) и Vrouwer и коллег (2013) были показаны значительные диагностические возможности, открывающиеся при одновременном проведении радионуклидного исследования (ОФЭКТ) и рентгеновской томографии на гибридной МСКТ-установке.

В исследовании Lerman и соавт. была проведена оценка роли ОФЭКТ/КТ и планарной сцинтиграфии в идентификации сторожевых лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы. Было выявлено дополнительное значение ОФЭКТ/КТ в диагностике рака молочной железы, а именно возможность точно локализовать метастазированные сторожевые лимфатические узлы на предоперационном этапе в сравнении с планарной сцинтиграфией [120].

Хотя молекулярная визуализация рака молочной железы до сих пор широко не используется в повседневной клинической практике, ее применение стремительно развивается, так как она потенциально может

быть использована для диагностики РМЖ и оценки отклика на проводимую терапию [14].

Однако количество работ по визуализации патологических процессов с помощью данной технологии в современной литературе встречается крайне редко, а описание их семиотических признаков ранее не было отображено в работах.

Таким образом, анализ литературы показал, что оптимальный скрининг рака молочной железы требует индивидуального подхода с избирательным применением диагностических технологий, наиболее подходящих для возраста пациентки, факторов риска и плотности ткани молочной железы. С развитием новых технологий и внедрением их в протокол обследования молочных желез повышается уровень выявляемости рака молочных желез на более ранних стадиях, что позволяет оптимизировать тактику лечения и тем самым, увеличить продолжительность жизни пациенток. Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день тема планируемой научной работы является актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных.

За период с 2013 по 2014 гг. в ФГБУ «РНЦРР» было проведено профилактическое обследование молочных желез 912 женщин в возрасте от 20 до 69 лет, которое включало в себя: клинический осмотр, цифровую рентгеновскую маммографию, ультразвуковое исследование в В-режиме (УЗИ), инвазивные методы исследования (аспирационную core-биопсию, аспирационную биопсию под контролем цифровой стереотаксической установки с использованием системы «пистолет – игла») и диагностическую дуктографию молочных желез.

По результатам стандартного обследования молочных желез у 274 (30%) пациенток патологии не выявлено, а у 638 (70%) высказано подозрение на наличие узловых образований. Возраст этих больных колебался от 20 до 69 лет.

Исходя из задач нашего исследования, все больные были подразделены на две основные группы:

Первая группа – 239 женщин в возрасте 20 – 39 лет;

Вторая группа – 399 женщин старше 40 лет (40-69 лет).

УЗИ в В-режиме было выполнено 546 пациенткам обеих групп на 5 – 12 день менструального цикла. Женщинам в постменопаузальном периоде исследование проводилось по мере обращения. У всех 239 пациенток первой группы он использовался как основной метод исследования, а у 307 женщин второй группы - в качестве уточняющей диагностики.

Маммографическое исследование проведено 450 больным, из них всем женщинам второй группы и 51 чел. первой группы - в качестве уточнения.

Допплеросонография применялась в случаях выявления патологических образований при УЗИ в В-режиме в качестве уточняющей диагностики с целью получения в реальном времени цветового отображения кровотока, так

как без его оценки окончательный диагноз установить не удавалось в 64 наблюдениях (25 человек в первой группе и 39 - во второй).

Эластография проводилась над областью выявленного патологического участка в 67 наблюдениях (25 случаев в первой группе и 42 - во второй) для уточняющей диагностики с целью выявления его плотности относительно окружающих тканей, так как окончательно высказаться о характере патологического процесса в данных наблюдениях после проведения УЗИ в В-режиме не представлялось возможным.

С целью уточняющей диагностики в 29 случаях, с диффузными изменениями в молочных железах, при которых визуализация стандартными методами (РМГ и УЗИ) была затруднена, использовалась комбинированная ОФЭКТ/КТ система PHILIPS PRECEDENCE, оснащенная гамма-камерой и 16-ти срезовым компьютерным томографом.

Ультразвуковой томосинтез (автоматизированное объемное сканирование молочных желез) выполнялось для уточнения 39 больным обеих групп, имеющим противопоказания к лучевым методам или в случаях отказа от них, а также с рентгенологически плотной тканью (Тип 3- 4 по классификации Wolfe).

Морфологическое подтверждение потребовалось 276 женщинам, из них при клиническом осмотре в 53 случаях определялась патологическая секреция из сосков, подозрительная на наличие ВПП. В 8 случаях по результатам исследования цитологическая картина не противоречила вышеуказанному диагнозу, что послужило основанием к проведению дуктографии. Тонкоигольная пункция под контролем УЗИ проводилась 154 женщинам, в то время как трепан- биопсия в 77 случаях. В случае отсутствия визуализации патологического процесса при УЗИ 37 пациенткам потребовалось привлечение аспирационной биопсии под контролем цифровой стереотаксической приставки.

Распределение обследованных женщин с учетом их возраста и нозологической формы заболевания представлено в таблице 3, из которой видно, что чаще определялся диагноз фиброзно – кистозная мастопатия (ФКМ) во всех возрастных группах.

Таблица 3. Распределение обследованных пациенток по возрастным группам в зависимости от нозологической формы по результатам комплексного обследования.

Нозологические формы n, (%)	Возрастные группы					
	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	Всего
ФКМ	52, (8,2)	106, (16,6)	102, (16)	74, (11,6)	32, (5)	366, (57,4)
Фиброаденома	30, (4,7)	32, (5)	15, (2,4)	20, (3,1)	4, (0,6)	101, (15,8)
Фибросклероз	-	3, (0,5)	20, (3,1)	25, (3,9)	13, (2,1)	61, (9,6)
РМЖ	1, (0,13)	4, (0,6)	18, (2,8)	22, (3,5)	31, (4,8)	76, (11,9)
ВПП	3, (0,5)	5, (0,8)	4, (0,6)	2, (0,3)	3, (0,5)	17, (2,7)
Фибролипома	1, (0,13)	1, (0,13)	4, (0,6)	5, (0,8)	3, (0,4)	14, (2,2)
Другие доброкачественные дисплазии	-	1, (0,13)	1, (0,13)	-	1, (0,13)	3, (0,4)
Всего:	87, (13,6)	152, (23,8)	164, (25,8)	148, (23,2)	87, (13,6)	638 (100)

Нередко клиническими проявлениями ФКМ были боль, воспаление, что зачастую явилось причиной визита пациентки к врачу. Фиброаденомы зачастую были обнаружены у молодых пациенток в возрасте до 40 лет, при наименьшей встречаемости в возрастной категории 60-69 лет. РМЖ чаще был верифицирован у женщин старшего возраста 40-69 лет, в то время как у пациенток 20-29 лет он встречался только в единичных наблюдениях. Участки локального фиброза также преобладали у женщин старшей возрастной группы. Внутрипротоковая папиллома (ВПП) встречалась почти в равных долях в обеих возрастных группах, при этом фибролипомы в большей степени определялись у женщин старшего возраста.

По результатам обследования диффузные изменения в ткани молочной железы встречались у 531 пациентки: в 173 случаях в первой группе и в 358 - во второй. Во всех 366 случаях на фоне диффузных изменений выявлялись участки локальной ФКМ.

Размеры выявленных образований колебались от 5 до 15 мм и больше. Подробное распределение выявленных размеров узловых образований у обследованных пациенток представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение обследованных пациенток по возрастным группам в зависимости от размеров выявленных узловых образований.

Размеры образований (мм)	Возрастные группы				
	n, (%)				
	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет
≤ 5	31, (4,9)	62, (9,7)	57, (8,9)	52, (8,1)	24, (3,8)
6-9	23, (3,6)	45, (7,1)	36, (5,6)	27, (4,2)	14, (2,2)
10-14	13, (2,1)	15, (2,3)	13, (2,1)	20, (3,1)	14, (2,2)
15 ≤	20, (3,1)	30, (4,7)	58, (9,1)	49, (7,7)	35, (5,5)
Всего:	87, (13,7)	152, (23,8)	164, (25,7)	148, (23,1)	87, (13,7)

Из табл. 4 видно, что у женщин второй группы чаще определялись образования крупных размеров.

РМЖ диагностирован в 76 случаях (в 5 случаях у молодых и в 71 у женщин второй группы). По гистологическому отображению РМЖ был представлен преимущественно инвазивным типом в 68 (89,5) случаях. На рисунке 2 отображены гистологические варианты РМЖ.

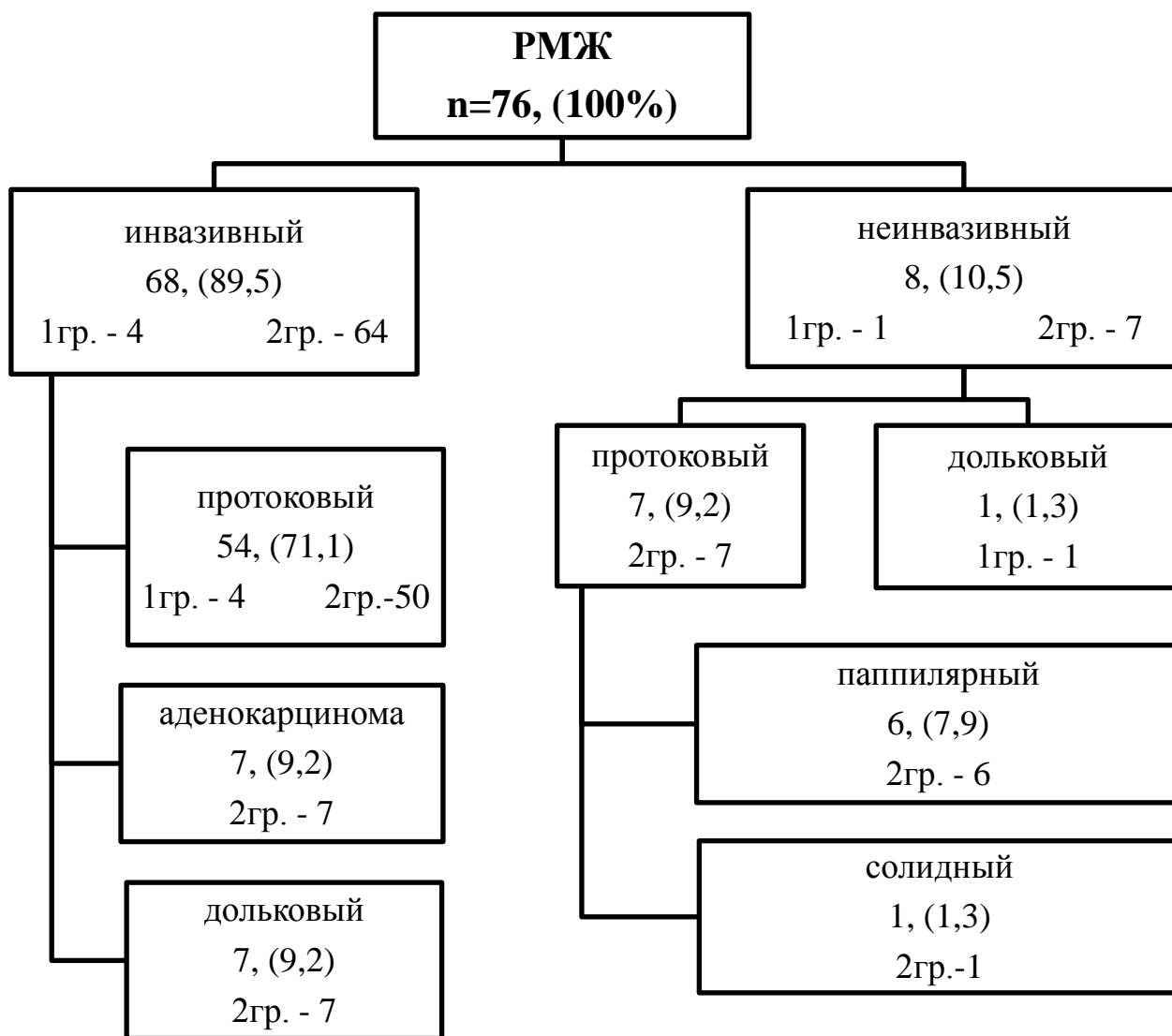


Рис. 2. Гистологические варианты РМЖ.

2.2 Методы исследования молочной железы

1. Сбор анамнеза

При сборе анамнеза одними из важных критериев были жалобы пациенток со стороны молочных желез (боль, ее характер и длительность,

выделения из сосков, наличие уплотнений). Так же проводился опрос об предшествующем обследовании молочных желез, возможном лечении, наличии генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, количестве родов, аборт, длительности и характере лактации, о гинекологическом анамнезе (день менструального цикла, нарушение менструального цикла, заболевания матки и придатков).

2. Осмотр молочных желез

Визуальный осмотр больных выполнялся в вертикальном положении, сначала с опущенными руками, затем с поднятыми. Оценивалась форма, размеры, симметричность молочных желез, состояние кожных покровов и структурность сосков. Далее проводилась пальпация молочных желез в вертикальном положении пациенток с поднятыми руками, а затем с опущенными, при необходимости - в горизонтальном положении. Исследовались все квадранты молочных желез с последующей пальпацией подмышечных, надключичных и подключичных лимфатических узлов. Так же оценивались наличие и характер выделений из сосков методом надавливания на них.

3. Цитологическое исследование отделяемого из соска.

Для цитологического исследования секрета к соску прикладывали чистое предметное стекло, осторожно размазывая отделяемое другим предметным стеклом. Мазки окрашивались по Романовскому–Гимзе.

4. Ультразвуковое исследование в В-режиме.

Исследование проводили женщинам с преобладанием железистой и фиброзной ткани, при выраженной фиброзной мастопатии, а также в случаях затруднения дифференциальной диагностики узловых образований, имеющих сходную рентгенологическую картину, с использованием сканеров: «EUB 6500 (HITACHI, Япония), регистрационное удостоверение МЗ РФ №2002/88. и «HI VISION 900» (HITACHI, Япония), регистрационное удостоверение МЗ РФ № ФСЗ 2007/002249 с линейным мультисекторным

датчиком 6-13 МГц и ультразвуковой диагностической системой ACUSON S2000 ABVS.

Для оценки локализации патологических процессов молочная железа, как общепринято, была условно разделена на четыре квадранта (верхнее-наружный, верхнее-внутренний, нижнее-наружный, нижнее -внутренний), а также на параареолярную область.

Ультразвуковое исследование проводилось в положении пациенток лежа на спине, руки расположены за головой, анализировались внутренние квадранты обеих молочных желез, а положение пациентки на полубоку улучшало визуализацию наружных квадрантов.

Исследование начиналось с верхнее -внутреннего квадранта левой молочной железы с последовательным перемещением датчика от периферии к соску. Ареолярную и параареолярную области исследовали более пристально с достаточным для построения изображения количеством геля. В завершение исследования оценивалось состояние подмышечных зон лимфооттока перемещением преобразователя от латеральной границы малой грудной мышцы до латерального края подмышечной области.

При ультразвуковом исследовании молочных желез оценивали:

- Толщину кожного покрова, состояние, количество и характер распределения стромы, железистых структур, млечных протоков и жировой ткани;
- Четкость дифференциации тканей в соответствующей с возрастом пациентки, фазой менструального цикла, беременностью или лактацией.

Выявленные узловые образования оценивались по следующим критериям:

- Локализация и расположение относительно окружающих структур;
- Размеры образования;
- Тип эхогенности, наличие внутренних структур и дополнительных акустических эффектов, размеры, форма, ориентация, состояние контуров;

- Подвижность при компрессии;
- Состояние прилежащей ткани;
- Признаки васкуляризации с помощью цветового и энергетического доплеров.

5. Цифровая рентгеновская маммография.

Исследование проводилось на рентгеновской маммографической установке AMULET (Fuji) с последующей передачей изображений на радиологические информационные станции с программным обеспечением фирмы Vidar .

Всем пациенткам выполнялось исследование в двух проекциях: «прямая» (кранио – каудальная) и «косая» (медиа – латеральная) с ходом пучка излучение под углом в 45 градусов с захватом ретрамаммарного пространства и аксиллярного отростка железы. При необходимости, исследование дополнялось «боковой» (с ходом пучка излучение под углом в 90 градусов) проекцией.

Маммограммы молочных желез оценивались по определенным критериям:

- Кожный покров в норме однородный, толщина его варьирует от 2.3 мм до 0.5 мм, спереди он образует контур железы, переходя на соседние отделы грудной клетки;
- Наружный контур ареолы должен быть ровным и четким, при том, что внутренний в норме может быть неровным и прерывистым за счёт подходящих к нему млечных протоков;
- Сосок визуализируется цилиндрической или конической однородной тенью с ровными или волнистыми контурами;
- Премаммарное пространство представляет собой полоску жировой ткани, пролегающую вдоль кожи и постепенно расширяясь к основанию железы, толщина которой зависит от индивидуальных особенностей пациентки;

- Связки Купера дифференцируются как треугольные или линейные тени;
- Сосудистый рисунок прослеживается как мелкая плетистость по всей ткани железы;
- Железистая ткань в виде железистого треугольника, расположенного основанием к грудной стенке, углом к соску, ее количество и однородность так же зависит от физиологического состояния женщины;
- Ретромаммарное пространство расположено позади железистого треугольника, толщиной в норме около 1 – 2 мм.

Основные критерии оценки изменений:

- Наличие перестройки структуры ткани в виде уплотнения или четкого узлового образования;
- Характеристика формы, размеров, контуров, интенсивности выявленного узла;
- Расположение микро- и макрокальцинатов их характер и размеры;
- Взаимодействие выявленного очага с окружающей тканью;
- Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов.

Плотность структуры ткани оценивалась по классификации Wolfe J.N. [182].

6. Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием.

Допплеросонография применялась на сканерах, используемых при УЗИ в В-режиме в случаях выявления патологических образований при УЗИ в В-режиме в качестве уточняющей диагностики с целью получения в реальном времени цветового отображения кровотока, так как без его оценки окончательный диагноз установить не удавалось. Скорость и направление тока крови кодировалось красным и синим цветом, накладываемым на изображение серой шкалы в В-режиме. Красный цвет интерпретировался направлением тока крови к датчику, а синий в противоположное направление

(от датчика). Степень насыщенности цвета являлась индикатором скорости кровотока (чем светлее изображение, тем выше скорость). Настройки ЦДК были скорректированы для определения чувствительности с низкой скоростью или объемом. Патологический процесс с прилегающей здоровой тканью, по возможности его размера, полностью захватывался окном цветового доплера. Длительность усиления цвета соответствовала появлению фонового шума, после завершения которого дифференцировались сосуды малого калибра. Производился анализ типа васкуляризации патологического процесса. Смешанный тип характеризовался распределением сосудистого русла как в центре, так и в периферических отделах очага. Методика позволила не инвазивно определить анатомическое строение, функциональное состояние сосудов, степень, характер и особенности нарушения кровотока исследуемой зоны. Данная методика была особенно информативна при малых размерах и глубоко расположенных непальпируемых образованиях.

Признаки наличия васкуляризации способствовали прогнозированию роста образования, его характера и дифференциальной диагностики патологического процесса.

7. Эластография молочной железы.

Эластография проводилась над областью выявленного патологического участка для уточняющей диагностики с целью выявления его плотности относительно окружающих тканей. Методика исследования заключалась в умеренных компрессионных движениях стандартным ультразвуковым датчиком в перпендикулярном направлении на исследуемую область. На экране на фоне В – режима отображалась интересующая зона в виде цветового кодирования эластичности. Силу компрессии отображали индикаторные метки на дополнительной шкале. Допустимый референтный интервал составил 2,3,4. Для определения коэффициента деформации уже на статической эластограмме выделялась область исследуемого образования и для сравнительного анализа одинакового размера область жировой ткани.

Коэффициент деформации (КД) оценивался автоматически программным обеспечением ультразвукового сканера. Полученный результат анализировался по классификации эластографических изображений E. Ueno.

8. Автоматизированное объемное сканирование молочных желез.

Исследование выполнялось в качестве уточняющей диагностики на автоматизированном объемном сканере для молочной железы (ABVS) серии ACUSONS2000 производства компании Siemens, предназначенном для применения с ультразвуковой системой ACUSONS2000 и обеспечивающем получение послойных ультразвуковых изображений молочной железы.

ACUSONS2000 ABVS автоматически сканировал молочную железу за счет контролируемого независимо от оператора движения и получал (объемные) изображения молочной железы для последующего анализа.

Механически аппарат состоял из ультразвуковой системы ACUSONS2000, соединенный со стойкой сканера. На самой стойке и регулируемом кронштейне закреплены сканер и сенсорный экран для контроля исследования (Рисунок 8).



Рис. 8. Автоматизированный объемный сканер для молочной железы (ABVS) серии ACUSONS2000 производства компании Siemens.

Сканер был оснащён линейным широкополосным датчиком 14L5 BV, шириной 15.4 см и средней частотой сканирования 10 МГц (рабочая частота 7,0 МГц – 14,0 МГц) для объемного сканирования железы.

Проведение сканирования не требовало специальной подготовки. Как и в любой методике исследования молочной железы рекомендации были одинаковы. Методика стандартизирована. Исследование выполнялось при положении пациентки лежа на спине, начиная с правой молочной железы и заканчивая левой. Для наилучшего контакта датчика мы наносили и распределяли медицинский гель для УЗИ по поверхности железы. Далее устанавливалась и фиксировалась мембрана над исследуемой областью, плотно к коже, но комфортно для пациентки.

На основании расчетного размера молочной железы система предлагает оптимизированные настройки визуализации для глубины объемного сканирования от А до D+ (в основу положен размер чашечки бюстгалтера).

Сканер автоматически получал проекции каждой молочной железы в предварительно заданной последовательности. Для каждой проекции в протоколе ABVS задано обозначение:

- RAP, правая передне – задняя (центральная область молочной железы);
- RLAT, правая латеральная (часть молочной железы возле подмышечной впадины);
- RMED, правая медиальная (часть молочной железы возле грудины);
- RSUP, правая верхняя (верхняя часть молочной железы);
- RINF, правая нижняя (нижняя часть молочной железы);
- LAP, левая передне – задняя (центральная область молочной железы);
- LLAT левая латеральная (часть молочной железы возле подмышечной впадины);
- LMED левая медиальная (часть молочной железы возле грудины);
- LSUP левая верхняя (верхняя часть молочной железы);
- LINF левая нижняя (нижняя часть молочной железы).

После заданного направления начинался процесс сканирования. Датчик, расположенный внутри сканера, проходил 16.8 см по мембране, приблизительное время одной проекции занимало около 80 секунд. Количество срезов напрямую зависело от объема железы, а максимальная глубина визуализации достигала 6 см. После окончания сканирования исследуемой области датчик автоматически разблокировался для дальнейшего его перемещения к следующей зоне.

Объемное изображение, полученное при сканировании, автоматически поступало на экран, где при удовлетворительном качестве коронарных, латеральных и медиальных срезов, оператор маркировалась область соска и сохранялась на жестком диске или на сетевом устройстве хранения данных.

Анализ данных, полученных в результате трехмерного сканирования, производился на отдельном компьютере при помощи специализированного программного обеспечения.

Все серии срезов, полученных при исследовании, преобразовывались в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. С помощью навигатора удавалось детально проанализировать каждую интересующую зону по осям (сагиттальной, коронарной, аксиальной). Каждая серия автоматически маркировалась ранее заданными проекциями (AP, LAT, MED, SUP, INF).

9. Инвазивные методы исследования.

При выявлении патологических изменений в молочных железах неясного характера для подтверждения или опровержения предварительного заключения мы использовали интервенционные методы исследования, позволяющие определить морфологическую природу этих изменений:

1. Дуктография – контрастный метод исследования внутрипротоковых изменений. Контрастное вещество (Ультравист - 370 или Йопамидол) в количестве 1-3 мл вводился в исследуемый млечный проток с последующим проведением маммографии в двух проекциях при наличии у женщин патологических выделений из соска.

2. Стандартная тонкоигольная пункция шприцем 20 мл под контролем УЗИ проводилась для дифференцировки предположительно доброкачественного образования с последующим определением его цитологии.
3. Аспирационная биопсия под контролем цифровой стереотаксической приставки позволила определить природу непальпируемых и не выявленных при УЗИ узловых образований размерами менее 8 мм в диаметре. Биопсия проводилась с применением специального пистолета фирмы Manan «PRO-MAG 2.2» с глубиной выстрела 15 мм и 22 мм, использовались иглы 18G и 22G на специальной установке «Цитогайд» Pholips для стереотаксического наведения.
4. Трепан-биопсия (core-биопсия) узлового образования молочной железы под контролем УЗИ с использованием биопсийного пистолета фирмы Manan «PRO-MAG 2.2» позволила определить гистологическую принадлежность образования и провести иммуногистохимическое исследование полученного материала на дооперационном этапе.

10. Радиологическое исследование.

С целью уточняющей диагностики при диффузных изменениях в молочных железах использовалась комбинированная ОФЭКТ/КТ система на аппарате PHILIPS PRECEDENCE, оснащенным гамма-камерой и 16-ти срезовым компьютерным томографом (рис. 7). Исследование проводилось с 5-го по 12-й день менструального цикла. В период менопаузы – в любой день. Всем исследуемым не позднее, чем за 2 недели необходимо было сдать биохимический анализ крови на уровень креатинина для оценки функционирования почек. Диапазон его референсных значений расценивался от 53 до 97 мкмоль/л. За 4 часа до исследования надо было воздержаться от приема пищи.



Рис. 7. Комбинированная ОФЭКТ/КТ система PHILIPS PRECEDENCE, оснащенная гамма-камерой и 16-ти срезовым компьютерным томографом.

Исследование, проводимое амбулаторно на базе отделения радионуклидной диагностики РНЦРР, включало в себя несколько этапов:

Первый этап.

Проводили болюсное введение в локтевую вену противоположной от исследуемой железы руки радиофармпрепарата Tc-99m-ТЕХНЕТРИЛ (MIBI), активность которого составляла от 550 – 700 МБк.

Второй этап.

Через 2 часа проводили планарные снимки исследуемой области в трех проекциях: передней и двух боковых. Положение пациентки, лежа на животе, на специальном матрасе, со свободно свисающими молочными железами. Для получения передней проекции исследуемых укладывали в положении лежа на спине, руки за головой. Затем для выполнения боковых проекций, пациентку просили перевернуться на живот, руки отведены вперед, МЖ свисают вниз, при этом вплотную приближая детектор к обследуемой железе. Качественное изображение молочных желез, окружающих их тканей и органов обеспечивает регистрация 100 тысяч импульсов для прямой проекции. Для боковых проекций проводится регистрация по 500 тысяч импульсов.

Третий этап.

Выполнялось ОФЭКТ/КТ молочных желез и регионарных л/узлов с помощью гибридной системы Philips Precedence, оснащенной 16-срезовым мультиспиральным компьютерным томографом на 32 проекциях, по 40 секунд на каждую. Пациента лежит на спине. Введение контрастного вещества проводилось в уже положении больной лежа на животе, с заведенными за голову руками во избежание задержки продвижения контраста. При КТ-визуализации выполнялось внутривенное болюсное контрастирование низкоосмолярным йодным раствором из расчета 1 мл контрастного средства на кг веса (Ультравист-370). Толщина среза составляла 2 мм.

Время проведения исследования не превышало 40 минут.

Обработка данных включала в себя:

1. Визуальную оценку полученного изображения (характер накопления РФП, наличие и размеры патологических накоплений);
2. Количественную оценку (локализация, характеристика узлового образования, накапливающего радиометку и контрастный препарат, а также при вовлечении в процесс регионарных лимфатических узлов).

11. Статистическая обработка данных.

Для сравнительного анализа диагностической эффективности, стандартного УЗИ в В-режиме, эластографии, рентгеновской маммографии, маммосцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ и автоматизированного объемного сканера для молочной железы у пациенток с доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями МЖ для каждого из вышеуказанных методов рассчитывались показатели информативности [3,17]. Проводился расчет:

1. Чувствительности метода – это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как

доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов. Данный показатель определяется по формуле:

$$Ч = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%,$$

где: Ч – чувствительность,
ИП – истинноположительный результат,
ЛО – ложноположительный результат;

2. Специфичности метода – способность выявлять пациентов, не имеющих признаков изучаемой нозологической формы заболевания среди тех, у кого он применялся. Данный показатель определяется по формуле:

$$С = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%,$$

где: С – специфичность,
ИО – истинноотрицательный результат,
ЛП – ложноположительный результат;

3. Точности метода - это доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов. Данный показатель определяется по формуле:

$$Т = \frac{ИП + ИО}{ИП + ИО + ЛП + ЛО} \times 100\%,$$

где: Т – точность;

4. Положительного предсказательного теста - это пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста. Данный показатель определяется по формуле:

ИП

$$\text{ППТ} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%,$$

где: ППТ - положительный предсказательный тест;

5. Отрицательного предсказательного теста - это пропорция истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений. Показатель определяется по формуле:

ИО

$$\text{ОПТ} = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛО} + \text{ИО}} \times 100\%,$$

где: ОПТ - отрицательный предсказательный тест.

Под истинноположительным результатом мы понимали такой, когда диагноз патологического образования, выявленный при проведении исследования, подтверждался гистологически.

Истинноотрицательным результатом считали такой, когда патологические образования не определялись при проведении изучаемого спектра методов исследования либо не подтверждался гистологически.

Ложноположительный результат – когда установленный по данным одного из сравниваемых методов диагноз в дальнейшем подтверждался на основании цитологических или гистологических результатов исследования.

За ложноотрицательный результат принимались значения, когда с помощью каждого из сравниваемых методов по отдельности диагноз не устанавливался, мог подтвердиться лишь при дальнейшем обследовании, а также на основании цитологической и гистологической верификации.

Используя вышеупомянутые критерии, мы проводили оценку информативности стандартного УЗИ в В-режиме, эластографии, рентгеновской маммографии, маммосцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ /КТ и автоматизированного объемного сканера для молочной железы у пациенток с доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями МЖ. Следует отметить, что исследуемые группы были

сопоставимы по структуре узловых образований, соотношению жировой ткани к фиброзной МЖ, плотности ткани и характеру диагностических мероприятий.

Формирование базы данных и статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ “IBM SPSS Statistics” (20 версия), «StatSoft STATISTICA 8.0» (США). При этом соблюдались рекомендации для медицинских исследований, в том числе и расчеты для малых выборок наблюдений. В качестве критериев значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИССЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ В МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ

3.1 Оценка эффективности ультразвуковых технологий и цифровой рентгеновской маммографии в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез.

Как сказано выше, все исследуемые были разделены на две группы: в первую включены пациентки моложе 40 лет (239 наблюдений) исследование которых начинали с ультразвуковой диагностики молочных желез в В-режиме. Интерпретация выявленной картины основывалась на распределении по шкале Bi-RADS для определения дальнейшей тактики ведения пациенток.

В категорию Bi-RADS0 нами были включены наблюдения, требующие более детальной диагностики. По результатам стандартного маммологического обследования данных для установления заключительного диагноза у них оказалось недостаточно.

В категорию Bi-RADS2 были включены пациентки с простыми кистами без признаков воспаления, с фиброаденомами без усиления центрального и периферического кровотока и без признаков увеличения линейного размера образования за период наблюдения не менее 6 месяцев, со стабильными фибролипомами без отрицательной динамики за период не менее 6 месяцев.

В Bi-RADS3 включены больные с впервые выявленными подозрительными изменениями, не обладающими явными “классическими” признаками злокачественной опухоли. Этими изменениями оказались: фиброаденомы без усиления центрального и периферического кровотока, зоны узловой гиперплазии паренхимы без наличия микрокальцинатов (фибросклероз), простые кисты, а также с признаками воспаления, и фибролипома.

В Bi-RADS4 категорию были включены пациентки с внутрипротоковой папилломой (ВПП) с высокой вероятностью озлокачествления.

Характерные семиотические признаки рака молочной железы по данным ультразвукового исследования и рентгеновской маммографии соответствовали категории Bi-RADS5 [187].

В 7 случаях имелось подозрение на злокачественный характер процесса, из них в категорию Bi-RADS4 были включены 6 пациенток, и в Bi-RADS5 одна, соответственно. При сонографии узел отличался неоднородностью эхоструктуры, обусловленной чередованием участков фиброза, имел неправильную форму и лучистые контуры, а также вертикальную ориентацию по отношению к коже с акустической тенью. Нечеткость контуров выявленного очага была обусловлена инфильтрацией окружающих тканей. Размеры варьировали от 5 до 15 мм. Остальные 232 больные были отнесены к категориям Bi-RADS0 в Bi-RADS2 (табл. 5).

Таблица 5. Распределение больных первой группы по данным УЗИ в В-режиме по категориям Bi-RADS(0, 2) в зависимости от окончательной нозологической формы.

Нозологическая форма	Категории Bi-RADS (0 и 2), n=232, (100%)			
	Bi-RADS0		Bi-RADS2	
	n=	%	n=	%
ФКМ	51	22	107	46,2
Фибroadенома	27	11,6	35	15,1
Фибросклероз	3	1,3	1	0,4
PMЖ	4	1,7	-	-
ВПП	2	0,9	-	-
Фибролипома	1	0,4	1	0,4
Всего	88	37,9	144	62,1

Как показано в табл.5 наибольшее количество в данной группе составили женщины с доброкачественными узловыми образованиями, отнесенные в категорию Bi-RADS2 – 144 (62,1%) наблюдения, ультразвуковая картина у которых характеризовалась наличием гипо- или анэхогенного образования округлой или овальной формы, с четкими и ровными контурами, однородной структуры. При наличии плотной капсулы у одной больной выявлялись боковые акустические тени. В 88 (37,9%) случаях, отнесенных к категории Bi-RADS0, потребовалось привлечение дополнительных уточняющих методов исследования. В связи с преобладанием у этих больных железистого компонента, им проводилась уточняющая ультразвуковая диагностика (ЦДК, ЭГ, ультразвуковой томосинтез). 25 пациенткам первой группы, у которых при УЗИ в В-режиме визуализировалось образование, в целях дифференциальной диагностики и установления плотности выявления очага проведена ЭГ. Результаты исследования представлены в таблице 6. Интерпретация выявленной картины полученных изображений базировалась на классификации E.Ueno.

Таблица 6. Распределение больных первой группы с узловыми образованиями МЖ по данным эластографии в зависимости от типа и коэффициента деформации.

Нозологическая форма (n)	Количество наблюдений, n = 25, (100%)					Коэф. Деформации КД
	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип	6 тип	
Киста (7)	1, (4)	-	1, (4)	-	5, (20)	3,91±0,42
Фиброаденома (16)	5, (20)	4, (16)	3, (12)	4, (16)	-	10,84±0,11
РМЖ (1)	1, (4)	-	-	-	-	1,10
ВПП (1)	-	-	-	1, (4)	-	10,90

Как видно из таблицы 6, в 8 (32%) наблюдениях (одна киста и 7 фиброаденом) определялись 4 и 5 тип эластографических изображений, что трактовалось как злокачественный процесс (образования полностью картировались синим цветом в некоторых случаях с вовлечением окружающих тканей) по классификации E.Ueno. Данная картина (4 и 5 тип) так же может наблюдаться в случае «старых» фиброаденом и кист, со склонностью к обызвествлению, и, соответственно, эластичность образования становится ниже, что может приводить к ложноположительным результатам.

У одной женщины с диагнозом РМЖ эластографическая картина соответствовала второму типу, что характеризовалось как доброкачественный процесс, вследствие чего в данном случае диагностические мероприятия были продолжены.

Три наблюдения после применения данной методики в сочетании с УЗИ в В-Режиме были отнесены к категории Bi-RADS3 (доброкачественные изменения) из них, у одной больной с ФКМ был выявлен 6 тип эластографических изображений по классификации E. Ueno, КД не превышал 4. В остальных двух случаях наличия фиброаденом выявлены второй тип изображений по классификации E. Ueno. Однако оставшимся 21 женщинам, в дополнение к ЭГ, потребовалось проведение цветового доплеровского картирования с целью определения характера кровотока выявленного узлового образования (табл. 7). Как видно из таблицы 7, у 5 (23,8%) женщин с ФКМ признаки васкуляризации отсутствовали, что трактовалось как ложноотрицательный результат, и данная картина характерна для кистозного компонента. У 7 (33,3%) больных с фиброаденомами были выявлены питающие сосуды, а у остальных 7 их не было, это может объясняться тем, что наличие васкуляризации характерно в для данной нозологии, но не является обязательным аспектом. У одной пациентки с РМЖ и одной с ВПП признаков васкуляризации также выявлено не было.

Таблица 7. Распределение распределение больных первой группы по данным цветового доплеровского картирования с учетом их нозологической формы и результатов ЭГ.

Нозологическая форма	Результаты ЦДК n=21, (100%)			
	Истинно-отрицательный	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	Ложно-положительный
ФКМ	5, (23,8)	-	5, (23,8)	-
Фиброаденома	-	14, (66,7)	7, (33,3)	7, (33,3)
РМЖ	-	1, (4,8)	1, (4,8)	-
ВПП	-	1, (4,8)	1, (4,8)	-
Всего	5, (23,8)	16, (76,2)	14, (66,7)	7, (33,3)

Четырем женщинам без предшествующей эластографии проводилось ЦДК перед пункционной биопсией для оценки сосудистого компонента во избежание травматизации и последующего кровотечения. Из них, в двух случаях при наличии фиброаденом были выявлены признаки васкуляризации, а у одной пациентки, имеющей участок локального фибросклероза, питающих сосудов выявлено не было также как и в случае с ФКМ.

По результатам ЭГ (три случая), ЦДК (15 наблюдений) и ЦДК в монорежиме (три наблюдения) больные были переведены в категорию Vi-RADS3. Таким образом, применение в дополнение к традиционному УЗИ в В – режиме эластографии и цветового доплеровского картирования позволило нам перевести 21 человека из категории Vi-RADS0, в категорию Vi-RADS3, 15 случаев нашли цитологическое подтверждение. На основании полученных данных о доброкачественности процесса, этим женщинам было рекомендовано динамическое наблюдение по протоколу системы Vi-RADS.

Следующим этапом уточняющей диагностики 51 больных первой группы категории Vi-RADS0 было проведение цифровой рентгеновской маммографии, которая применялась у них в качестве дополнительного метода. В трех случаях были выявлены характерные признаки

злокачественного процесса, представленные наличием узла неоднородной структуры с бугристыми контурами и тяжелой перестройкой окружающих тканей. Рентгенологический диагноз получил морфологическое подтверждение. Результаты маммографического обследования остальных 48 больных категорий Bi-RADS0 и Bi-RADS3 представлены в таблице 8.

Таблица 8. Распределение больных первой группы по данным РМГ по категориям Bi-RADS (0, 3) в зависимости от нозологической формы.

Нозологическая форма	Категории Bi-RADS (0 и 3), n=48, (100%)			
	Bi-RADS0		Bi-RADS3	
	n=	%	n=	%
ФКМ	6	12,4	27	56,2
Фиброаденома	1	2,1	8	16,7
Фибросклероз	1	2,1	1	2,1
РМЖ	2	4,2	-	-
ВПП	1	2,1	-	-
Фибролипома	1	2,1		
Всего	12	25	36	75

Из таблицы 6 видно, что 36 пациенткам была присвоена третья категория по Bi-RADS системе, из этого числа в 6 случаях (4 случая с ФКМ и 2 с фиброаденомами) потребовалась морфологическая верификация, ввиду наличия образования превышающего размеры 1,5 см. Рентгенологическая картина у больных данной категории была разнообразна: зачастую на фоне фиброзной мастопатии средней степени выраженности определялись округлой и овальной формы тени, с ровными и полициклическими контурами, однородной структуры, невысокой степени интенсивности, а в некоторых случаях с диффузно расположенными кальцинатами разного калибра. У 12 больных после проведения РМГ было недостаточно данных для

окончательной постановки диагноза, затруднения в дифференцировке встречались в связи с дисгормональными изменениями и гистологическими формами доброкачественных изменений (фиброаденома, «старая» киста) имеющих сходную рентгенологическую картину (Bi-RADS0). Информативность рентгенологического метода в случае фибролипомы была невысокой ввиду идентичности структуры липом с окружающей жировой тканью.

При анализе маммографических изображений, в связи со сложностью интерпретации в случаях преобладания фиброзного и железистого компонента, также был произведен расчет плотности ткани железы по классификации Wolfe для определения дальнейшей тактики ведения пациентов (таблица 9).

Таблица 9. Распределение больных первой группы по классификации Wolfe на основании данных маммографического исследования.

Тип n, (%)	Типы плотности				
	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Всего
	4, (7,8)	12, (23,5)	19, (37,3)	16, (31,4)	51, (100)

Из таблицы 9 видно, что у 19 (37,3%) больных первой группы фон на маммограммах соответствовал третьему типу плотности по классификации Wolfe, что характеризуется преобладанием железистого компонента над жировым от 50 до 75% занимаемой площади маммограмм. В 16 (31,4%) случаях это была картина выраженной мастопатии на фоне развитой железистой ткани, что создавало затруднения в дифференциальной рентгенологической диагностике узловых образований. Еще в 16 случаях у молодых женщин (Тип 1-2) преобладала жировая ткань, причинами такой нехарактерной картины в данной возрастной группе могли быть роды и лактация (13 случаев) в анамнезе а в 3 случаях повышенный индекс массы тела (>25).

Выбор дальнейшего уточняющего метода в оставшихся 12 случаях с подозрением на патологический процесс в МЖ из 51 после РМГ базировался на степени плотности ткани железы по классификации Wolfe.

Автоматизированное объемное сканирование молочных желез выполнялось 10 пациенткам, при этом у 8 больных плотность ткани МЖ соответствовала - Тип 3, Тип 4 и у двух человек – Тип 2. Критериями выбора данной методики были: плотная структура фиброзной ткани, молодой возраст, жалобами пациенток на болезненность и пальпируемое образование не отчетливо или не визуализируемое при УЗИ в В-режиме, а так же наличие противопоказаний к проведению методов исследования с дозовой нагрузкой (период лактации). Признаком наличия патологического процесса был участок измененной ткани, гипо-, ан-, или изоэхогенной структуры с чёткими или размытыми контурами, однородной либо дольчатой структуры, с включением кальцинатов. Результаты применения ультразвукового томосинтеза молочных желез представлены в таблице 10.

Таблица 10. Распределение результатов ультразвукового томосинтеза (ABVS) молочных желез пациенткам первой группы в зависимости от нозологической формы.

Нозологическая форма	Результаты ABVS n=10, (100%)		
	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	Ложно-положительный
ФКМ	5, (50)	4, (40)	1, (10)
Фиброаденома	1, (10)	1, (10)	-
Фибросклероз	1, (10)	-	1, (10)
РМЖ	2, (20)	-	2, (20)
ВПП	1, (10)	-	1, (10)
Всего	10, (100)	5, (50)	5, (50)

Из табл.10 следует, что у 5 (50%) больных с доброкачественными узловыми образованиями, патологические изменения не были выявлены при данном исследовании. Из них, у 4 пациенток с ФКМ только при УЗИ в В-

режиме определялись единичные кисты до 0,3 см в диаметре, которые не имели отображение на серии сканов, в одном случае с фиброаденомой визуализация была затруднена ввиду наличия артефактов. В связи с тем, что анализ полученных результатов производился ретроспективно, повторное проведение исследования этим пациенткам выполнить не представлялось возможным. Ложноположительный результат был выявлен в 5 (50%) случаях, из них во всех двух случаях РМЖ имел отображение. В результате проведенного исследования, 4 пациенткам была выполнена биопсия подозрительного участка, по результатам которой две пациентки были отнесены в категорию Bi-RADS6, одна в Bi-RADS4, и одна в категорию Bi-RADS3. Остальным 6 пациенткам также была присвоена категория Bi-RADS3, но без морфологического подтверждения и рекомендован динамический контроль.

В остальных двух случаях данной группы проводилось ОФЭКТ/КТ молочных. Причинами выбора методики явилось преобладание жирового компонента в железе (Тип 1-2) на маммограммах, отсутствие визуализации патологического процесса стандартными методами диагностики и выраженные клинические проявления в виде болезненности при пальпации. Результаты применения ОФЭКТ/КТ подробно изложены в подразделе 3.3. определение эффективности гибридных технологий в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез.

Комплексная диагностика с использованием уточняющих технологий позволила выявить характерные семиотические признаки изменений молочных желез, способствующие более точному распределению по классификации Bi-RADS. Из табл. 11 видно, что в 226 (94,5%) случаях были выявлены доброкачественные образования (Bi-RADS2-3), в 9 (3,9%) ВПП и в 4 (1,6%) случаях морфологически подтвержденный РМЖ соответственно.

Обследование женщин второй группы (399 человек) начиналось с проведения цифровой рентгеновской маммографии. В 22 случаях при анализе данных маммографических изображений были выявлены

характерные семиотические признаки злокачественного процесса (Bi-RADS4, Bi-RADS5).

Таблица 11. Распределение больных первой группы по категориям Bi-RADS (2-4,6) – системы в зависимости от нозологической формы на основании данных комплексного исследования с использованием уточняющих технологий (ультразвукового томосинтеза и ОФЭКТ/КТ).

Морфологическая форма	Категории Bi-RADS n=239, (100%)			
	Bi-RADS2	Bi-RADS3	Bi- RADS4	Bi-RADS6
ФКМ	107, (44,8)	51, (21,4)	-	-
Фиброаденома	35, (14,6)	27, (11,3)	-	-
Фибросклероз	1, (0,4)	2, (0,8)	-	-
РМЖ	-	-	-	4, (1,6)
ВПШ	-	-	9, (3,9)	-
Фибролипома	1, (0,4)	1 (0,4)	-	-
Добавочная доля		1 (0,4)	-	-
Всего	144, (60,2)	82, (34,3)	9, (3,9)	4, (1,6)

В таблице 12 представлены результаты РМГ у больных второй группы по категориям Bi-RADS системы в зависимости от нозологической формы.

Как видно из таблицы 12, в 307 (81,4%) наблюдениях по данным РМГ окончательно высказаться по поводу выявленной патологии не представлялось возможным, так как разнообразие рентгенологической картины, затрудняло дифференциальную диагностику. В 214 (56,8%) случаях выявлены тени неоднородной структуры, с неровными контурами различной степени интенсивности, зачастую соответствующие ФКМ.

При узловой форме мастопатии рентгенологически на фоне нерезко выраженной мастопатии это был ограниченный участок неправильной

формы, с неровными, иногда лучистыми контурами, неоднородной структуры с известковыми включениями соответствовавший категории Bi-RADS2. В 70 (18,6%) случаях были выявлены доброкачественные узловые образования, отнесенные к категории Bi-RADS2, представленные тенями округлой или овальной формы, разной степени интенсивности однородной структуры.

Таблица 12. Распределение по данным РМГ больных второй группы по категориям Bi-RADS(0, 2) в зависимости от нозологической формы заболевания.

Диагноз	Категории Bi-RADS (0 и 2), n=377, (100%)			
	Bi-RADS0		Bi-RADS2	
	n=	%	n=	%
ФКМ	169	44,8	39	10,3
Фиброаденома	34	9	5	1,3
Фибросклероз	34	9	24	6,4
РМЖ	54	14,3	-	-
ВПП	4	1,1	-	-
Фибролипома	10	2,6	2	0,6
Жировой некроз	1	0,3	-	-
Серома	1	0,3	-	-
Всего	307	81,4	70	18,6

Для определения дальнейшей тактики обследования пациенток данной возрастной группы, также как и для больных первой группы при анализе маммографических изображений был произведен расчет плотности ткани железы по классификации Wolfe из которого следует, что в 321 (80,5%) случае наличие фиброзной ткани на маммограммах не превышало 49% (Тип 1-2). Структурные типы 3-4, характеризующиеся преобладанием фиброзного или железистого компонента над жировым, встречались у 78 (19,5%) больных, из них у 5 (1,2%) пациенток наблюдался исключительно плотный

фон (Тип 4). Причинами высокой плотности ткани железы в данной возрастной группе могли явиться более молодой возраст - от 40 до 49 лет включительно, а также отсутствие беременностей в анамнезе.

Далее, в качестве уточняющей диагностики с целью дифференцировки злокачественного и доброкачественного процессов в 307 случаях, отнесенных в категорию Bi-RADS0, целесообразно было применение УЗИ в В-режиме, особенно в структурных типах 3-4 по классификации Wolfe так данный фон мог затруднить визуализацию патологического процесса (табл. 13).

Таблица 13. Распределение больных второй группы категории Bi-RADS0 по классификации Wolfe на основании данных маммографического исследования.

Тип	Типы плотности				
	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Всего
п, (%)	79, (25,7)	153, (49,8)	70, (22,8)	5, (1,7)	307 (100)

Из таблицы 13 видно, что наибольшее количество случаев составили пациентки со вторым структурным типом по классификации Wolfe – 153 (49,8%), реже всего в данной возрастной группе встречался четвертый тип, который составил 5 (1,7%) случаев.

Несмотря на преимущество и информативность РМГ, в сомнительных случаях (Bi-RADS0) при отсутствии характерных клинических проявлений, данные УЗИ могут нести дополнительную информацию в дифференциальной диагностике патологии МЖ. Так, применение УЗИ в В-режиме позволило уточнить диагноз у 226 (56,6%) больных, и переклассифицировать в другие категории по системе Bi-RADS. Так в 3 случаях было высказано подозрение на ВПП, эта нозологическая форма соответствовала Bi-RADS4. Распределение остальных пациенток по категориям Bi-RADS представлено в таблице 14, из которой видно, что в 197 (88,3%) случаях выявленные

доброкачественные признаки: что позволили перевести этих больных в категорию Bi-RADS3. Наличие однородного гипо- или анэхогенного образования с четкими, ровными контурами, при узловой мастопатии - гипоэхогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, редко с наличием акустической тени, а в 26 (11,7%) при УЗИ в В-режиме определялись характерные семиотические признаки злокачественного процесса (Bi-RADS3).

Таблица 14. Распределение больных второй группы по категориям Bi-RADS(3, 5) в зависимости от нозологической формы по результатам применения УЗИ в В-режиме.

Нозологическая форма	Категории Bi-RADS (3 и 5), n=223, (100%)	
	Bi-RADS3	Bi-RADS5
	n, (%)	n, (%)
ФКМ	147, (65,9)	-
Фиброаденома	16, (7,1)	-
Фибросклероз	26, (11,7)	-
РМЖ	-	26, (11,7)
ВПП	-	-
Фибролипома	8, (3,6)	-
Всего	197, (88,3)	26, (11,7)

В случаях выявления у больных второй группы УЗИ в В-режиме патологического очага при дополнительном уточнении его плотности с сомнительной ультразвуковой картиной для и дифференциальной диагностики в 42 применялась ультразвуковая эластография (табл. 15).

В 4 (40%) наблюдениях из 10 при РМЖ эластографическая картина соответствовала 2 и 3 типам по классификации (E.Ueno), что характеризовалось как доброкачественный процесс, а в 4 (9,5%) наблюдениях, соответствующим по данным УЗИ в В-режиме доброкачественным образованиям определялись 4 и 5 тип эластографических

изображений, характерных злокачественного процесса. В 9 случаях после применения данной методики в сочетании с УЗИ в В-Режиме были выявлены доброкачественные изменения, после чего больные были переклассифицированы в категорию Bi-RADS3.

Таблица 15. Распределение по данным эластографии больных второй группы с узловыми образованиями МЖ в зависимости от типа и коэффициента деформации.

Нозологическая форма (n)	Количество наблюдений, n=42, (100%)						Коэф. деформации, КД
	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип	6 тип	
Киста (13)	-	3 (7)	4 (9,5)	1 (2,4)	-	5 (11,9)	21,93±0,42
Фиброаденома (14)	-	7 (16,6)	5 (11,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	-	10,84±0,11
Локальный фибросклероз (4)	1 (2,4)	2 (4,8)	-	-	1 (2,4)	-	12,21±1,10
РМЖ (10)	-	2 (4,8)	2 (4,8)	1 (2,4)	5 (11,9)	-	16,82±2,51
Серома (1)	-	1 (2,4)	-	-	-	-	10,90

Однако 32 больным неубедительными данными после применения ЭГ потребовалось применение ЦДК. Распределение результатов методики в зависимости от нозологической формы представлено в таблице 16, из которой видно, что у 6 (18,7%) женщин с ФКМ признаки васкуляризации отсутствовали, у 7 (21,9%) с фиброаденомами были выявлены питающие сосуды, а у остальных трех (9,4%) их не было. У всех 9 (28,1%) пациенток с РМЖ признаки васкуляризации также были выявлены, что характерно для данного вида патологии.

У 8 женщин ЦДК проводилось без эластографии, из них в двух случаях из трех при ФКМ признаки васкуляризации отсутствовали. Причиной наличия васкуляризации в одном случае при ФКМ обусловлено «старой» кистой, огибаемой по периферии плотно прилегающим сосудом, что может ввести в заблуждение клинициста.

Таблица 16. Распределение больных второй группы по данным цветового доплеровского картирования с учетом их нозологической формы и результатов ЭГ.

Нозологическая форма	Результаты ЦДК n=32, (100%)			
	Истинно-отрицательный	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	Ложно-положительный
ФКМ	8 (25)	-	6 (18,7)	2 (6,25)
Фиброаденома	-	10 (31,3)	3 (9,4)	7 (21,9)
Фибросклероз	4 (12,5)	-	4 (12,5)	-
РМЖ	-	9 (28,1)	-	9 (28,1)
Серома	-	1 (3,1)	1 (3,1)	-
Всего	12 (37,5)	20 (62,5)	14 (43,7)	18 (56,3)

У остальных женщин, в том числе у одной с фиброаденомой, у трех при РМЖ и у одной с ВПП также определялись питающие сосуды.

После комплексного проведения УЗИ в В-Режиме с ЭГ и ЦДК, 31 пациентка была переведена в категорию Vi-RADS3, а в 9 наблюдениях впоследствии был верифицирован РМЖ (Vi-RADS6).

Для определения возможностей ультразвукового томосинтеза (ABVS) в уточняющей диагностике заболеваний молочных желез обследовано 13 больных второй группы. Критериями выбора исследуемых были: более плотная структура фиброзной ткани (Тип 2-3), наличие противопоказаний к проведению исследования с дозовой нагрузкой (беременность, период лактации). Результаты проведения ультразвукового томосинтеза с автоматизированным объемным сканированием представлены в таблице 17 из которой следует, что у 3 больных с ФКМ и участком локального

фибросклероза, результат был ложноотрицательным. Причинами отсутствия визуализации на серии сканов могли быть единичные кисты до 0,3 см в диаметре у двух пациенток с ФКМ, видимые только при УЗИ в В-режиме, и в одном случае с участком фибросклероза визуализация была затруднена ввиду наличия артефактов.

Таблица 17. Распределение результатов ультразвукового томосинтеза (ABVS) молочных желез, проведенного пациенткам второй группы, в зависимости от нозологической формы.

Нозологическая форма	Результаты ABVS n=13, (100%)		
	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	Ложно-положительный
ФКМ	4, (30,8)	2, (15,4)	2, (15,4)
Фиброаденома	3, (23,1)	-	3, (23,1)
Фибросклероз	3, (23,1)	1, (7,7)	2, (15,4)
РМЖ	1, (7,7)	-	1, (7,7)
Фибролипома	1, (7,7)	-	1, (7,7)
Серома	1, (7,7)	-	1, (7,7)
Всего	13, (100)	3, (23,1)	10, (76,9)

Ложноположительный результат был выявлен в 10 (76,9%) случаях, характеризующийся ультразвуковыми признаками наличия патологического процесса.

В результате проведенного исследования, 7 пациенткам была выполнена биопсия подозрительного участка, по результатам которой одна пациентка была перераспределена в категорию Vi-RADS6, и 6 с доброкачественными изменениями в Vi-RADS3. Остальным 6 пациенткам также была присвоена категория Vi-RADS3, но без морфологического подтверждения и рекомендован динамический контроль.

Остальным 27 больным второй группы, не получившим достоверных данных по результатам использования вышеуказанных методик для установления диагноза, проводилось ОФЭКТ/КТ исследование. Большую часть этих больных, составили пациентки со вторым структурным типом по

классификации Wolfe – 15 (55,6%), изменения в ткани молочной железы преимущественно носили диффузный характер. У 12 пациенток из 21 с РМЖ узлы были выявлены так же на фоне диффузных изменений и у одной с выраженным отеком. Результаты применения ОФЭКТ/КТ подробно изложены в подразделе 3.3. определение эффективности гибридных технологий в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез.

По результатам комплексной диагностики с использованием уточняющих технологий, пациентки второй группы были переклассифицированы с учетом характерных семиотических признаков изменений молочных желез в категории Bi-RADS (табл. 18)

Таблица 18. Распределение больных второй группы по категориям Bi-RADS (2-4,6) – системы в зависимости от нозологической формы на основании данных усовершенствованного диагностического протокола с использованием ультразвукового томосинтеза и ОФЭКТ/КТ.

Диагноз	Категории Bi-RADS n=399, (100%)			
	Bi-RADS2	Bi-RADS3	Bi- RADS4	Bi-RADS6
ФКМ	192, (48,1)	22, (5,5)	-	-
Фиброаденома	15, (3,8)	18, (4,5)	-	-
Фибросклероз	50, (12,5)	8, (2)	-	-
РМЖ	-	-	-	71, (17,8)
ВПП	-	-	9, (2,3)	-
Фибролипома	10, (2,5)	2, (0,5)	-	-
Жировой некроз	-	1, (0,25)	-	-
Серома	-	1 (0,25)	-	-
Всего	267, (66,9)	52, (13)	9, (2,3)	71, (17,8)

Из таблицы 18 следует, что следует, что у 267 (66,9%) женщин были выявлены доброкачественные узловые образования, отнесенные в категорию Bi-RADS2, которым рекомендовано контрольное обследование каждые 6-12 месяцев. Пациенткам, включенным в категорию Bi-RADS3 – 52 (13%) случая при последующем контрольном обследовании через 3 месяца или проведения курса консервативного лечения с УЗ контролем после его окончания, при наличии положительной динамики либо отсутствии изменений, целесообразно расценивать в дальнейшем как категорию Bi-RADS2. Категорию Bi-RADS4, после цитологическим подтверждением и данных дуктографии, в 9 (3,9%) наблюдениях была рекомендована консультация хирурга для проведения хирургического лечения. Пациенткам, с морфологически подтвержденным диагнозом РМЖ, Bi-RADS6 в 71 (17,8%) случаях необходимо было определиться с тактикой противоопухолевой терапии (лучевая, химиотерапия, хирургическое лечение).

Для достоверности полученных данных, был выполнен статистический расчет стандартных диагностических методов описанных в нашей работе для обеих групп с учетом плотности ткани молочной железы по классификации Wolfe. Для цифровой рентгеновской маммографии, были взяты значения у пациенток первой группы истинноположительный (ИП) = 51, ложноположительный (ЛП) = 39, ложноотрицательный (ЛО) = 12 и второй группы значения составили - ИП=399, ЛП=92, ЛО=307, соответственно. Таким образом, чувствительность маммографии составила 80,9% для первой группы и 56,5% для второй группы, что встречалось ранее в нескольких исследованиях по анализу плотности ткани МЖ. Положительный предсказательный тест составил 56,6% для первой группы и 81,3% для второй группы исследуемых ($p < 0.05$). На основании полученных данных, нами также был проведен расчёт чувствительности РМГ у пациенток обеих групп в зависимости от структурных типов по классификации Wolfe. При структурных типах 1-2 и были взяты значения ИП=338; ЛП=246; ЛО=92. В данном случае чувствительность РМГ составила 78,6%, в то время как в

структурных типах 3-4 значения составили: ИП=143, ЛП=69, ЛО=74, показатель чувствительности оказался ниже и составил 65,9% ($p<0.05$). Применение РМГ, особенно при преобладании жировой ткани на маммограммах, способно выявить скопления микрокальцинатов, участки локальной тяжистой перестройки структуры, а также непальприемые образования, что может быть единственным признаком РМЖ, в то время как при УЗИ в таких случаях визуализация затрудняется. Применение УЗИ молочных желез может дать дополнительную информацию и быть более предпочтительным при ФКМ, фиброаденомах, а также у молодых женщин хорошо развитой железистой тканью. Для подсчета чувствительности УЗИ в В-режиме для первой группы при значениях ИП=239, ЛП=215, ЛО =24 и для второй группы - ИП=307, ЛП=231, ЛО =76. Таким образом, чувствительность данного метода у пациенток моложе 40 лет составила 90,8%, показатель положительного предсказательного теста составил 57%. У женщин старше 40 лет показатель чувствительности составил 80,1%, показатель положительного предсказательного теста – 57,1% ($p<0.05$). В сравнении показателей чувствительности УЗИ в В-режиме у пациенток со структурными типами 1-2 (ИП=249, ЛП=181, ЛО=68), который составил 78,5% а при типах 3-4 (ИП=140, ЛП=113, ЛО=27) был выше и составил 83,8% ($p<0.05$).

Анализ результатов показал, что если при рентгеновской маммографии сложность интерпретации была обусловлена плотностью железистой ткани, то при УЗИ наоборот преобладанием жирового компонента, что подтверждается статистическим расчетом. Учитывая вышесказанное зачастую пациентки обеих групп были комплексно обследованы, так как применение ряда методик дополняло друг друга. Взаимодействие методик позволяет дифференцировать разнообразные не характерные семиотические признаки для каждой из них, получая специфический симптомокомплекс, особенно при РМЖ.

НАБЛЮДЕНИЕ 1.

Больная Щ. 32 года. Жалобы на болезненность в правой молочной железе не зависимо от фазы цикла. При клиническом осмотре молочные железы правильной формы и размеров, кожа и соски не изменены, выделений из сосков не было, при пальпации узловые образования в молочных железах не определялись. При маммографии на фоне диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента (третий структурный тип паренхимы по классификации Wolfe), справа в верхне – наружном квадранте определялся участок локального скопления микрокальцинатов размерами 1,2 x 0,7 см, без видимого опухолевого узла (Рис.8А). При УЗИ молочных желез в В-режиме патологические образования не определялись (Рис.8Б).

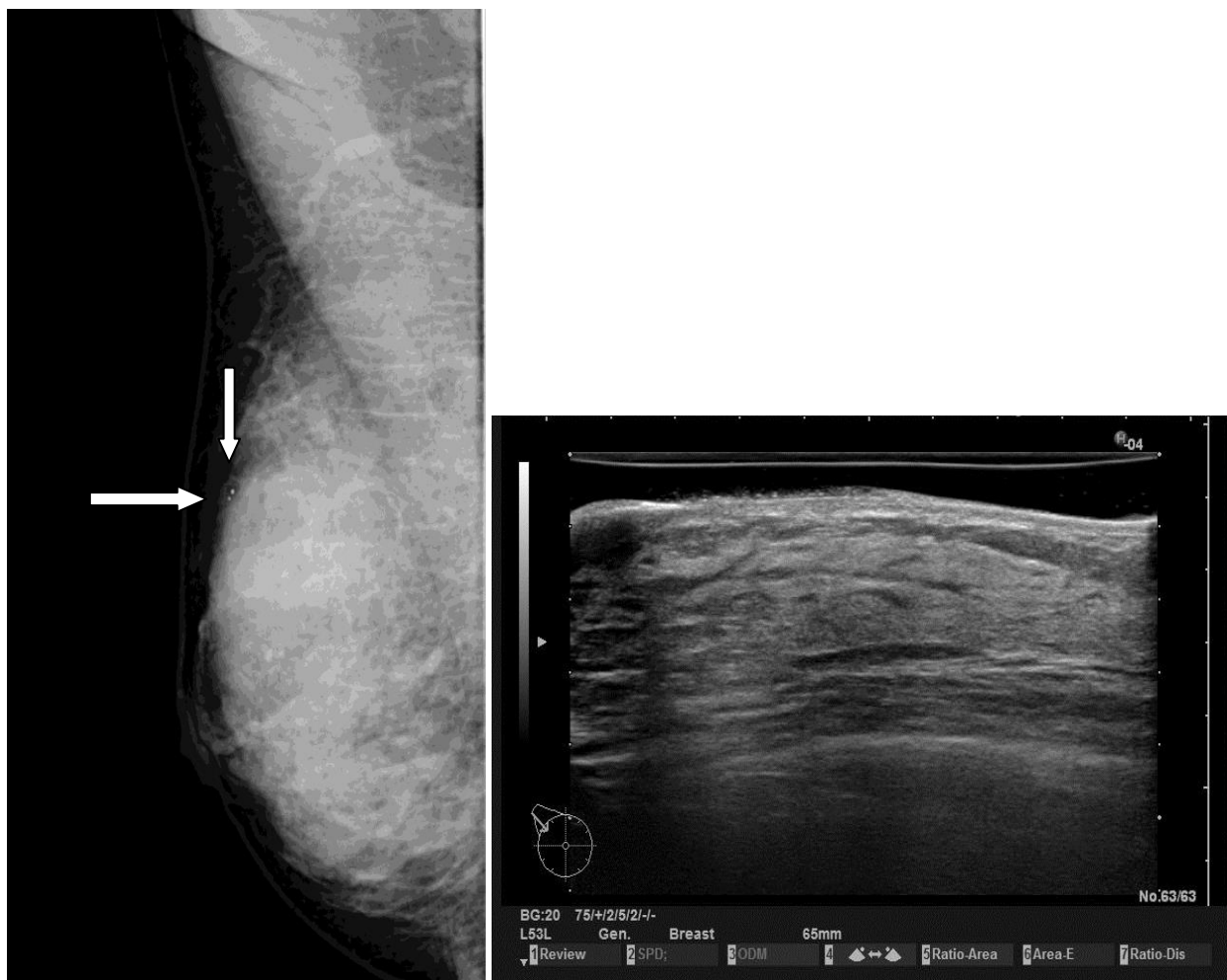


Рис. 9: А – маммограмма (локальное скопление микрокальцинат);
Б - сонограмма (развитая железистая ткань без видимой патологии).

При проведении ультразвукового томосинтеза в верхне – наружном квадранте правой молочной железы определялось точное расположение опухолевого узла относительно глубины коронального среза, с объемной его реконструкцией (Рис. 9), размерами 1,4 x 0,8 см, что в последующем позволило выбрать оптимальное место для проведения core-биопсии. При гистологическом исследовании полученного материала был выявлен неинвазивно – дольковый РМЖ.

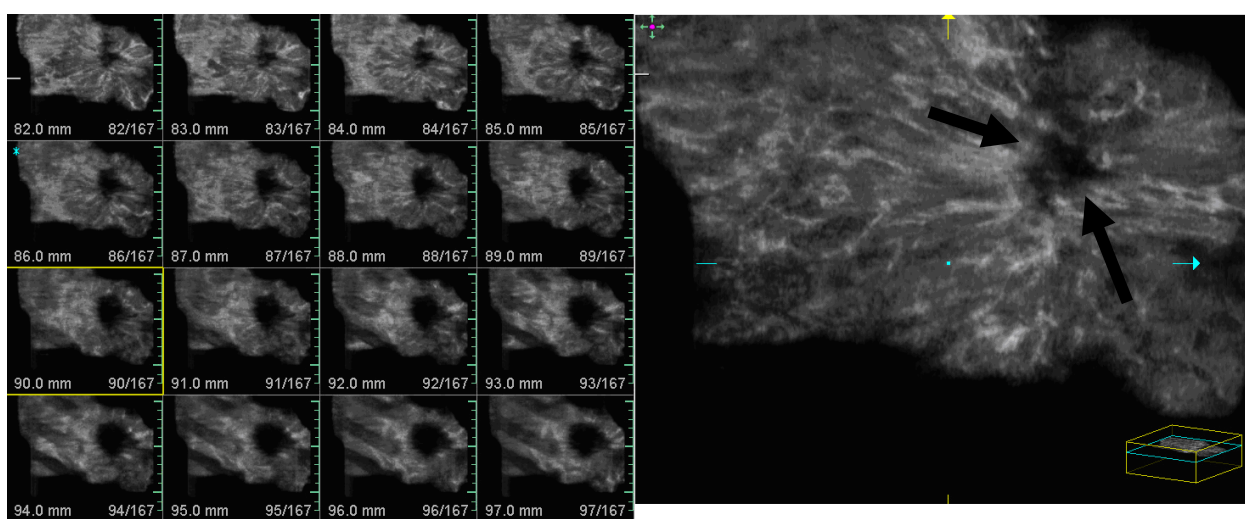


Рис. 9. Реконструкция корональных срезов.

Благодаря возможностям трехмерной визуализации автоматизированного объемного сканирования молочных желез, были получены дополнительные сведения о точной локализации процесса, его объемном изображении, что впоследствии понадобилось при формировании лечебной тактики.

НАБЛЮДЕНИЕ 2.

Пациентка К. 45 лет предъявляла жалобы на наличие уплотнения в правой молочной железе. При клиническом осмотре молочные железы правильной формы и размеров, кожа и соски не изменены, выделений из сосков нет. В правой молочной железе на границе верхних квадрантов пальпировался узел до 1 см в диаметре. Выполнено РМГ в прямой (Rcc) и косой (Rtlo) проекциях (Рисунок 10).

Как видно из рисунка 22, на маммограммах правой молочной железы на фоне диффузной фиброзной мастопатии в центральном секторе определяется узловой компонент размерами 0.9 x 0.7 см.

При дополнительном ультразвуковом исследовании в правой молочной железе в центральном секторе (под соском) визуализировалось гипоэхогенное образование 1 см в диаметре, с относительно четкими очертаниями, неоднородной структуры, аваскулярное, КД = 10.91.

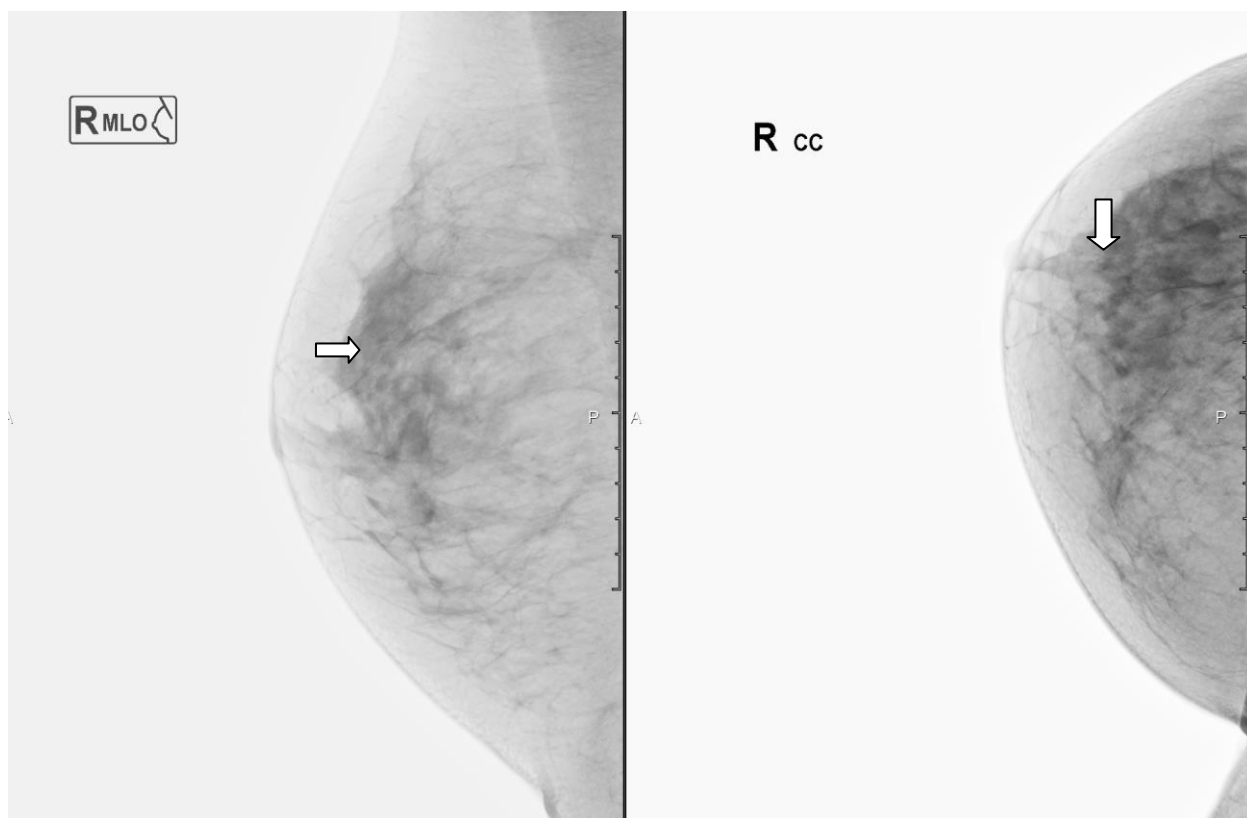


Рис. 10. Цифровая рентгеновская маммография при ВПП (клинических пример).

В качестве уточняющей диагностики выявленного образования, пациентке было проведено автоматизированное объемное сканирование молочных желез. На (Рис.11) представлена иллюстрация данного исследования.

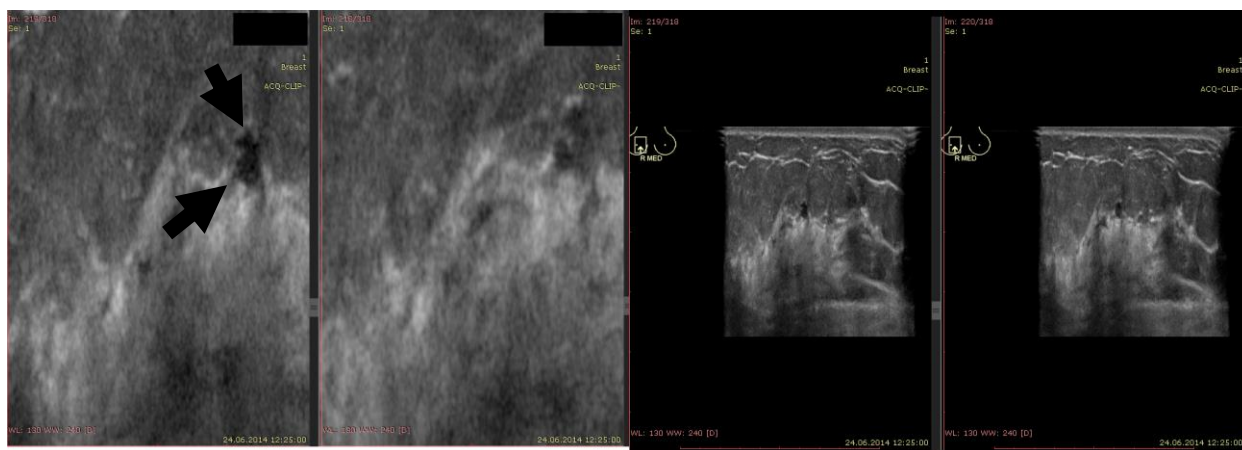


Рис. 11. Автоматизированное объемное сканирование молочной железы (клинический пример).

При послойном анализе полученной информации на границе верхних квадрантов правой молочной железы визуализировался неравномерно расширенный млечный проток с отчетливо дифференцирующимся пристеночным включением. По результатам последующего хирургического лечения диагноз ВПП морфологически был подтвержден.

3.2. Определение эффективности гибридных технологий в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез.

В нашем исследовании 29 пациенткам (две из первой группы и 27 из второй), у которых по результатам проведения стандартного протокола обследования МЖ диагноз установить не удалось ввиду наличия диффузных изменений в ткани, проведено гибридное исследование, которое целесообразно было разделить на следующие его компоненты: планарная маммосцинтиграфия (ПСГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) молочных желез для более детального анализа результатов.

3.3.1 Дифференциальная диагностика узловых образований молочных желез с помощью планарной маммосцинтиграфии.

Планарная маммосцинтиграфия позволяет определить характер новообразования, место его расположения, а также степень

распространенности. Методика основывается на оценке распределения в ткани молочной железы РФП, который обладает повышенной чувствительностью к злокачественным новообразованиям.

В норме накопление РФП в молочных железах однородное, неинтенсивное с некоторым увеличением по мере приближения к грудной стенке за счет физиологического накопления в межреберных мышцах.

Сцинтиграфическая картина накопления радиофармпрепарата в исследуемых зонах оценивалась визуально и количественно. Результаты принимались за положительные в случае накопления РФП в очаге более 20% по сравнению с окружающей интактной зоной [26,35].

На ПСГ в случае злокачественных образований молочных желез накопление РФП носило преимущественно очаговый характер, тогда как при доброкачественных – диффузный или диффузно-очаговый с небольшой интенсивностью очагового компонента.

В случае наличия злокачественных образований молочной железы на сцинтиграммах в передней и боковых проекциях выявлялись единичные или множественные очаги повышенного накопления РФП различной степени интенсивности. Участки сниженного накопления в очагах поражения свидетельствовали о наличии жидкостного компонента: кистозного содержимого или полости распада.

При инфильтративном росте, очаг накопления РФП не имел четких границ, размеры патологического образования определялись приблизительно. При наличии плотного фона ткани молочной железы, а именно выраженной фиброзной мастопатии накопление РФП было гомогенным, а при диффузных изменениях накопление было неравномерным. В случае высокой активности роста опухоли на сцинтиграммах определялся четко очерченный очаг накопления РФП с четкими округлыми контурами (рис.13). При узловой форме процесс сопровождался выраженной пролиферацией, в большинстве случаев на маммосцинтиграммах определялся неравномерным накоплением РФП не имеющего четко выраженного очагового характера.

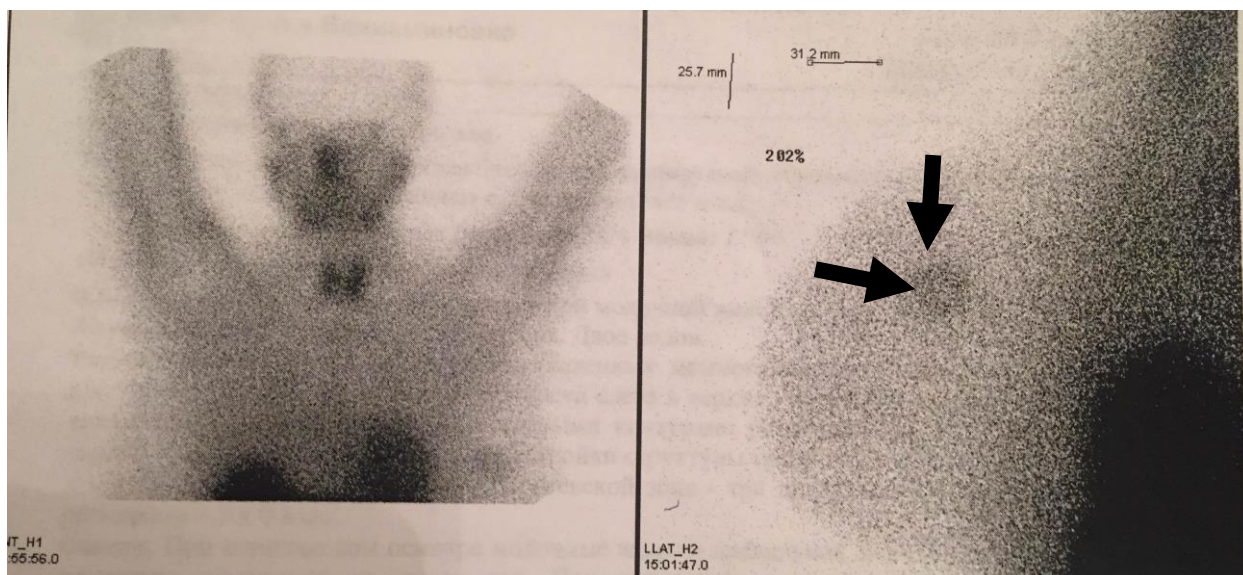


Рис. 12. Планарная маммосцинтиграмма. Накопление РФП в опухолевом узле.

По результатам проведения ПСГ у 18 (62,6%) больных выявлены характерные патологические изменения, у 9 (31,03%) из них был верифицирован РМЖ, а у остальных 9 (31,03%) доброкачественные узловые образования. Ложноотрицательный результат определялся в 10 (34,48%) случаях наблюдений, и в 100% был диагностирован РМЖ. У одной (3,44%) пациентки с фибролипомой результат был ложноположительный. Причиной ложноотрицательных заключений у 6 больных явилось экранирование патологического очага за счет диффузного накопления РФП в МЖ неспецифического характера, еще в 4 наблюдениях опухоль не была распознана из-за пристеночного расположения что может быть ограничением данного исследования.

3.3.2 Дифференциальная диагностика узловых образований молочных желез с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

ОФЭКТ исследование проводилось сразу после ПСГ 29 пациенткам с целью уточнения и определения активности природы выявляемого образования относительно соотношения фиброзного к жировому компоненту в ткани МЖ, а также для более точной диагностики размера, формы и

локализации патологического очага, его распространенности в толще ткани железы и регионарном метастазировании, так как применение стандартных методов обследования МЖ в полном объеме не позволило однозначно высказаться о характере процесса. Результаты применения ОФЭКТ отображены на рисунке 13.

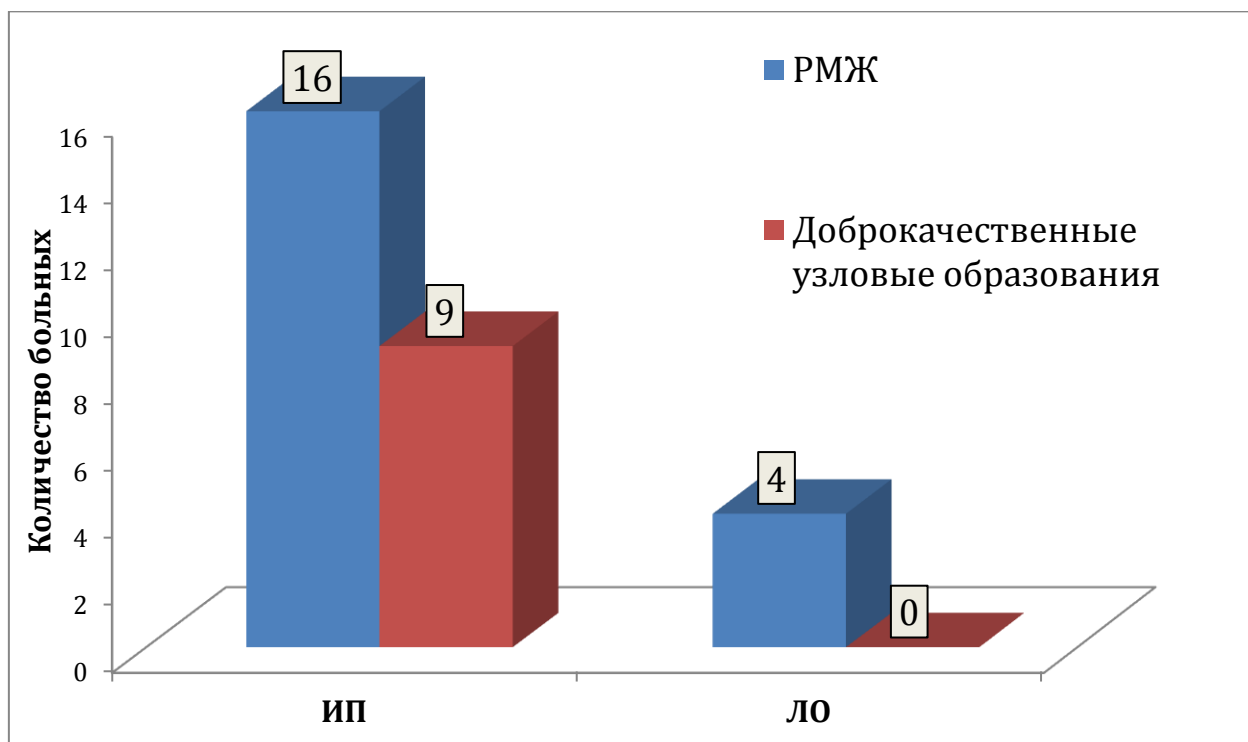


Рис. 13. Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии пациенток с узловыми образованиями в МЖ.

При анализе данных ОФЭКТ 29 пациенток, истинноположительный результат наблюдался у 25 (86,02%) женщин, при этом у 16 (55,17%) из них был подтвержден диагноз РМЖ, а у 9 (31,03%) доброкачественные узловые образования. Ложноотрицательный результат был установлен в 4 (13,79%) наблюдениях с РМЖ, из них у трех пациенток (10,34%) в последующем был верифицирован инвазивнопротоковый и у одной (3,44%) папиллярный.

Следует отметить, что интерпретация реконструированного объемного изображения имела определенные особенности, так, фактически невозможным было определить размеры очага, которые значительно менялись даже при плавном изменении контрастности изображения; кроме того, имели место множественные дефекты реконструкции и артефакты,

связанные с физиологическим накоплением радиометки в окружающих органах и тканях, и вариации соотношения жирового к фиброзному компоненту в ткани МЖ.

3.3.3 Дифференциальная диагностика узловых образований молочных желез с помощью метода мультиспиральной компьютерной томографии.

В качестве дополнительного исследования 29 пациенткам с узловыми образованиями в МЖ выполнялась компьютерная томография (МСКТ) с КУ. При использовании данного метода изображение тканей различалось по своей плотности. Соединительная ткань характеризовалась выраженным гомогенным изображением, фиброзная ткань отображалась как линейные тяжи, плотность подкожно – жировой клетчатки составила 80-100 ед. Н.У. с участками различной формы. Плотность злокачественных образований определялась от 30 до 80 ед. Н.У. в виде участков различной формы. Результаты исследования представлены на рисунке 14.

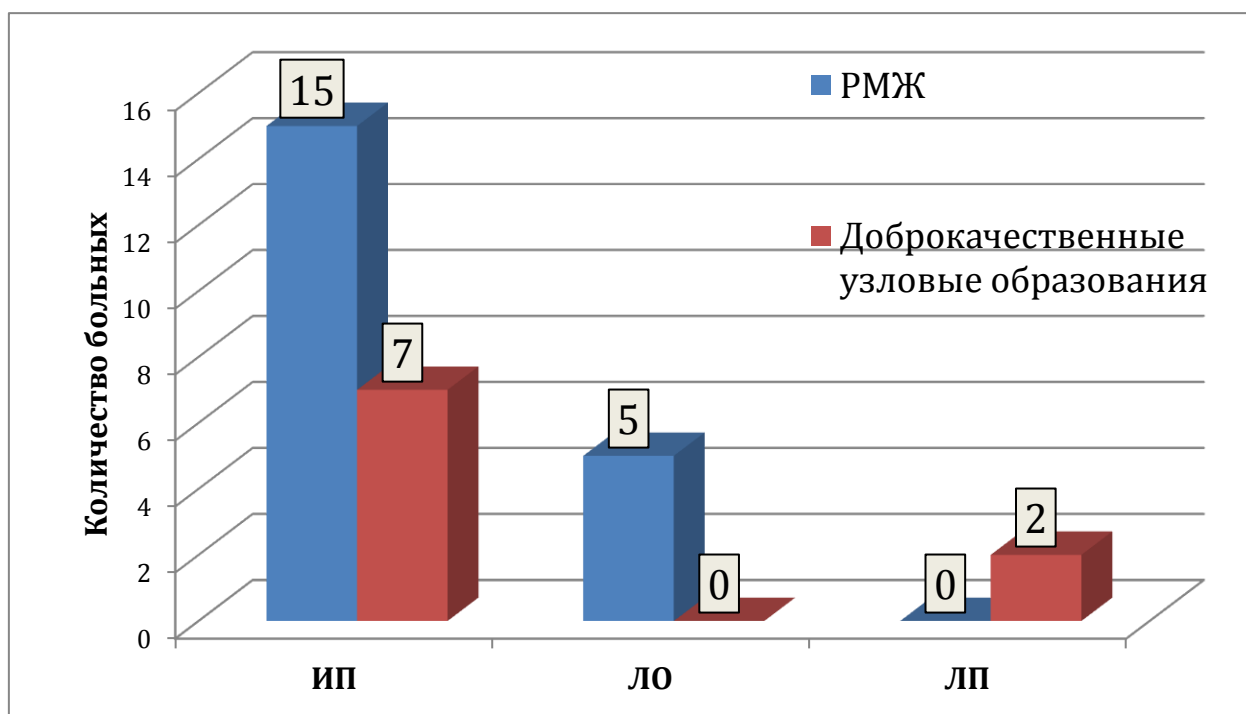


Рис. 14. Результаты компьютерной томографии.

При КТ у 22 больных (75,86%) результат оказался истинноположительным, из них у 15 (51,72%) женщин был установлен диагноз РМЖ, а у остальных 7 (24,13%) узловые образования доброкачественной природы. При этом у 5 (17,24%) пациенток с РМЖ результат оказался ложноотрицательным, а у двух (6,89%) с фибросклерозом ложноположительным (Рис.13). Следует подчеркнуть, что на основании ретроспективного анализа, при наличии диффузного уплотнения окружающей ткани не всегда возможно достоверно визуализировать очаги злокачественной опухоли с помощью цифровой РМГ и УЗИ, что оказалось возможно только при использовании гибридных методов, что несомненно является ценностью данного диагностического комплекса обследования больных с узловыми образованиями МЖ.

3.3.4 Дифференциальная диагностика узловых образований молочных желез с помощью планарной маммосцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией

Проведение маммосцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позволило обнаружить и оценить природу образований МЖ меньше 10 мм, непальпируемых образований в молочной железе как с более выраженной фиброзной мастопатией (Тип 3, Тип 4) так и преобладанием жирового компонента (Тип 1, Тип 2). Результаты применения ОФЭКТ/КТ представлены на рисунке 15.

Анализ полученных данных при ОФЭКТ/КТ показал, что в 25 случаях (89,65%) результат оказался истинноположительным: 17 пациенток (58,62%) с верифицированным диагнозом РМЖ и 8 (27,58%) с доброкачественными узловыми образованиями МЖ. Следует отметить, что в результате применения данного современного диагностического метода ложноотрицательные результаты наблюдались у трех (10,34%) пациенток с

диагнозом РМЖ (две с инвазивнопротоковым и одна с папиллярным раком), что учитывая морфологическую структуру оказалось вполне объяснимым

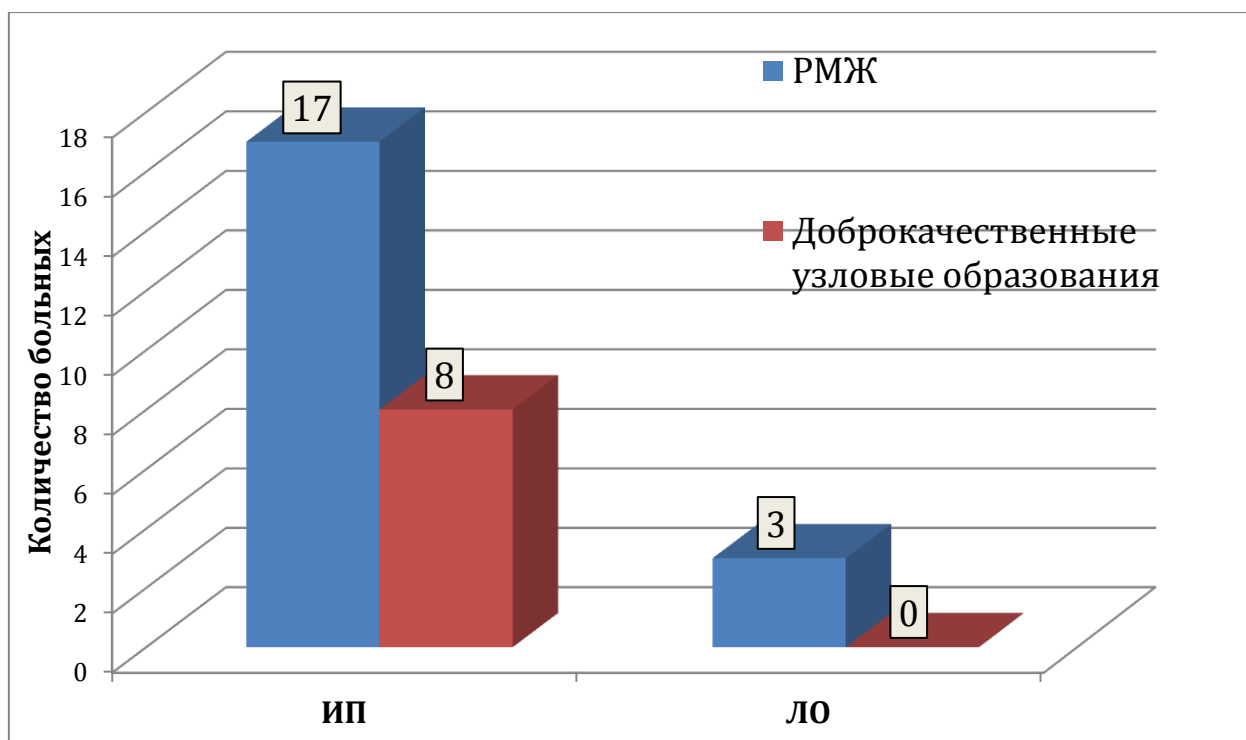


Рис. 15. Результаты применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией у пациенток с узловыми образованиями в МЖ.

При расчете чувствительности ОФЭКТ/КТ установлено, что чувствительность планарной маммосцинтиграфии составила - 64,2%, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии - 86,2%; для компьютерной томографии, как индивидуального метода - 81,4%. Максимальный результат был достигнут при использовании однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией и составил 89,6% ($p < 0.05$) [17].

Специфичность гибридной методики составила 100%, при планарной маммосцинтиграфии - 99,8% и компьютерной томографии - 99,7%, что обусловлено достаточной высокой разрешающей способностью данного исследования, особенно при диффузных изменениях в ткани МЖ с преобладанием фиброзной ткани ($p < 0.05$).

Точность планарной маммосцинтиграфии в выявлении патологического очага составила 62%, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии - 86,2%, мультиспиральной компьютерной томографии молочных желез – 75,8%, при этом точность гибридного метода исследования составила 89,2% ($p < 0.05$).

НАБЛЮДЕНИЕ 3.

Пациентка Ч. 38 лет. Жалобы на увеличение правой железы, покраснение кожных покровов. При клиническом осмотре правая железа увеличена в объеме, гиперемирована. При пальпации патологические образования не определяются. На маммограммах правой молочной железы отмечается утолщение кожи до 7 мм, перестройка структуры фиброзной ткани с формированием размытых теней. Опухолевый узел не локализован. Подмышечные лимфатические узлы не визуализируются (Рис.15 А,Б).

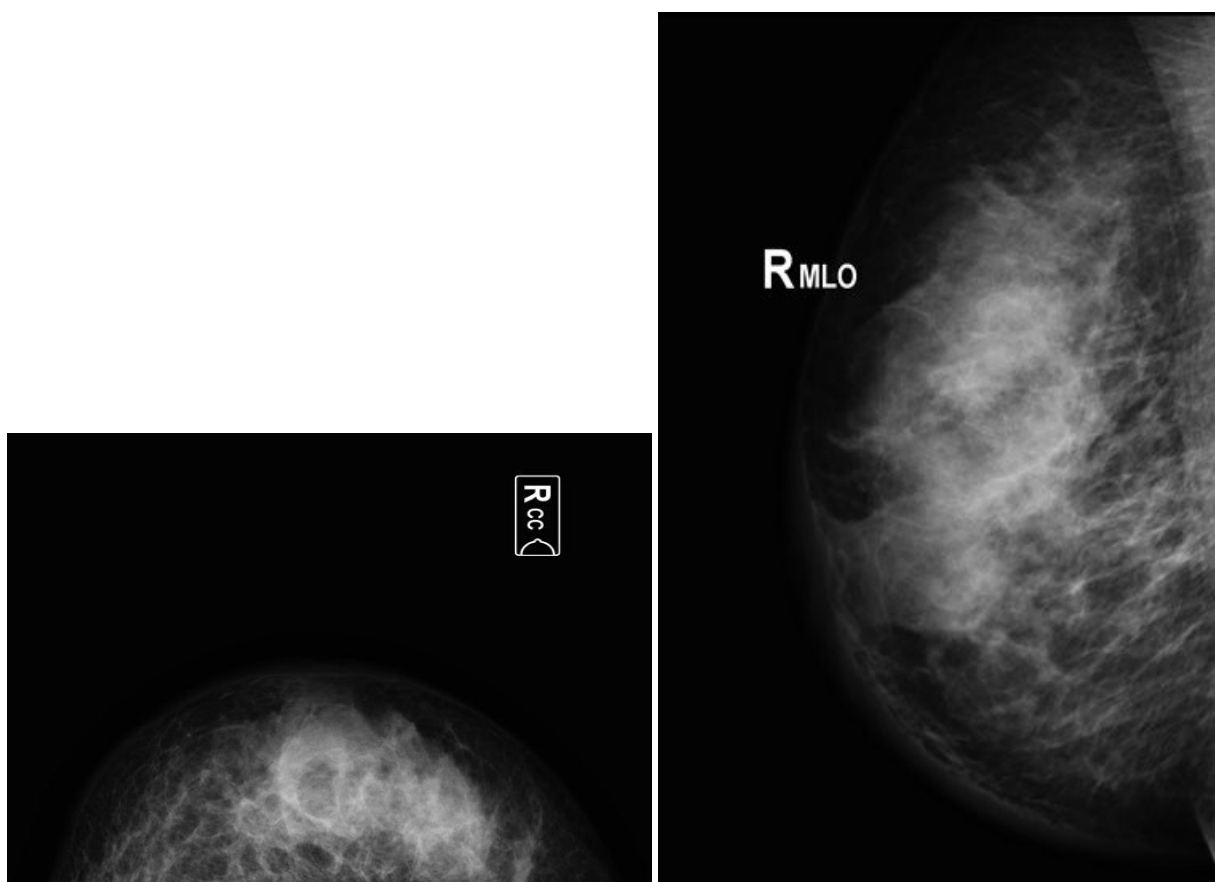


Рис.15 Маммограммы правой молочной железы. А - краниокаудальная проекция(Rcc); Б – медиолатеральная (Rmlo).

При сонографическом исследовании на фоне диффузной гетерогенной инфильтрации фиброзной ткани патологические образования не определялись (Рис 16).

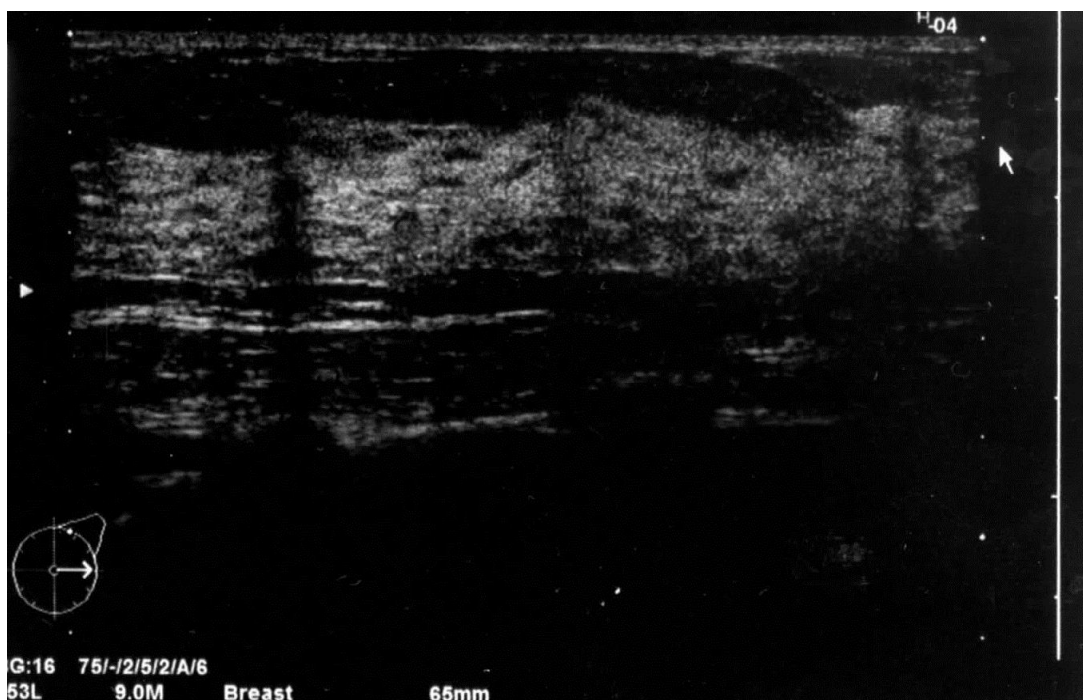


Рис. 16. Сонограмма правой молочной железы.

Проведено гибридное ОФЭКТ/КТ исследование (рис.17). На ПСГ (Рис. 17) изображение не дифференцируется из-за диффузного накопления метки в молочных железах. В то же время, на совмещенных изображениях опухолевый узел отчетливо визуализировался в виде гиперметаболического очага на фоне обширной зоны фиброзированной ткани.

При накоплении радиоиндикатора происходит верификация точной локализации патологического очага в МЖ, в то время как при проведении обычного скрининга молочных желез эти данные получить оказалось невозможно. Возможности гибридной методики проявили себя в диагностике отечно – инфильтративной формы рака молочной железы, которая характеризуется агрессивностью своего течения, высоким метастатическим потенциалом, а также трудностями в диагностике за счет выраженной перестройки структуры ткани железы и ее отека.

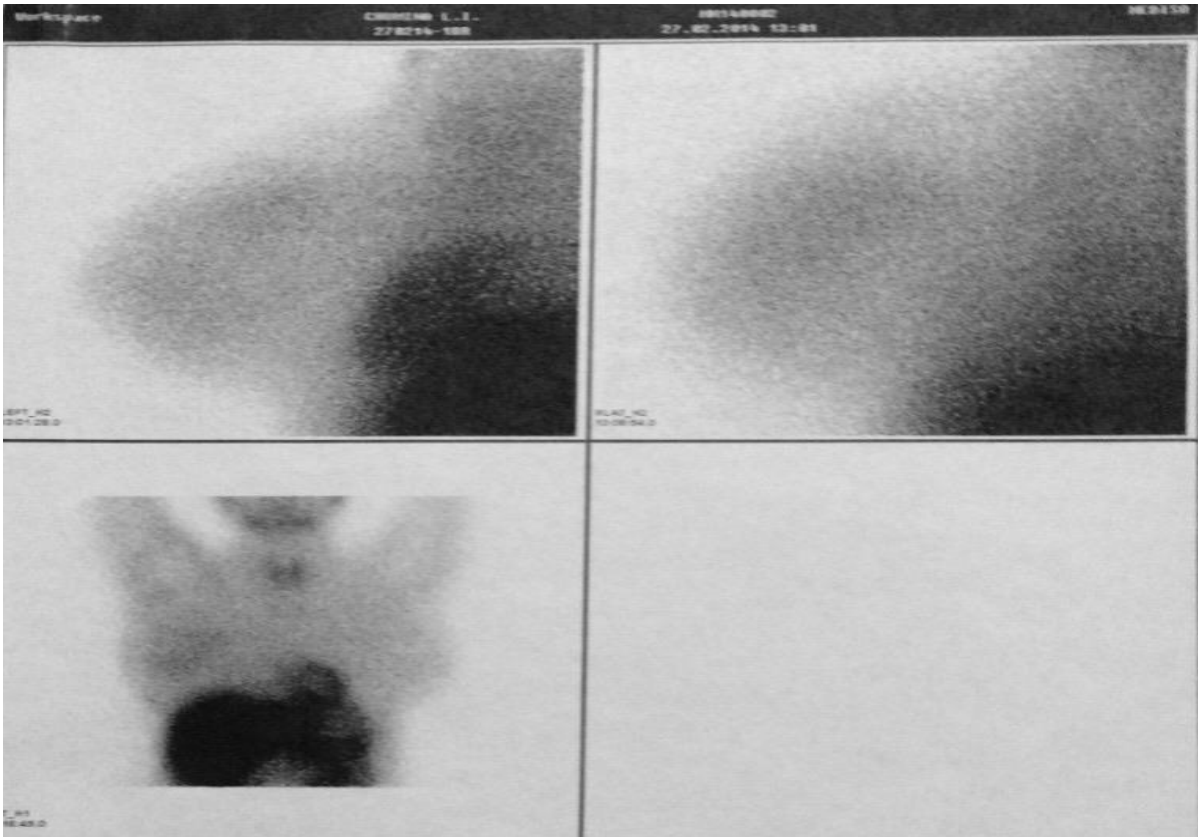


Рис. 17. Планарная маммосцитниграфия при отечно – инфильтративной форме РМЖ.

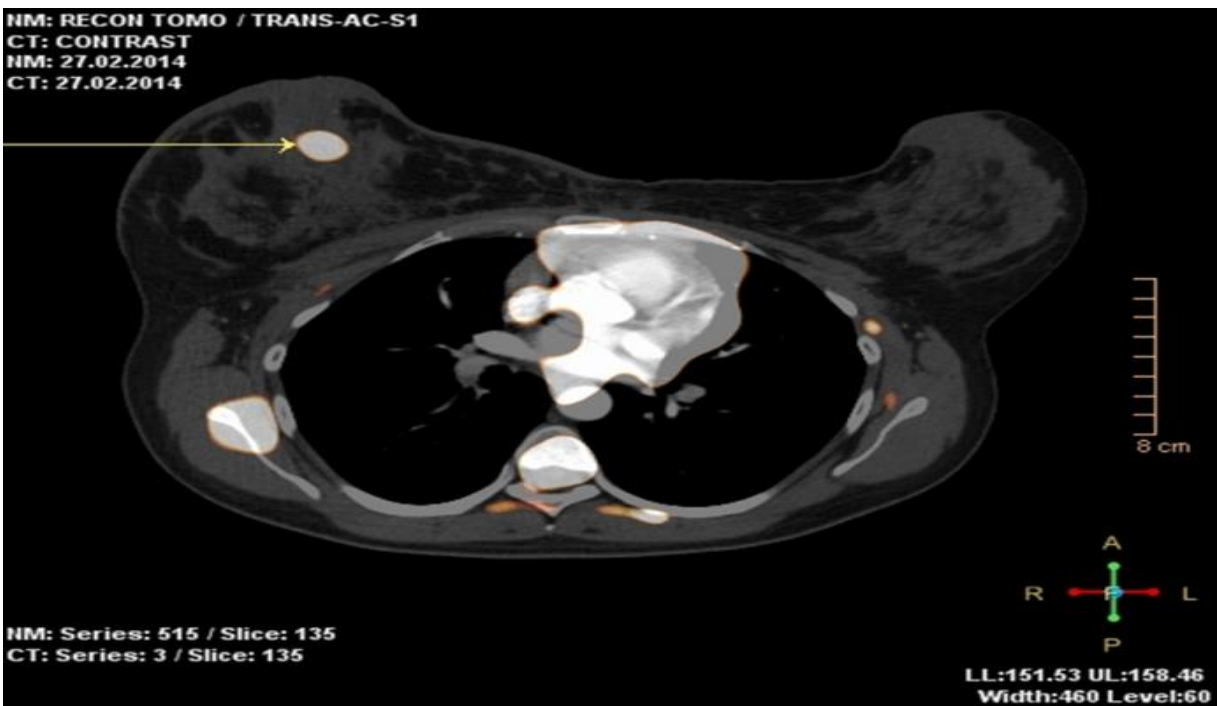


Рис. 17. ОФЭКТ/КТ молочных желез с в/венным контрастированием при отечно - инфильтративной форме РМЖ.

НАБЛЮДЕНИЕ 4.

Пациентка С. 45 лет. Жалобы на наличие образования в правой молочной железе. При клиническом осмотре молочные железы симметричны, кожный покров не гиперемирован. При пальпации справа на границе верхних квадрантов определяется плотной консистенции образование, малоподвижное, до 2,5 см в диаметре.

На маммограммах на фоне нерезко - выраженной фиброзной мастопатии, справа на границе верхних квадрантов определяется неоднородной структуры тень слабой интенсивности с нечеткими контурами до 2 см в диаметре.

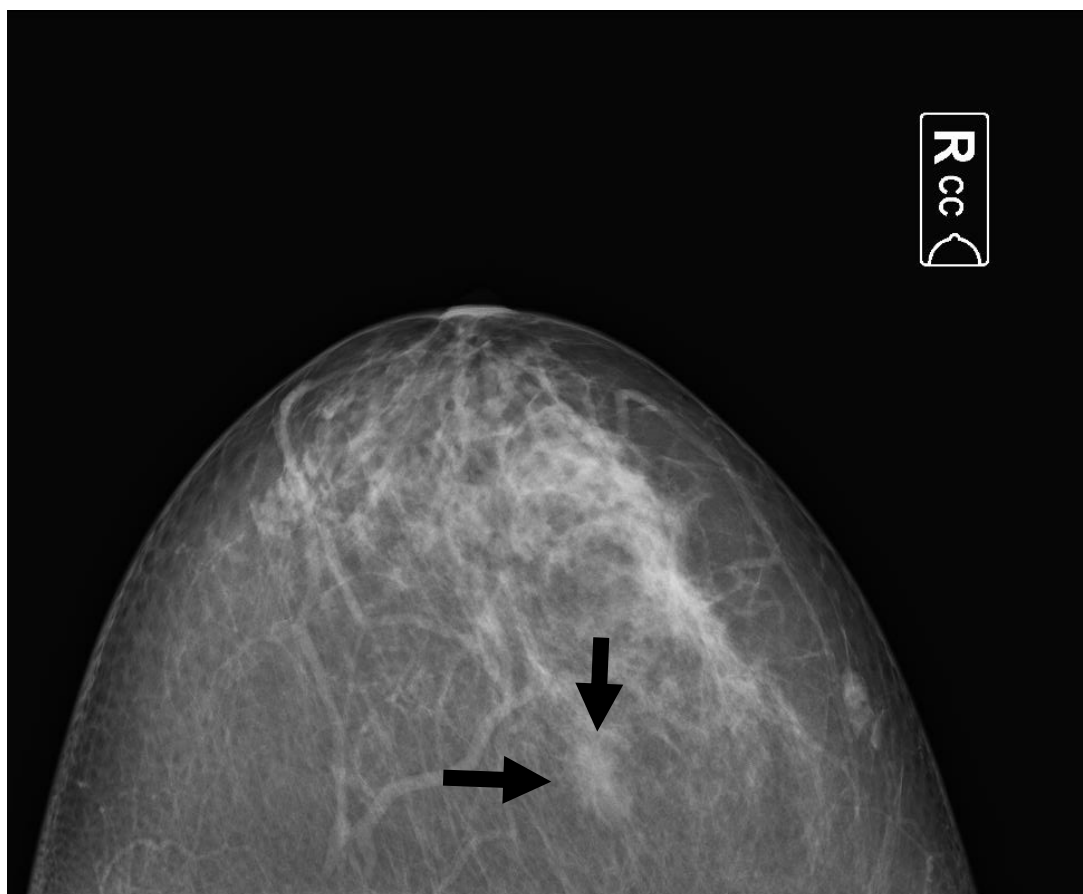


Рис. 18. Маммограмма правой молочной железы
краниокаудальная проекция (Rcc).

При УЗИ обеих молочных желез на фоне нерезко – выраженной фиброзной мастопатии дополнительные образования не визуализируются.

На гибридных томограммах четко дифференцируется объемное образование ткани (Рис. 19). Совмещение маммосцинтиграфии с послойной методикой ОФЭКТ/КТ дает возможность дифференцировать объемное образование в ткани молочной железы, что помогает при выборе точной локализации патологического процесса для проведения пункционной биопсии. На представленном снимке КТ (справа) объемное образование в правой молочной железе не определяется. При совмещении маммосцинтиграфии с послойной методикой ОФЭКТ/КТ (снимок слева) четко визуализируется пристеночный очаг на границе верхних квадрантов, накапливающий РФП в правой молочной железе.

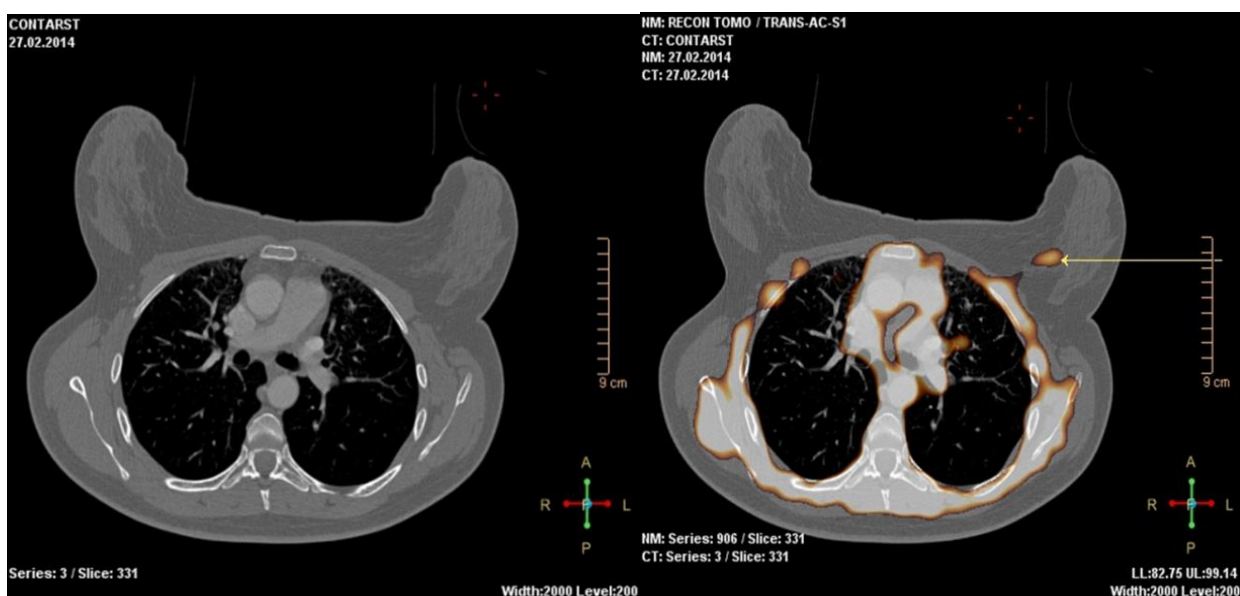


Рис. 19. Очаг, накапливающий радиометку, локализован у грудной стенки на серии сканов ОФЭКТ/КТ.

Данный пример демонстрирует дополнительные возможности ОФЭКТ/КТ при пристеночном расположении опухолевого узла.

Учитывая усовершенствованные возможности УЗИ молочных желез и гибридных технологий, нами был дополнен диагностически рациональный протокол обследования женщин с узловыми образованиями молочных желез, что позволит сократить количество времени на установление диагноза. Стандартный диагностический протокол при узловых образованиях молочных желез представлен на рис. 20.

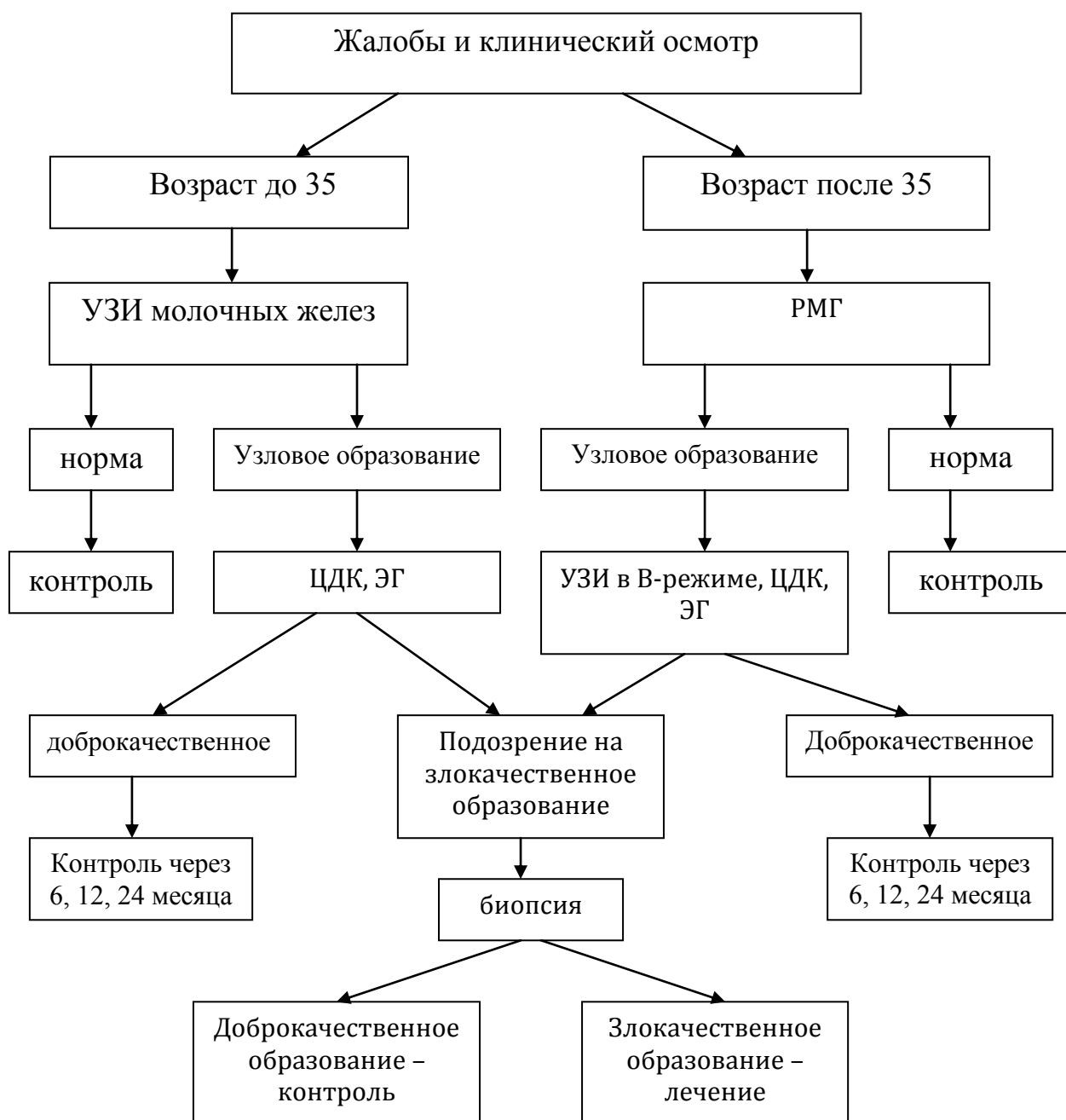


Рис. 20 Диагностический протокол обследования женщин.

Диагностический протокол обследования женщин с учетом классификации Bi-RADS – системы представлен на рис.21, из которого следует, что при сомнительных заключениях (Bi-RADS0) рекомендована уточняющая диагностика, включающая в себя дополнительные возможности ультразвукового исследования (ЦДК, ЭГ) и РМГ.

На основании полученных результатов, в том числе применения новых диагностических методов, была разработана более оптимизированная

тактика обследования женщин с узловыми образованиями в молочных железах с учетом классификации системы Bi-RADS (Рис. 22).

При подозрении на узловое образование, а также для уточнения его характера и локализации с последующим морфологическим подтверждением, но отсутствии достаточной эффективности стандартных методов обследования молочных желез в установление диагноза у пациенток с плотным фоном железы (Тип 3, Тип 4), при беременности и лактации, а также при отказе от лучевых методов, показано проведение уточняющей диагностики, включающей ультразвуковую эластографию, цветное доплеровское картирование и объемное автоматизированное сканирование молочных желез.

При наличии диффузных изменений в ткани и отеке железы, а также в структурных типах плотности паренхимы 1-2 при выраженных клинических признаках РМЖ показано гибридное ОФЭКТ/КТ исследование, которое может снабдить дополнительной информацией врача для проведения гистологической верификации диагноза. Использование оптимизированного усовершенствованного протокола обследования женщин с патологией молочных желез способного повысить точность дифференциальной диагностики и уменьшить число предположительных заключений.

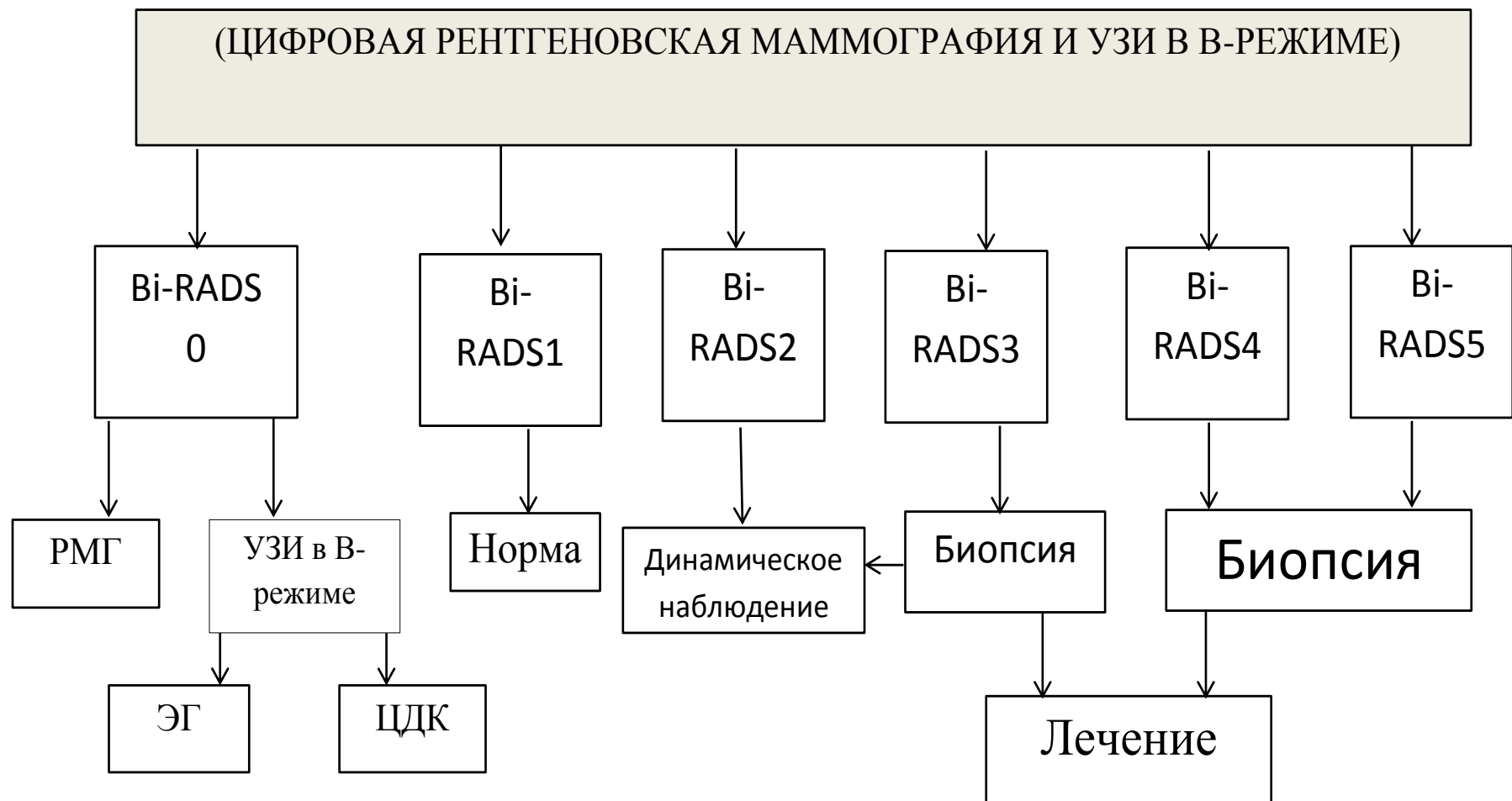


Рис. 21. Диагностический протокол обследования женщин с узловыми образованиями молочных желез.

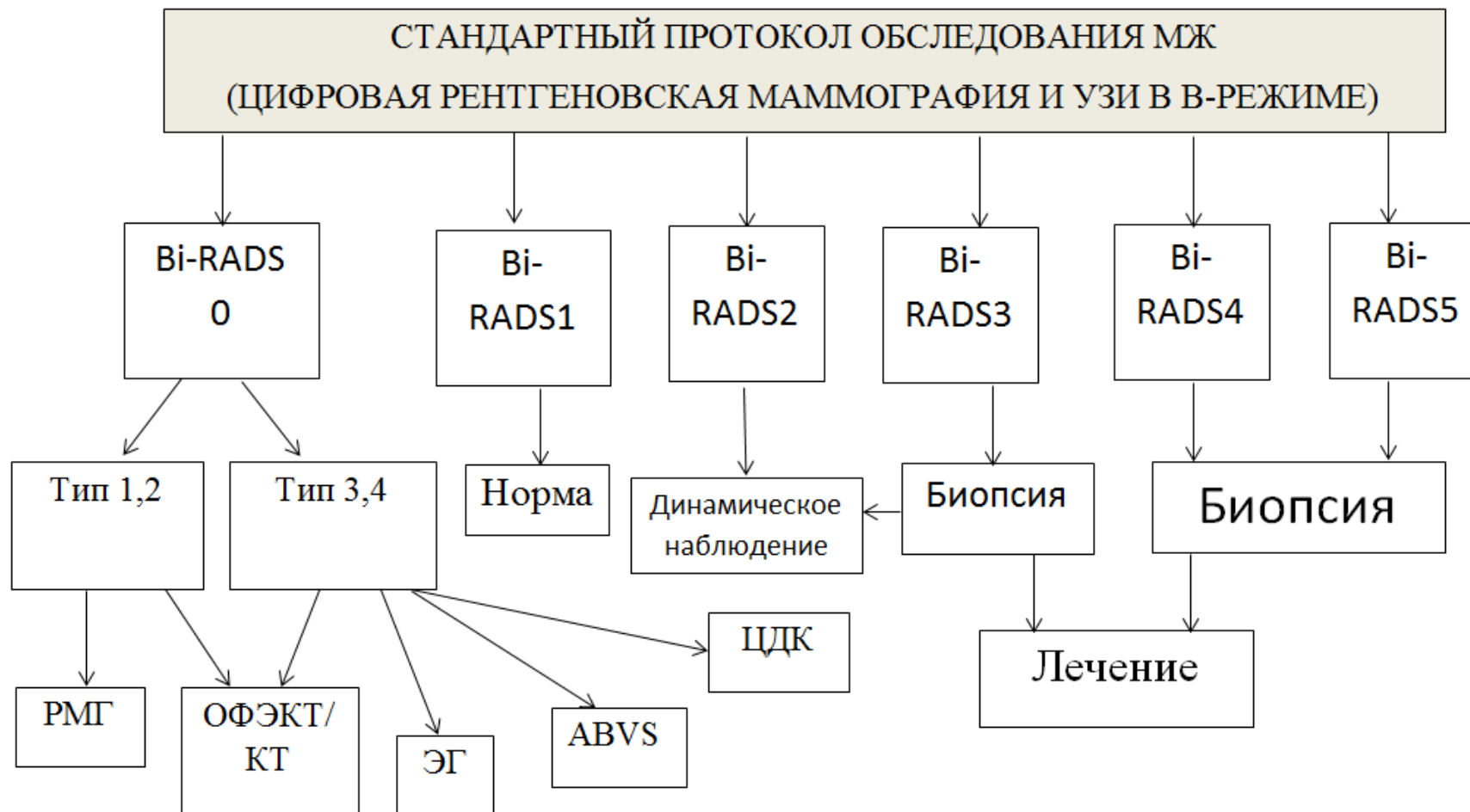


Рис. 22. Усовершенствованный диагностический протокол обследования женщин с узловыми образованиями молочных желез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий во всем мире перед практическим здравоохранением стоит вопрос о своевременной диагностике онкологической патологии молочных желез. В структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин от РМЖ актуальность этой проблемы обусловлена ежегодным прогрессирующим ростом в среднем на 4%. Основным путем снижения смертности является как оптимизация лечения, так и своевременность диагностики. Общеизвестные технологии обследования молочных желез значительно эволюционировали за счет перехода с аналоговой на цифровую маммографию, внедрения ультразвукового исследования в В - режиме с цветовым доплеровским картированием, эластографией и объемным сканированием. Использование core-биопсии позволило дополнить предоперационную диагностику полноценным гистологическим исследованием. Однако, несмотря на вышесказанное, более чем в 26% наблюдений окончательный диагноз устанавливался лишь после оперативного лечения. В последние годы совершенствование ультразвукового оборудования позволило оценить эластичность ткани, васкуляризацию, а так же послойно автоматизированно с возможностью последующей объемной реконструкции более детально исследовать молочные железы.

Наряду с традиционными методами обследования молочных желез (клинический осмотр, маммография, ультразвуковое исследование) появляются новые технологии, которые уже получили свое признание в других областях диагностики. Так, с появлением радиофармпрепарата ($Tc-99m$ -ТЕХНЕТРИЛ (MIBI)), способного избирательно накапливаться в клетке опухоли, стало возможным достигнуть выявления РМЖ на ранних, доклинических стадиях, успешное применение ультразвукового томосинтеза расширило диагностические рамки при исследовании молочных желез.

В 1990 – 2000 гг. начаты исследования по определению возможностей планарной маммосцинтиграфии (ПСГ) в оценке выявленных патологических образований в ткани МЖ. Однако из-за своей не достаточно высокой чувствительности (26 - 56%) при наличии узловых образований менее одного сантиметра, данный метод не получил своего широко применения.

На основании исследований последних лет были показаны значительные диагностические возможности, открывающиеся при использовании гибридных технологий радионуклидного исследования (ОФЭКТ) и рентгеновской томографии. Главным преимуществом такого метода является одновременное получение функциональной и анатомической информации об исследуемом органе. Однако работы, описывающие визуализацию патологических процессов в МЖ с помощью данной технологии, в современной литературе встречаются крайне редко.

При этом, следует отметить, что в ряде случаев информативность ультразвукового исследования достаточно противоречиво оценивается, что может быть связано с отсутствием стандартизированного подхода к его использованию.

Вследствие вышесказанного, целью исследования было улучшение результатов диагностики заболеваний молочных желез на основе использования современных радиологических и ультразвуковых технологий. Поставленная цель определила задачи исследования, которые включали в себя: изучение результатов применения стандартных методов обследования молочных желез (УЗИ в В-режиме и РМГ) в зависимости от возраста пациентов и рентгенологической плотности ткани молочной железы по классификации Wolfe, обоснование показаний к применению уточняющих методов диагностики узловых заболеваний молочных желез: ультразвукового томосинтеза и гибридного маммосцинтиграфического исследования с учетом плотности ткани по данным РМГ классификации Wolfe, изучены результаты комплексного применения уточняющих методов

ультразвуковой диагностики: эластографии, цветового доплеровского картирования и автоматизированного объемного сканирования молочных желез при рентгенологически плотном фоне ткани молочной железы, проведена оценка возможности гибридного маммосцинтиграфического исследования в дифференциальной диагностике узловых образований МЖ и определены семиотические признаки доброкачественных и злокачественных изменений на гибридных маммосцинтистограммах, а также оптимизирован алгоритм обследования женщин с диффузными и узловыми образованиями в молочных железах с учетом использования возможностей новых диагностических методов ОФЭКТ/КТ и АВVS в дифференциальной диагностике заболеваний.

Для достижения цели и решения поставленных задач было комплексно обследовано 638 женщин в возрасте от 20 до 69 лет (средний возраст $48 \pm 1,25$) с узловыми и диффузными изменениями в молочных железах. Все больные были разделены на две группы на основе возрастной градации. В первую группу были включены 239 женщин в возрасте 20-39 лет. Вторая группа состояла из 399 пациенток от 40 до 69 лет. Во всех возрастных группах преобладала фиброзно – кистозная мастопатия (ФКМ) - 366 (57,4%). Фиброаденомы обнаружены чаще у молодых женщин в возрасте до 40 лет - 62 (9,7%) случая. Внутрипротоковая папиллома (ВПП) встречалась почти в равных долях в обеих возрастных группах у 8 (0,13%) пациенток до 40 лет и 9 (0,14%) старшей возрастной группы, при этом фибролипомы – 12 (0,18%) случаев и участок локального фибросклероза у 58 (9,1%) пациенток чаще был выявлен в возрастной группе старше 40 лет.

По результатам обследования диффузные изменения в ткани молочной железы, в том числе в виде ФКМ, обнаружены у 531 пациентки, из которых в 173 случаях первой группы исследуемых и 358 - второй.

У пациенток первой группы образования выявлялись преимущественно размерами до 5 мм (93 случаев - 14,6%) случаях, при этом во второй группе исследуемых чаще определялись узловые образования варьировали от 15 мм

и выше, - 142 (22,3%) человека. РМЖ у пациенток моложе 40 лет был выявлен только в 5 (6,6%) наблюдениях, при этом размеры варьировали от 10 до 15 мм. У остальных 71 (93,4%) женщин в возрасте 40 лет и старше РМЖ был верифицирован в 51(67,1%) случаях, при размерах опухоли от 15 мм и выше. По гистологическому строению опухоль в 68 (89,5%) случаях в двух группах исследуемых была представлена преимущественно инвазивным типом а в остальных 8 (10,5%) наблюдениях не инвазивным.

Диагностический комплекс включал клиническое обследование, цифровую рентгеновскую маммографию, традиционное ультразвуковое исследование.

Рентгенологическое исследование проведено 450 (70,5%) пациенткам на маммографической установке AMULET (Fuji) с последующей передачей изображений на радиологические информационные станции с программным обеспечением фирмы Vidar. Чувствительность маммографии составила 80,9% для первой группы и 56,5% для второй группы. При расчёте чувствительности РМГ у пациенток обеих групп в зависимости от структурных типов по классификации Wolfe, было получено, что при структурных типах 1-2 РМГ составила 78,6%, в то время как в структурных типах 3-4 значения составили 65,9%.

Ультразвуковое исследование молочных желез выполняли 546 пациенткам на ультразвуковых сканерах: «EUB 6500 (HITACHI, Япония), регистрационное удостоверение МЗ РФ №2002/88. и «HI VISION 900» (HITACHI, Япония), регистрационное удостоверение МЗ РФ № ФСЗ 2007/002249 с линейным мультислотным датчиком 6-13 МГц и ультразвуковой диагностической системе ACUSON S2000 ABVS. Диагноз ФКМ был установлен у 275 (50,4%) исследуемых. РМЖ был дифференцирован с помощью данной методики в 24 (4,4%) случае. Таким образом, чувствительность данного метода у пациенток моложе 40 лет составила 90,8%, а у женщин старше 40 лет - 80,1%. В сравнении показателей чувствительности УЗИ в В-режиме у пациенток со

структурными типами 1-2, составившего 78,5% при 3-4 типах он был выше и составил 83,8%.

В нашем исследовании установлена большая чувствительность УЗИ в В-режиме у пациенток с плотным фоном ткани молочной железы, а применение РМГ более обосновано при исследовании женщин с преобладанием жировой ткани в железе, что и стало основополагающей причиной разделения их на две группы и выбора дальнейших методик в уточняющей диагностике: эластографии, цветового доплеровского картирования, ультразвукового томосинтеза и ОФЭКТ/КТ молочных желез.

Ультразвуковая эластография применялась 67 пациенткам, обеих групп для уточнения характера плотности выявленных образований в В-режиме.

Методика цветового доплеровского картирования использовалась при обследовании 65 пациенток обеих групп при обнаружении в В-режиме УЗИ очага неблагополучия с целью выявления особенностей его васкуляризации. При этом, злокачественный процесс характеризовался увеличением числа питающих сосудов, преимущественно по смешанному типу васкуляризации.

Ультразвуковой томосинтез молочных желез выполнен 39 пациенткам для визуализации изменений и их дифференцировки. Критериями выбора данной методики были: плотная структура фиброзной ткани, молодой возраст, наличие противопоказаний к проведению методов исследования с дозовой нагрузкой (период лактации). Признаками наличия патологических изменений являлся участок ткани, гипо-, ан-, или изоэхогенной структуры с чёткими или размытыми контурами, однородной либо дольчатой структуры, с включением кальцинатов. Из них, в 24 наблюдениях при проведении РМГ патологических процессов выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о существенном преимуществе автоматизированного объемного сканирования молочных желез в уточняющей диагностике очаговой патологии молочных желез по сравнению с традиционной рентгеновской маммографией и ультразвуковым исследованием, особенно при плотной структуре фиброзной ткани. Большим преимуществом метода

является отсутствие лучевой нагрузки, что позволяет проводить исследование беременным и женщинам в период лактации. Чувствительность методики ABVS в выявлении рака молочной железы по методу малой выборки в целом составила 99,9%, к доброкачественным узловым образованиям 77,1%.

Пункционная биопсия для дифференциальной диагностики при выявлении узлового компонента, выполнена 276 пациенткам, при этом под УЗИ контролем (core - биопсия) - 202 пациенткам и 74 пациенткам под контролем цифровой рентгеновской стереотаксической приставки.

ОФЭКТ/КТ молочных желез проводилось 29 пациенткам с диффузными изменениями в ткани железы, представляющими определенные трудности в диагностике стандартными методами, а именно в плане визуализации и дифференцировки узлового образования.

Если по данным планарной маммосцинтиграфии из 18 (62,06%) пациенток у 9 (31,03%) из них был верифицирован РМЖ, а у остальных 9 (31,03%) доброкачественные узловые образования, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в 25 (86,02%) визуализировался патологический очаг, при этом у 16 (55,17%) морфологически подтвержден диагноз РМЖ, а у 9 (31,03%) доброкачественные узловые образования;

При мультиспиральной компьютерной томографии в 22 (75,86%) наблюдениях результат был положительным, из них в 15 (51,72%) случаях был установлен диагнозом РМЖ, а в 7 (24,13%) - узловые образования доброкачественной природы.

По данным гибридной ОФЭКТ/КТ в 26 случаях (89,65%) результат был истинноположительным: у 17 пациенток (58,62%) верифицирован РМЖ, а у 8 (27,58%) – доброкачественные узловые образования.

При расчете чувствительности радиологических технологий по стандартным формулам статистического анализа установлено, что если чувствительность планарной маммосцинтиграфии составила – 64,2%, то

однофотонной эмиссионной компьютерной томографии уже 86,2%, компьютерной томографии - 81,4%, а однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией - 89,6%.

Специфичность гибридной методики составила - 100%, при планарной маммосцинтиграфии - 99,8%, при компьютерной томографии - 99,7%.

Точность планарной маммосцинтиграфии в выявлении патологического очага составила 62%, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии - 86,2%, мультиспиральной компьютерной томографии молочных желез – 75,8%, ОФЭКТ/КТ - 89,2%.

Если при использовании традиционных методов исследования полученное изображение интерпретировалось по одной или двум проекциям, то в результате такого гибридного исследования были достигнуты дополнительные возможности объемной визуализации выявленных изменений, что помогло четко локализовать патологический очаг относительно окружающей ткани для биопсии и последующего лечения. Помимо этого, с помощью молекулярной визуализации изменений в молочной железе, были получены дополнительные сведения о скорости роста и распространенности процесса.

Полученные результаты при ОФЭКТ/КТ технологии демонстрируют существенное преимущество метода в дифференциальной диагностике очаговой патологии в молочных железах по сравнению с результативностью рентгеновских методик и планарной маммосцинтиграфии, особенно при перестройке структуры фиброзной ткани и отеке.

Частые затруднения в стандартной диагностике отечно – инфильтративной формы рака молочной железы также успешно решаются при применении радиологических технологий в дифференцировке опухолевого узла относительно окружающей ткани за счет накопления РФП.

Таким образом, ультразвуковое исследование с автоматизированным объемным сканированием молочных желез является дополнительным методом в дифференциальной диагностике узловых образований и может быть включено в диагностическую тактику исследования у женщин с плотным фоном ткани железы (Тип 3 и Тип 4). Внедрение гибридного исследования молочных желез так же способно сократить количество ложноотрицательных результатов при выявлении РМЖ.

Благодаря совершенствованию возможностей УЗИ молочных желез и гибридных технологий, нами был дополнен диагностически рациональный протокол обследования женщин с узловыми образованиями молочных желез. В случаях недостаточной эффективности традиционных методов исследования для окончательного установления диагноза пациентам, отнесенным к категории Bi-RADS0, принятие решения о дальнейшей уточняющей диагностике должно быть основано на соотношении компонентов в ткани молочной железы по классификации Wolfe. В случаях с рентгенологически плотной структурой (Тип3-4) рекомендовано проведение ультразвуковых методов исследования: ЭГ, ЦДК, ультразвукового томосинтеза. При структурных типах 1-2, а также диффузных изменениях, сопровождающихся отеком ткани железы, целесообразно проведение ОФЭКТ/КТ. Это позволит сократить количество инвазивных вмешательств, необоснованного применения методик с лучевой нагрузкой, сократить количество динамических наблюдений и в короткий срок установить диагноз, что в итоге может сократить экономические затраты на диагностику и лечение.

ВЫВОДЫ

1. При использовании стандартных методов исследования молочных желез у женщин моложе 40 лет выявлена высокая чувствительность (80,4%) и специфичность (76,5%) при ультразвуковом исследовании в В-режиме и низкая чувствительность (66,4%) и специфичность (50,8%) при рентгеновской маммографии в структурных типах 1- 2 молочных желез по классификации Wolfe. В структурных типах 3- 4 при ультразвуковом исследовании в В-режиме наблюдалась высокая чувствительность (83,8%) и специфичность (93,7%) в обеих исследуемых группах женщин.

2. Обоснованием применения уточняющих методов диагностики при узловых и диффузных изменениях в молочных железах неясного генеза являлась оценка структуры молочной железы по классификации Wolfe. Ультразвуковой томосинтез молочных желез показан женщинам моложе 40 лет при неясном генезе изменений в молочных железах структурных типов 3,4. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией целесообразно при структурных типах 1- 2 молочных желез преимущественно у женщин старше 40 лет с диффузными изменениями молочных желез неясного генеза.

3. Дополнение комплекса ультразвуковых исследований (ультразвуковое исследование в В-режиме, цветное доплеровское картирование и эластография) методикой автоматизированного объемного сканирования при плотной структуре молочной железы (Тип 3- 4, по классификации Wolfe) повысило чувствительность ультразвуковой диагностики до 99,9% при злокачественных новообразованиях и до 80% при доброкачественных изменениях в молочных железах. Использование ультразвукового томосинтеза позволяет уточнить локализацию новообразования для его последующей диагностической биопсии, снижая

количество неоправданных пункций при доброкачественных узловых образованиях на 46 %.

4. Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, эффективна в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узловых образований на фоне диффузных изменений в ткани молочных желез у женщин старше 40 лет за счет выявления повышенного накопления радиофармпрепарата при РМЖ. Признаками доброкачественных образований на гибридных маммосцинтистограммах следует считать гиперденсивный участок повышенной плотности (20 ± 10 НУ) с четкими ровными контурами, гомогенной плотности, на фоне диффузного накопления радиофармпрепарата в молочной железе. Сцинтиграфически злокачественный процесс характеризовался наличием очага повышенного накопления РФП различной степени интенсивности, плотностью от 30 до 80 ед. НУ.

5. Включение уточняющих диагностических методов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и ультразвукового томосинтеза в алгоритм обследования женщин с диффузными и узловыми образованиями неясного генеза повышает результативность диагностики на 10,6%, а также позволяет сократить время и затраты на установление диагноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ультразвуковое исследование молочных желез с автоматизированным объемным сканированием (ультразвуковой томосинтез) показано женщинам с плотным фоном ткани железы (Тип 3- 4), имеющим противопоказания к рентгенологическим исследованиям (беременность, лактация и т.д.) и недостоверными результатами традиционного УЗИ в В-режиме.

2. При наличии по данным ультразвукового исследования в В-режиме признаков перестройки структуры ткани или выраженного отека, целесообразно проведение ОФЭКТ/КТ без предварительной рентгеновской маммографии.

3. Наличие ультразвуковых и ОФЭКТ/КТ признаков доброкачественного процесса является показанием к динамическому наблюдению за пациентками.

4. Наличие по данным ультразвукового томосинтеза и ОФЭКТ/КТ, характерных признаков злокачественных образований даже при отсутствии таковых при стандартных методах исследования, является показанием для последующего хирургического лечения.

5. Стандартные методы исследования не всегда позволяют выявить первичный очаг злокачественного процесса. В этом случае как уточняющий метод можно применить ОФЭКТ/КТ, который позволяет выявить наличие и локализацию очага путем накопления РФП для проведения в последующем аспирационной биопсии и получения гистологического материала.

Список литературы.

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований: заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни. /Е.М. Аксель, В.В. Двойрин. // М.: 1992.
2. Белилова Н.С. Факторы риска и профилактика рака. Часть II. / Н.С. Белилова, Ф.И. Белилов. // Клиническая медицина. - 2005. - №12. - С. 20-24.
3. Васильев А.Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины. / А.Ю. Васильев, А.Ю. Малый, Н.С. Серова. // М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2008. - 23 с.
4. Гилязутдинов И.А. Доброкачественные опухоли молочных желез: Руководство для врачей. / И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов. // Казань: Медлитература. - 2007. - 216 с.
5. Дабагов А.Р. Маммографический цифровой томосинтез в современной электронной медицине. / А.Р.Дабагов. // Журнал радиоэлектроники. - 2012. - №4. - С.1-7.
6. Давыдов М.И. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы. Большая конференция RUSSCO рак молочной железы. Рак молочной железы. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. // Материалы. Москва. – 2014. - С. 34.
7. Заболотская Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. / Н.В. Заболотская, В.С. Заболотский. // М.: ООО «Фирма СТРОМ». - 2010. - 256 с.
8. Захарова Н.А. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения / Н.А. Захарова, В.Ф. Семиглазов, S.W. Duffy. // М.: ГЭО-ТАР-Медиа. - 2011. - 176 с.
9. Зернов Д.И. Динамическая магнитно-резонансная маммография в дифференциальной диагностике неопределенных узловых или очаговых

- изменений (при подозрении на рак). / Д.И. Зернов, А.Б. Лукьянченко. // Медицинская визуализация. - 2006. - №6. - С. 99-106.
10. Кабин Ю.В. Применение ультразвуковой технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPure) в диагностике рака молочной железы. / Ю.В. Кабин, А.И. Громов, В.В. Капустин. // Диагностика и практика. - 2011. - №6. - с.47
 11. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. - 2013. - 28 с.
 12. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 10-12 с.
 13. Корженкова Г.П. Опыт использования цифровой маммографии. / Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин. // Радиология–практика. - 2009. - №6. - С. 42-48.
 14. Крылов В.В. Радионуклидная терапия в России: успехи, проблемы и перспективы. / В.В. Крылов, А.Ф. Цыб. // Радиационная онкология и ядерная медицина. - 2011. - Т. 1. - С. 68-77.
 15. Кулагина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. / Е.Ш. Кулагина. // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11. - №4. - С. 203-216.
 16. Летягин В.П. Факторы риска развития рака молочной железы. / В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким. // Маммология. - 2006. - №4. - С. 10-12.
 17. Мартынова Н.В. Определение диагностической эффективности современных методов визуализации / Н.В. Мартынова, Н.В. Нуднов, И.А. Головина. // Медицинская визуализация. - 2005. - №1. - С. 140-144.
 18. Призова Н.С. Методологические аспекты, результаты и перспективы

- скрининга рака молочной железы в крупном административном регионе / Н.С. Призова. // Дис. канд. мед.наук. - М: 2014 - 114 с.
19. Пьянов И.В. Диагностика злокачественных опухолей женской молочной железы методом трансмиссионной оптической томографии. / И.В. Пьянов. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2012. - №3-4. - С. 34-41.
20. Рожкова Н.И. Цифровая маммологическая клиника: технологии визуализации. / Н.И. Рожкова, В.А. Горшкова. // Специальное Издательство Медицинских Книг. - 2013. - 153 с.
21. Семиглазов В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова с соавт. // Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. Санкт – Петербург. - 2013. - 234 с.
22. Серебрякова С.В. Магнитно-резонансная семиотика рака молочной железы. / С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, Е.А. Южно. // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология. Онкогинекология. - 2009. - №3-4. - С. 20-25.
23. Сеницын В.И. Система описания и обработки данных исследования молочной железы. / В.И.Сеницын. // Маммологический атлас. М.: Медпрактика. - 2010. - 464 с.
24. Соколенко А.П. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в российской федерации / А.П. Соколенко, А.Г. Иевлева, Н.В. Митюшкина. // ActaNaturae (русскоязычная версия). - 2010. - Т.2. - № 4. - С. 35.
25. Солодкий В.А. Первый опыт томосинтеза для повышения диагностической эффективности заболеваний молочной железы. / В.А. Солодкий, Н.И. Рожкова, М.Л. Мазо. // Лечащий врач. - 2012. - №11. - С. 25-27.
26. Солодкий В.А. Первый опыт использования гибридной лимфографии

- для оценки лимфооттока в малом тазу после экстирпации матки. / В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Ю.М. Крейнина, Л.Н. Шевченко, И.А. Пятницкий // http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/piatnits2_v14.pdf (дата обращения 14.06.2015).
27. Тагиева Т.Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез / Т.Т. Тагиева. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. -№ 2. – 68 с.
28. Терновой С.К. Лучевая маммология. / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов. // М.: ГЭОТАР- Медиа. – 2007. - 128 с.
29. Тицкая А.А. Маммосцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl в диагностике рака молочной железы. / А.А. Тицкая, В.И. Чернов, Е.М. Слонимская, И.Г. Синилкин. // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - Т. 30. - №6. - С. 5-10.
30. Травина М.Л. Детская и подростковая маммология и лучевая диагностика. / М.Л. Травина. // REJR. - 2012. - Т.2. - №3. - С.25.
31. Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. /Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. // М.: ОНЦ РАМН. – 1997.
32. Труфанов Г.Е. МРТ в маммологии / Г.Е. Труфанов, С.В. Серебрякова, Е.А. Юхно. // Воен.- мед. Акад. – СПб.: Элби-СПб, - 2009. – 201 с.
33. Труфанов Г.Е. УЗИ с эластографией в маммологии. / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Л.И. Иванова. // СПб.: ЭЛБИ-СПб, - 2013. - 256 с.
34. Фишер У. Заболевания молочных желез [пер. с англ. под общей редакцией чл.- корр. РАМН, проф. Б.И. Долгушина] / У. Фишер, Ф. Баум, С. Люфтнер – Нагель. // М.МЕДпресс-информ. - 2009. - С. 12-13. - 255 с.
35. Фомин Д.К. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в диагностике патологии паращитовидных желез. / Д.К. Фомин, О.А. Борисова, А.А. Назаров, И.А.Пятницкий//

- http://vestnik.mcrr.ru/vestnik/v14/papers/piatnits1_v14. (дата обращения 14.06.2015).
36. Харченко В.П. Дифференциальная диагностика при синдроме узлового образования в аксиллярной области. / В.П. Харченко, Н.И. Рожкова, М.Л. Мазо, З.Д. Аминов. // Вестник РНЦПР. – 2005. - №5. URL.: http://vestnik.mcrr.ru/vestnik/v5/papers/harch4_v5.htm. (дата обращения 22.04.2015г.).
37. Хохлова Е.А. Возможности соноэластографии в уточняющей диагностике заболеваний молочных желез. / Е.А. Хохлова, А.В. Зубарев, Н.И. Рожкова. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2011. - №11. - С. 41-48.
38. Чеснокова Н.П. Факторы риска развития рака молочной железы /Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, В.Н. Плохов. // Успехи современного естествознания. - №1, - 2008.
39. Чиссов В.И. Злокачественные заболевания в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России». - 2012. - 260 с.
40. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.В. Ременник. // Российский онкологический журнал. - 1998. - №3. - С. 8-20.
41. Юренева С.В. Заместительная гормонотерапия: дискредитация и реабилитация (обзор литературы). / С.В. Юренева, В.Н. Коновалова, В.П. Сметник. // Проблемы репродукции. - 2009. - №2. - С. 74-78.
42. Al Mousa D.S. How mammographic breast density affects radiologists' visual search patterns. / D.S.Al Mousa, P.C. Brennan, E.A. Ryan et al. // AcadRadiol. – 2014. - Vol. 21(11). - P.1386-1393.
43. Altekruse S. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. / S. Altekruse, C.

- Kosary, M. Krapcho et al. // Bethesda. Md: National Cancer Institute. - 2010.
44. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009–2010. Atlanta: American Cancer Society; - 2009.
45. American College of Radiology. ACR BI-RADS Atlas 5th Edition 2013. URL.: [http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/Quality Safety/Resources/BIRADS/02%20Ultrasound/05%20%20BIRADS%20US%20Reporting.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/Quality%20Safety/Resources/BIRADS/02%20Ultrasound/05%20%20BIRADS%20US%20Reporting.pdf) (дата обращения 11.09.2015г.)
46. Assi V. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. / V. Assi, J. Warwick, J. Cuzick, S.W. Duffy. // Nat. Rev. Clin. Oncol. - 2011. - Vol. 9. - №1. - P. 33-40.
47. Baker J.A. Breast Tomosynthesis. / J.A. Baker, J.Y. Lo. // Academic Radiology. - 2011. - Vol. 18(10). - P.1298-1310.
48. Barr R.G. Real-time ultrasound elasticity of the breast: initial clinical results. /R.G. Barr. // Ultrasound Q. – 2010. - Vol. 26. - P.61–66.
49. Bassett L.W. Breast imaging. / L. W. Bassett, M.C. Mahoney, S.K. Apple, C.J. D’Orsi. // SAUNDERS. - 2011. CHAPTER 2. - P. 25-55.
50. Berg W.A. Diagnostic imaging breast. / W.A. Berg, R.I. Birdwell, E.C. Gombos et al. // S.L.S. Amirsys. - 2006. - 955 p.
51. Berghammer P. The efficacy of 99mTc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement. / P. Berghammer, H. Sinzinger. // Hell. J. Nucl. Med. - 2011. - Vol. 14. - №1. - P. 83.
52. Berry D.A. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer / D.A. Berry, K.A. Cronin, S.K. Plevritis et al. // N Engl J Med. - 2005. - Vol. 3533. - P.1784–1792.
53. Bijwaard H. Breast cancer risk from different mammography screening practices. / H. Bijwaard, A. Brenner, F. Dekkers et al. // Radiat Res. - 2010. – P. 367–376.
54. Booi R.C. Characterization of cysts using differential correlation coefficient values from two dimensional breast elastography: preliminary study. / R.C.

- Booi, P.L. Carson, two dimensional al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 12-21.
55. Boyd N.F. Mammographic density and risk of breast cancer. / N.F. Boyd. // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* - 2013. - P. 57-62.
56. Boyd N.F. Mammographic density and risk and detection of breast cancer. / N.F. Boyd, H. Guo, L.J. Martin et al. // *NEJM.* - 2007. - №56. - P. 227-236.
57. Boyd N.F. Mammographic density and breast cancer risk: current understand and future prospects. / N.F. Boyd, L.J. Martin, M.J. Yaffe, S. Minkin. // *Breast Cancer Res.* - 2011. - Vol. 13 - №6 URL.: <http://breast-cancer-research.com/content/13/6/223>. (Дата обращения 22.04.2015 г.).
58. Bray F. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 / F. Bray, J.S. Ren, E. Masuyer, J. Ferlay. // *Int. J. Cancer.* - 2013. - Vol. 132 - №5 - P. 1133-1145
59. Breen N. Reported drop in mammography: is this cause for concern? / N. Breen, K.A. Cronin, H.I. Meissner et al. // *Cancer.* - 2007. - Vol. 109. – P. 2405–2409
60. Brem R.F. Occult breast cancer: scintimammography with high-resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer. / R.F. Brem, J.A. Rapelyea, G. Zisman et al. // *Radiology.* - 2005. - №237. - P. 274-280.
61. Busilacchi P. Has color Doppler a role in the evaluation of mammary lesions? / P. Busilacchi, F. Draghi, L. Preda, C. Ferranti. // *J. Ultrasound.* - 2012. - Vol. 15. - №2. - P. 93-98.
62. Cameron J.L. *Current Surgical Therapy* / J.L. Cameron, A.M. Cameron. // by Saunders. - 2014. - № 11 - P. 568-571
63. Candelaria R.P. Breast Ultrasound: Current Concepts Seminars in Ultrasound, CT and MRI. / R.P. Candelaria, L. Hwang, R.R. Bouchard, G.J. Whitman. // - 2013. - Vol. 34 - №3. - P. 213-225.
64. Chang J.M. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in

- the diagnosis of benign and malignant breast diseases. / J.M. Chang, W.K. Moon, N. Cho et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. - Vol. 129. - P.89–97.
65. 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, K.M. Woo. // URL.: <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.12.10416>
66. Chang R.F. Solid breast masses: neural network analysis of vascular features at three-dimensional power Doppler US for benign or malignant classification. / R.F. Chang, S.F. Huang, W.K. Moon et al. // *Radiology.* – 2007. - Vol. 243. - P. 56–62.
67. Chen C.M. Breast lesions on sonograms: computer-aided diagnosis with nearly setting-independent features and artificial neural networks. / C.M. Chen, Y.H. Chou, K.C. Han, G.S. Hung, C.M. Tiu, H.J. Chiou, S.Y. Chiou. // *Radiology.* – 2003. – Vol. 226. - P.504-514.
68. Chen D.R. Computer-aided diagnosis for 3-dimensional breast ultrasonography. / D.R. Chen, R.F. Chang, W.M. Chen, W.K. Moon. // *Arch Surg.* - 2003. - Vol. 138 - P. 296-302.
69. Cho N. Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color doppler US – influence on radiologist accuracy. / N. Cho, M. Jang, C.Y. Lyou. // *Radiology.* - 2012. - Vol. 262. - №1. - P. 80-90.
70. Cho N. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. / N. Cho, W.K. Moon, H.Y. Kim et al. // *J Ultrasound Med.* – 2010. - Vol. 29. - P. 1–7.
71. Cho N. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. / N. Cho, W.K. Moon, J.S. Park et al. // *Korean J. Radiol.* - 2008. - Vol. 9. - № 2. - P. 111-118.
72. Cho N. Real-time US. Elastography in the differentiation of suspicious

- microcalcifications on mammography. / N. Cho, W.K. Moon, J.S. Park. // EurRadiol. - 2009. - Vol.19. - P. 1621–1628.
73. Choi J.J. Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer. / J.J. Choi, B.J. Kang, S.H. Kim et al. // J Ultrasound Med. – 2011. - Vol. 30. – P. 429–436.
74. Colin C. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? / C. Colin, V. Prince, P.J. Valette. // Eur. J. Radiol. - 2013. - Vol. 82. - №3. - P. 404-411.
75. Devi B.C. Reducing by half the percentage of late-stage presentation for breast and cervix cancer over 4 years: a pilot study of clinical downstaging in Sarawak, Malaysia / B.C. Devi et al. // Ann. Oncol. – 2007. - Vol.18. - P.1172-1176
76. Devi B.C. Reducing by half the percentage of late-stage presentation for breast and cervix cancer over 4 years: a pilot study of clinical downstaging in Sarawak, Malaysia. /B.C. Devi, T.S. Tang, M. Corbex. // Ann Oncol. - 2007. - №18 - P. 1172–76.
77. Drukteinis J.S. Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. / J.S. Drukteinis, B.P. Mooney, C.I. Flowers, R.A. Gatenby. // Am. J. Med. - 2013. - Vol. 126. - №6. - P. 472-479.
78. Erbas B. Incidence of invasive breast cancer carcinoma in situ in a screening program by age: should older women continue screening? / B. Erbas, A. Amos, A. Fletcher et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2004. - Vol. 13. - №10. - P. 1569-1573.
79. Feng S.S. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization. / S.S. Feng, I. Sechopoulos. // Radiology. - 2012. - Vol. 263 (1). - P. 35-42.
80. Ferlay J. GLOBOCAN-2008 v 3.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. / J. Ferlay, H. Shin, F. Bray et al. // International agency for research on cancer. URL.: <http://globocan.iarc.fr>

(Дата обращения: 22.04.2015 г.)

81. Ferrara A. Nuclear imaging in breast cancer. / A. Ferrara. // Radiol. Technol. - 2010. - Vol. 81. - №3. - P. 233-246.
82. Ferri F.F. Ferri's Clinical Advisor / F.F. Ferri. // Mosby. - 2014. - Vol. 1632. - P. 184-187.
83. Gadducci A. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. / A. Gadducci, M. E. Guerrieri, A.R. Genazzani. // Minerva Ginecol. - 2012. - Vol. 64. - №1. - P. 67-74.
84. Gakwaya A. Cancer of the breast: 5-year survival in a tertiary hospital in Uganda. / Gakwaya A. et al. // Br J Cancer. – 2008. - Vol. 99. - P. 63-67
85. Garcia –Manso A. Study of the effect of breast tissue density on detection of masses in mammograms. /A. Garcia –Manso, C.J. Garcia-Orellana, H.M. Gonzalez-Velasco et al. // Comput. Math. Methods Med. - 2013. URL.: <http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2013/213794/>. (Дата обращения: 22.04.2015 г.).
86. Gheonea I.A. Sonoelastography of breast lesions: a prospective study of 215 cases with histopathological correlation. / I. A. Gheonea, L. Donoiu, D. Camen et al. // Rom. J. Morphol. Embryol. - 2011. - Vol. 52. - №4. - P. 1209-1214.
87. Gheonea I.A. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. / I.A. Gheonea, Z. Stoica, S. Bondari. // Indian J. Radiol. Imaging. - 2011. - Vol. 21. - №4. - P. 301-305.
88. Ginat D.T. US elastography of breast and prostate lesions. / D.T. Ginat, S.V. Destounis, R.G. Barr et al. // Radiographics - 2009. - Vol. 29. - №7. - P. 2007–2016.
89. Girardi V. Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography. / V. Girardi, M. Tonegutti, S. Ciatto, F. Bonetti. // Breast. - 2013. - Vol. 22. - №5. - P. 806-809.

90. Golatta M. Interobserver reliability of automated breast volume scanner (ABVS) interpretation and agreement of ABVS findings with hand held breast ultrasound (HHUS), mammography and pathology results. / M. Golatta, D. Franz, A. Harcos et al. // Eur. J. Radiol. - 2013. - Vol. 82. - №8. - P. 332-336.
91. Granader E.J. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer recommendation using an evidence-based approach / E.J. Granader, B. Dwamena, R.C. Carlos. // Acad. Radiol. – 2008. – Vol. 15. - №12. – P. 1590-1595.
92. Hagen A.I. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA- associated breast cancer in a national prospective series / A.I. Hagen, K.A. Kvistad, L. Maehle et al. // Breast. – 2007. - №16. - P. 367-374.
93. Harford J.B. Breast cancer early detection in low-income and middle-income countries: do what you can versus one size fits all. / J.B. Harford. // Lancet Oncol. - 2011. - No 12. - P. 306-312.
94. Harvey J.A. Reported mammographic density: film-screen versus digital acquisition. / J.A. Harvey, C.C. Gard, D.L. Miglioretti et al. // Radiology. - 2013. - Vol. 266. - №3 - P. 752-758.
95. Hatzung G. Sonoelastography in the diagnosis of malignant and benign breast lesions: initial clinical experiences. / G. Hatzung, S. Grunwald, M. Zygmunt et al. // UltraschallMed. – 2010. – Vol. 31. - №6. – P. 596–603
96. Hausauer A.K. Recent breast cancer trends among Asian/Pacific Islander, Hispanic, and African- American women in the US: changes by tumor subtype. / A.K. Hausauer, T.H. Keegan, E.T. Chang, C.A. Clarke. // BreastCancerRes. – 2007. URL.: <http://www.breast-cancer-research.com/content/9/6/R90> (дата обращения 25.01. 2016)
97. Hendrick R.E. Breast MRI Fundamentals and Technical Aspects. / R.E. Hendrick. // N.Y.:Springer. - 2008. - 251 p.

98. Hendrick R.E. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. / R.E. Hendrick, E.D. Pisano, A. Averbukh et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2010. – Vol. 194. – P. 362–369.
99. Hofvind S. Screening-detected breast cancers: discordant independent double reading in a population-based screening program. / S. Hofvind, B.M. Geller, R.D. Rosenberg, P. Skaane. // Radiology. – 2009. - Vol. 253(3) - P.652-660.
100. Hollenbeck S. Mammographic density: intersection of science, the law, and clinical practice. / S. Hollenbeck, P. Kelly, V. Seewaldt. // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. - 2013. - P. 63-69.
101. Hooley R.J. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act. / R.J. Hooley, K.L. Greenberg, R.M. Stackhouse et al. // Radiology. - 2012. - Vol. 265. - №1. - P. 59-69.
102. Horner M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. / M. Horner, L. Ries, M. Krapcho, et al. // Bethesda, Md: National Cancer Institute; - 2009. URL.: <http://www.whilesociencesleeps.com/pdf/577.pdf> (Дата обращения: 28.08.2015).
103. Horvath E. Parallel artery and vein: sign of benign nature of breast masses. / E. Horvath , C. Silva, G. Fasce et al. // AJR Am. J. Roentgenol. - 2012. - Vol. 198. - №1. - P. 76-82.
104. Hsiao Y.H. Characterization of benign and malignant solid breast masses: harmonic versus nonharmonic 3D power Doppler imaging. / Y.H. Hsiao, Y.L. Huang, W.M. Liang et al. // Ultrasound Med Biol. – 2009. – Vol. 35. – P. 353–359.
105. Huang S.F. Analysis of tumor vascularity using three-dimensional power Doppler ultrasound images. / S. F. Huang, R.F. Chang, W.K. Moon et

- al. // IEEE Trans Med Imaging. – 2008. – Vol. 27. –P. 320–30.
106. ICSN data: Policies on Number of View and Double-Reading for Breast Cancer Screening Programs in 27 Countries, 2007–2008. Last modified: 24 February 2011.
107. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. /A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno et al. // Radiology. - 2006. - Vol. 239. - №2. - P.341–350.
108. Jacobs L. Early Diagnosis and Treatment of Cancer. / L. Jacobs, C.A. Finlayson. // Breast Cancer. - 2010. - No.8. - P.125-139.
109. Jansen S.A. Ductal carcinoma in situ: x-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast MR- imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model / S.A. Jansen, T. Paunesku, X. Fun et al. // Radiology. – 2009. - Vol. 253. - №2. – P. 399-406.
110. Jemal A. Cancer statistics, 2009. / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al. // CA Cancer J Clin. – 2009. – Vol. 59. - P.225–249
111. Kathy H. Breast Tomosynthesis – Experts discuss their current use of the 3D mammography tool / H. Kathy. // Radiology Today. - 2013. - Vol. 14 - No 6. - P.26.
112. Kerlikowske K. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. / K. Kerlikowske, W. Zhu, R.A. Hubbard et al. // JAMA Intern. Med. - 2013. - Vol. 173. - №9. - P. 807-816.
113. Kiely B.E. Practicalities of developing a breast magnetic resonance imaging screening service for women at high risk for breast cancer. / B.E. Kiely, L.K. Hossack, C.L. Shadbolt et al. // ANZ J. Surg. - 2011. - Vol. 81. - №10. - P. 688-693.
114. Kornecki A. Current Status of Breast Ultrasound. / A. Kornecki. // Canadian Association of Radiologists Journal. - 2011. - Vol. 62. - Issue 1. - P. 31-40.

115. Kuhl C.K. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: A prospective observational study. / C.K. Kuhl, S. Schrading, H.B. Bieling et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol.370. – P.485-492.
116. Kumm T.R. Elastography for the characterization of breast lesions: initial clinical experience. / T.R. Kumm, M.M. Szabunio. // *Cancer Control*. - 2010. - Vol. 17. - №3. - P. 156-161.
117. Kwak J.Y. Power Doppler sonography: evaluation of solid breast lesions and correlation with lymph node metastasis. / J.Y. Kwak, E.K. Kim, M.J. Kim et al. // *Clin. Imaging*. - 2008. - Vol. 32. - №3. - P. 167-171.
118. Lehman C.D. Cancer yield of mammography, MRI, and ultrasound in high risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. / C.D. Lehman, C. Isaacs, M.D. Schnall et al. // *Radiology*. – 2007. – Vol. 244. – P.381-388.
119. Leong L.C. A prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound. / L.C. Leong, L.S. Sim, Y.S. Lee et al. // *ClinRadiol*. – 2010. - Vol.65. - №11. – P. 887–94.
120. Lerman H. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: The role of SPECTCT / H. Lerman, U. Metser, G. Lievshitz et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2006. – Vol. 33. – P. 329-337.
121. Li T. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. / T. Li, L. Sun, N. Miller et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. - 2005. - №14. - P. 343-349.
122. Liu Y. Intakes of alcohol and folate during adolescence and risk of proliferative benign breast disease. / Y. Liu, R.M. Tamimi, C.S. Berkey et al. // *Pediatrics*. - 2012. - Vol. 128. - №5. - P. 1192-1198.
123. Ma I., Dueck A., Gray R. et al. Clinical and self-breast examination

- remain important in the era of modern screening / I. Ma, A. Dueck, R. Gray et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2012. - Vol. 19. - P. 1484-1490.
124. Mansour S.M. Elastography ultrasound and questionable breast lesions: Does it count? / S.M. Mansour, O.S. Omar. // *European Journal of Radiology.* - 2012. - Vol. 81. - P. 3234-3244.
125. Massardo T. Planar Tc99m-sestamibi scintimammography should be considered cautiously in the axillary evaluation of breast cancer protocols: results of an international multicenter trial. / T. Massardo, O. Alonso, A. Llamas-Ollier et al. // *BMC Nucl. Med.* - 2005. - Vol. 5. - №4. URL.: <http://www.biomedcentral.com/1471-2385/5/4>. (Дата обращения 22.04.2015).
126. Mesaki K. Differentiation of benign and malignant breast tumors using Doppler spectral parameters including acceleration time index. / K. Mesaki, N. Hisa, K. Kubota et al. // *Oncol. Rep.* - 2003. - Vol. 10. - №2. - P. 945-950.
127. Mitka M. New ultrasound “elasticity” technique may reduce need for breast biopsies. / M. Mitka. // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - №5. – 455 p.
128. Mitra I. Breast cancer screening in developing countries. / I. Mitra. // *Preventive Medicine.* - 2011. - Vol. 53. - No3. - P.121-122.
129. Mitra I. Screening for breast cancer: is it globally applicable? / I. Mitra. // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* - 2008. – Vol. 5. №2. - P. 60-61.
130. Moon W.K. Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification. / W.K. Moon, C.S. Huang, W.C. Shen et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2009. – Vol. 35. - №11. – P. 1794–1802.
131. Morán P. A survey of patient dose and clinical factors in a full field digital mammography system. / P. Morán, M. Chevalier, J.I. Ten et al. // *Radiation Protection Dosimetry.* - 2005. - Vol.114 (1-3) - P. 375-379.
132. Mori M. Elastographic evaluation of mucinous carcinoma of the

- breast. / M. Mori. // *Breast Cancer*. - 2012. –Vol. 19. - №1. – P. 60–63.
133. Morris E.A. Breast MRI: diagnosis and intervention. / E.A. Morris, L. Liberman // N.Y.:Springer. - 2005. - P. 3-23.
134. Morrow M. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. / M. Morrow, J. Waters , E. Morris. // *Lancet*. - 2011. - Vol. 9805. – P. 1804-1811.
135. Murphy C.D. The American Cancer Society guidelines for breast screening with magnetic resonance imaging: an argument for genetic testing. / C.D. Murphy, J.M. Lee, B. Drohan et al. // *Cancer*. - 2008. - Vol. 113. - №11. - P. 3116-3120.
136. Nadrljanski M.M. Breast ductal carcinoma in situ: morphologic and kinetic MRI findings. / M.M. Nadrljanski, B.B. Markovic, Z.C. Milosevic. // *Iran. J. Radiol*. - 2013. - Vol. 10. - №2. - P. 99-102.
137. Obdeijn I.M. Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. / I.M. Obdeijn, C.E. Loo, A.J. Rijnsburger et al. // *Breast Cancer Res Treat*. – 2010. – Vol. 119. – P.399-407.
138. Okonkwo Q.L. Breast cancer screening policies in developing countries: a cost-effectiveness analysis for India. / Q.L. Okonkwo, G. Draisma, A. Kinderen, M.L. Brown, H.J. Koning. // *J Natl. Cancer Inst*. - 2008. – Vol. 100. - P.1290-1300.
139. Parajuly S.S., Lan;Y., Yan L. et al. Breast elastography: a hospital-based preliminary study in China. / S.S. Parajuly, Y. Lan, L. Yan et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. - 2010. - Vol. 11. - №3. - P. 809-814.
140. Park S.K. Risk Factors and Control Strategies for the Rapidly Rising Rate of Breast Cancer in Korea. / S.K. Park, Y. Kim, D. Kang et al. // *J. Breast Cancer*. - 2011. - Vol. 14. - №2. - P. 79-87.
141. Parkin D.M. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. / D.M. Parkin. // *Br J Cancer*. -

2011 - №6. – Vol. 105. - P. 2-5.

142. Parkin D.M. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Summary and conclusions. / M. Mori, H. Tsunoda, N. Kawauchi et al. // *Br J Cancer*. - 2011 - №6. – Vol.105. - P. 77-81.
143. Parris T. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458. / T. Parris, D. Wakefield, H. Frimmer. // *Breast J*. - 2013. - Vol. 19. - №1. - P. 64-70.
144. Perry N. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, fourth edition – summary document. / N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf et al. // *Ann Oncol*. – 2008. - №4 – P. 614–622.
145. Popiela T.J. The use of magnetic resonance mammography in women at increased risk for developing breast cancer. / T.J. Popiela, W. Kibil, I. Herman-Sucharska, A. Urbanik. // *Wideochir. Inne. Tech. Malo Inwazyjne*. - 2013. - Vol. 8. - №1. - P. 55-62.
146. Prionas N.D. Contrast-enhanced Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience. / N.D. Prionas, K.K. Lindfors, S. Ray et al. // *Radiology*. - 2010. - Vol. 256. - №3. - P. 714-723
147. Rasu R.S. Effect of educational level on knowledge and use of breast cancer screening practices in Bangladeshi women. / R.S. Rasu et al. // *Health Care Women Int*. - 2011. - Vol. 32. - P. 177-189.
148. Razzaghi H. Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. / H. Razzaghi, M.A. Troester, G.L. Gierach. // *Breast Cancer Res*. - 2013. - Vol. 15. - №5. URL.: <http://breast-cancer-research.com/content/15/5/R76>. (Дата обращения 22.04.2015).
149. Razzaghi H. Mammographic density and breast cancer risk in White and African American Women. / H. Razzaghi, M.A. Troester, G.L. Gierach et al. // *Breast Cancer Res Treat*. - 2012. - Vol. 135. - №2. - P. 571-580.

150. Regini E. Role of sonoelastography in characterising breast nodules. Preliminary experience with 120 lesions. / E. Regini, S. Bagnera, D. Tota et al. // Radiol. Med. - 2010. - Vol. 115. - №4. - P. 551-562.
151. Ren B. Investigation of practical scoring methods for breast density. / B. Ren, A.P. Smith, J. Marshall. // Lecture Notes in Computer Science. - 2010. - №6136. - P.651-658.
152. Riedl C.C. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer / C.C. Riedl, L. Ponhold, D. Flory et al. // ClinCancer Res. – 2007. – Vol. 15. - №13. – P. 6144-52.
153. Sadigh G. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring. / G. Sadigh, R.C. Carlos, C.H. Neal, B.A. Dwamena. // Breast Cancer Res. Treat. - 2012. - №133. - P. 23-35.
154. Salem D.S. Breast imaging in the young: the role of magnetic resonance imaging in breast cancer screening, diagnosis and follow-up. / D.S. Salem, R.M. Kamal, S.M. Mansour. // J. Thorac Dis. - 2013. - №5. - P. 9-18.
155. Samphao S. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. / S. Samphao, J. Wheeler, E. Rafferty et al. // Am. J. Surg. – 2009. – Vol. 198. - №4. – P. 538-543.
156. Sangma M.B.M. Clinico-pathological study on benign breast diseases. / M.B. M. Sangma, K. Panda, S.A. Dasiah. // J. Clin. Diagn. Res. - 2013. - Vol. 7. - №3. - P. 503-506.
157. Santen R.J. Assessing individual risk for breast cancer: role of oestrogens and androgens. / R.J. Santen. // Breast Cancer Res. - 2008. - №10. - Suppl. 4. – 10 p.

158. Saslow D. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. / D. Saslow, C. Boates, W. Burke et al. // CA Cancer J Clin. – 2007. – Vol. 57. – P. 75–89. URL.: <http://caonline.amcancersoc.org> [Дата обращения 14.09.2015].
159. Scaperrotta G. Role of sonoelastography in nonpalpable breast lesions. / G. Scaperrotta, C. Ferranti, C. Costa et al. // EurRadiol. - 2008. - Vol. 18. - №11 - P. 2381 -2389.
160. Schulz-Wendtland R. Digital mammography: an update. / R. Schulz-Wendtland, M. Fuchsjägerb, T. Wackerc et al. // Eur J Radiol. – 2009. – Vol. 72. - №2. – P. 258- 265.
161. Sehgal C.M. A review of breast ultrasound. / C.M. Sehgal, S.P. Weinstein, P.H. Arger, E.F. Conant. // J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia. - 2006. - Vol. 11. - №2. - P. 113-123.
162. Shao Z. Morphological distribution and internal enhancement architecture of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-mass-like breast lesions: a meta-analysis. / Z. Shao, H. Weang, X. Li et al. // Breast J. - 2013. - Vol. 19. - №3. - P. 259-268.
163. Shen Z.Y. Correlation between Blood Flow Signal of Color Flow Imaging and Nottingham Prognostic Index in Patients with Breast Carcinoma. / Z.Y. Shen, B. Hu, M. F. Wu. // Breast Care. - 2012. - Vol. 7. - №2. - P. 126-130.
164. Sinclair N. Accuracy of screening mammography in older women. / N. Sinclair, B. Littenberg, B. Geller, H. Muss. // AJR Am. J. Roentgenol. - 2011. - Vol. 197. - №5. - P. 1268-1273.
165. Smetherman D.H. Screening, imaging, and image-guided biopsy techniques for breast cancer. / D.H. Smetherman. // Surg. Clin. North. Am. - 2013. - Vol. 93. - №2. - P. 309-327.
166. Smith R.A. The randomised trials of breast cancer screening what have

- we learned. / R.A. Smith, S.W. Duffy, R. Gabe et al. // Radiol. Clin. N. Am. - 2004. - №42. - P. 793-806.
167. Sree S.V. Breast imaging: a survey. / S.V. Sree, E.Y. Ng, R.U. Acharya, O. Faust. // World J. Clin. Oncol. - 2011. - Vol. 2. - №4. - P. 171-178.
168. Surti S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. / S. Surti. // Semin. Nucl. Med. - 2013. - Vol. 43. - №4. - P. 271-280.
169. Sutton E.J. Incidence of Internal Mammary Lymph Nodes with Silicone Breast Implants at MR Imaging after Oncoplastic Surgery. / E.I. Sutton, E.J. Watson, G. Gibbons et al. // Radiology. - 2015. - №2. - P. 381-387.
170. Svahn T. Dose reduction and its influence on diagnostic accuracy and radiation risk in digital mammography: an observer performance study using an anthropomorphic breast phantom. / T. Svahn, B. Hemdal, M. Ruschin et al. // Br J Radiol. - 2007. - Vol. 80. - P. 557-562.
171. Tabar L. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. / L. Tabar, B. Vitak, T.H. Chen et al. // Radiology. - 2011. - Vol.260. - № 3. - P. 658-663.
172. Tanter M. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. / M. Tanter, J. Bercoff, A. Athanasiou et al. // Ultrasound MedBiol. - 2008. - Vol. 34. - № 9. - P. 1373-1386.
173. Tardivon A. Neuenschwander S. Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions. / A. Tardivon, C. Khoury, F. Thibault et al. // J Radiol. - 2007. - Vol. 88. - №5. - P. 657-662.
174. Tesic V. Mammographic density and estimation of breast cancer risk in intermediate risk population. / V. Tesic, B. Kolaric, A. Znaor et al. // Breast J. - 2013. - Vol. 19. - №1. - P. 71-78.

175. Thitaikumar A. Breast tumor classification using axial shear strain elastography: a feasibility study. / A. Thitaikumar, L.M. Mobbs, C.M. Kraemer-Chant et al. // *Phys Med Biol.* – 2008. – Vol. 53. - №17. – P. 4809–4823.
176. Tice J.A. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. / J.A. Tice, E.S. O'Meara, D.L. Weaver et al. // *J. Natl. CancerInst.* - 2013. - Vol. 105. - №14. - P. 1043-1049.
177. Trocchi P. Mammographic density and interobserver variability of pathologic evaluation of core biopsies among women with mammographic abnormalities. / P. Trocchi, G. Ursin, O. Kuss et al. // *BMC Cancer.* - 2012. - Vol. 12. - №554. URL.: [http:// www.biomedcentral.com/1471-2407/12/554](http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/554). (Дата обращения: 22.04.2015 г.).
178. Wang S.Y. Variability of Preoperative Breast MRI Utilization among Older Women with Newly Diagnosed Earlystage Breast Cancer. / S.Y. Wang, B.A. Virnig, T.M. Tuttle et al. // *Breast J.* - 2013. - Vol. 19. - №6. - P. 627-636.
179. Warner E. Systematic review: Using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. / E. Warner, H. Messersmith, P. Causer et al. // *Ann intern Med.* – 2008. – Vol.148 – P.671-679.
180. Weir R. Risk factors for breast cancer in women. Asystematic review of the literature. / R. Weir, P. Day, W. Ali. // *NZHTA REPORT.* - 2007. - №2. - P. 13-28.
181. WHO Reference Group on Global Health Statistics Report of the 1st meeting WHO, Geneva, 9-10 December 2013 URL.: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
182. Wolfe J.N. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. / Wolfe J.N., Saftlas A.F., Salane M. // *American Journal of Roentgenology.* – 1987. – Vol.148. -№6. – P. 1087-1092.

183. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. / J. Woo. // - 2006. - Part 1. URL.: <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html> (дата обращения: 09.06.2015).
184. Xu H.B. Tc-99m sestamibi scintimammography for the diagnosis of breast cancer: meta-analysis and meta-regression. / H.B. Xu, L. Li, Q. Xu. // Nucl. Med. Commun. - 2011. - Vol. 32. - №11. - P. 980-988.
185. Yang W. Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions. / W. Yang, P.J. Dempsey. // Radiol. Clin. North Am. - 2007. - Vol. 45. - №5. - P. 845-861.
186. Yankaskas B.C. Effect of observing change from comparison mammograms on performance of screening mammography in a large community-based population. / B.C. Yankaskas, R.C. May, J. Matuszewski et al. // Radiology. - 2011. - Vol. 261. - №3. - P. 762-770.
187. Zonderland H. Bi-RADS for mammography and ultrasound 2013 updated version. / H. Zonderland, R. Smithuis. // URL.: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p53b4082c92130/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013.html> (Дата обращения 07.09.2015г.).