

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РФ

На правах рукописи

Ефремова Мария Петровна

**ТРЕХМЕРНОЕ АВТОМАТИЧЕСКОЕ СКАНИРОВАНИЕ –
СОНОТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гажонова Вероника Евгеньевна

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Возрастные особенности анатомического строения молочной железы и их эхографическое отображение.....	11
1.2 Стандартные и внедряемые скрининговые методы лучевой диагностики рака молочной железы	15
1.3 Возможности лучевых методов визуализации в предоперационной оценке и стадировании выявленного образования молочной железы.....	25
1.4 Трехмерная автоматическая сонотомография в диагностике рака молочной железы.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	46
2.1 Общая характеристика больных.....	46
2.2 Комплекс клинико-лучевых методов исследования молочной железы.....	54
2.3 Методы верификации образований молочной железы BI-RADS 3-5..	58
2.4 Методика автоматической сонотомографии молочной железы.....	60
2.5 Статистическая обработка материала.....	64
Глава 3. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ТРЕХМЕРНЫХ ДАННЫХ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СОНОТОМОГРАФИИ.....	67
Глава 4. РАЗРАБОТКА ЭХОСЕМИОТИКИ НЕИЗМЕНЕННОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСНОВНЫХ ЕЁ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СОНОТОМОГРАФИИ.....	83

4.1 Эхоэмиотика неизменной молочной железы при выполнении автоматической сонотографии.....	83
4.2 Возможности автоматической сонотографии в оценке железистого типа строения молочной железы при сопоставлении с рентгеновской маммографией.....	90
4.3 Особенности эхоэмиотики новообразований молочной железы	93
4.3.1 Сонотографическая картина доброкачественных заболеваний молочной железы.....	95
4.3.2 Сонотографическая картина злокачественных образований молочной железы.....	104
4.3.3 Сонотографическая картина послеоперационных рубцов и эндопротезов молочной железы.....	115
Глава 5. АВТОМАТИЧЕСКАЯ СОНОТОМОГРАФИЯ И ЕЕ МЕСТО В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	128
5.1 Разработка дифференциально-диагностических критериев доброкачественных и злокачественных образований молочной железы по данным автоматической сонотографии.....	128
5.2 Анализ диагностической информативности автоматической сонотографии.....	133
5.3 Место автоматической сонотографии в комплексном алгоритме обследования молочных желез.....	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	146
ВЫВОДЫ.....	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЗГТ заместительная гормональная терапия
- ИД импульсно-волновой доплер
- КОК комбинированные оральные контрацептивы
- ЛУ лимфатические узлы
- МЖ молочная железа
- МРТ магнитно-резонансная томография
- МСГ маммосцинтиграфия
- РМГ рентгеновская маммография
- РМЖ рак молочной железы
- СТГ сонотомография
- СЭГ соноэластография
- ТАПБ тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия
- ТДПЕ – терминальная дольково-протоковая единица
- ТН трижды негативный тип РМЖ
- УЗ ультразвуковой
- УЗА ультразвуковая ангиография
- УЗИ ультразвуковое исследование
- ЦДК цветовое доплеровское картирование
- ЭД энергетический доплер
- 2D УЗИ ультразвуковое исследование в двумерном режиме
- DCIS внутрипротоковая карцинома in situ
- ER рецепторы эстрогена
- IR индекс резистентности
- PgR рецепторы прогестерона

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей у женщин. В структуре онкологической заболеваемости женщин во всем мире РМЖ стоит на первом месте и на втором месте по смертности от рака у женщин. По данным GLOBOCAN (совместного проекта ВОЗ и Международного агентства по изучению рака) ежегодно в мире регистрируется более 1,3 млн случаев РМЖ и погибают от него 458,3 тыс. женщин. Так в 2013 г. было зарегистрировано 1,67 млн случаев РМЖ и 540,6 тыс. смертей от него [30,84,90]. В России в 2014 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РМЖ составил 20,9% [14]. Темпы роста заболеваемости составили 4-7% в год по РФ и 1-2% по данным общемировой статистики [14].

Известно, что выживаемость напрямую зависит как от выбора правильной тактики лечения, так и от стадии заболевания. Показатели общей выживаемости больных с неинвазивным РМЖ при условии адекватного лечения приближается к 100%, тогда как 5-летняя выживаемость больных с IV стадией РМЖ не превышает 10% [22,46]. Таким образом, разработка неинвазивных методов диагностики непальпируемых образований молочной железы (МЖ), по-прежнему, является приоритетным направлением в современной маммологии [12].

Несмотря на улучшение общих показателей безрецидивной выживаемости при РМЖ, снижении смертности, нет достоверного прироста диагностики ранних стадий среди выявленных опухолей МЖ. Недопустимо высокие показатели запущенности отмечены в диагностике новообразований визуальных локализаций, к которым относят и опухоли МЖ. В 2014г. на поздних стадиях (III, IV) выявлены 30,9% злокачественных опухолей МЖ (2013г. - 31,9%) [13].

В России государственная программа по скринингу РМЖ внедряется медленными темпами, так как долгое время акценты были направлены на

лечение выявленного заболевания. Затраты в России на лечение составляли 94%, а на профилактику — 6%, в Европе, соответственно, по 50% [45]. В настоящее время изменились приоритеты. Для успешного решения проблемы необходима организация скрининга и ранней диагностики, обеспечивающая в последующем адекватное щадящее, органосохраняющее лечение, высокое качество и продолжительность жизни.

Приоритетная роль в ранней выявляемости РМЖ согласно приказу МЗ РФ №154 от 15.03.2006г принадлежит неинвазивным скрининговым методам лучевой диагностики, направленным на выявление доклинической стадии заболевания [24]. Активная ранняя диагностика (скрининг) оказывает воздействие как на заболеваемость, так и на выживаемость [146]. Применение РМГ в качестве скринингового привело к снижению смертности от рака молочной железы на 30% [30,34]. Однако для женщин 40–49 лет чувствительность одного маммографического метода, а также в сочетании с пальпацией МЖ в основном на 10-15% ниже по сравнению с возрастной группой женщин 50 лет и старше. Чувствительность РМГ у женщин находится в прямой зависимости от плотности МЖ, при повышенной плотности железы чувствительность скрининговой маммографии понижается с 98 % до 55 % [17].

В настоящее время ультразвуковое исследование МЖ с применением доплерографии, эластографии, трехмерной реконструкции изображения является распространенным и доступным методом лучевой визуализации заболеваний МЖ, ранней и дифференциальной диагностики РМЖ [10,18,38]. Несмотря на неоспоримые достоинства ультразвукового метода, он обладает рядом недостатков. Такими, как субъективность, оператор-зависимость и низкая воспроизводимость при проведении мониторинговых исследований. Все это ограничивает применение УЗИ в качестве скринингового метода.

Появление технологии автоматической сонотографии (СТГ) открывает новые перспективы использования ультразвукового метода для исследования МЖ. Первые результаты клинического использования

показали высокую чувствительность СТГ в ранней диагностике РМЖ [64,74,153,172,173,176]. Метод СТГ позволяет четко визуализировать внутреннюю структуру и архитектуру тканей МЖ, что становится особенно актуальным при обследовании пациенток с плотным железистым фоном.

Автоматизация процесса сканирования приводит к снижению времени исследования и соответственно к сокращению нагрузки, повышает пропускную способность ультразвукового кабинета, что особенно актуально при скрининге. В настоящее время в мире идет накопление данных по применению СТГ в скрининговых и крупных мультицентровых программах. В РФ данная методика только начинает апробироваться, хотя в ходе нескольких исследований уже получены обнадеживающие результаты [7,51,52].

Таким образом, метод СТГ является перспективным для использования его у пациенток с плотным железистым компонентом. Новизна методики требует дальнейшего изучения по параметрам оценки ее чувствительности и специфичности. На сегодняшний день не разработана техника сканирования с учетом различных анатомических особенностей МЖ, а также алгоритмы сопоставления с РМГ.

Цель исследования

Усовершенствование алгоритма лучевой диагностики рака молочной железы путем включения в него методики автоматической сонотографии.

Задачи:

1. Усовершенствовать методику сбора объемных данных путем разработки специальных укладок для получения сопоставимых с рентгеновской маммографией срезов в соответствующих проекциях.
2. Изучить сонотографическую анатомию молочной железы в норме.
3. Оценить возможность использования сонотографии в определении железистого типа молочной железы путем сопоставления с данными рентгеновской маммографии.

4. Уточнить эхосемиотику заболеваний молочной железы по классификации BI-RADS с применением методики сонотомографии с последующей разработкой дифференциально-диагностических критериев доброкачественных и злокачественных образований.
5. Определить информативность и место автоматической сонотомографии в комплексном лучевом алгоритме обследования молочной железы.

Научная новизна

Данная работа является первым исследованием, где на основании детального изучения достоверного материала показана роль нового метода автоматической сонотомографии в оценке нормальной сонотомографической анатомии, а также в диагностике основных заболеваний молочной железы. Усовершенствована методика сканирования при СТГ в зависимости от клинической ситуации для получения сонотомограмм, сопоставимых с рентгеновскими маммограммами. Изучены особенности нормальной сонотомографической анатомии в различных возрастных группах, в секреторную и пролиферативную фазы менструального цикла, при различном акушерско-гинекологическом анамнезе. Показано абсолютно полное соответствие сонотомографических железистых типов молочной железы с данными рентгеновской маммографии (по классификации ACR). Разработана эхосемиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний, что дало возможность выделить основные дифференциально-диагностические критерии данных заболеваний в сонотомографическом отображении. Определена информативность и место нового метода в комплексном лучевом алгоритме обследования молочной железы.

Практическая значимость

Разработанная и предложенная методика выполнения автоматической сонотомографии даст возможность сопоставления рентгеновских маммограмм с сонотомографическими изображениями с целью топической и качественной идентификации образований молочной железы.

Разработанный алгоритм применения СТГ позволит данному методу занять место в онкологическом скрининге у пациенток до 39 лет и женщин после 39 лет с рентгенологически плотной железистой тканью.

Внедрение метода автоматической сонотомографии в комплексное лучевое обследование молочных желез обеспечит получение качественно новой информации о состоянии окружающих опухоль тканей, что послужит дополнительным дифференциально-диагностическим критерием.

Положения, выносимые на защиту

1. Автоматическая сонотомография – эффективный, воспроизводимый и оператор-независимый метод, повышающий качество диагностики заболеваний молочной железы, целесообразный в качестве уточняющего дополнительного метода для точной предоперационной оценки и стадирования рака молочной железы.
2. Применение сонотомографии целесообразно в качестве скринингового метода после проведения рентгеновской маммографии при повышенной плотности молочной железы, а также у молодых пациенток с повышенным риском развития рака молочной железы.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены и используются в научной, педагогической и консультативной деятельности кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДП РФ.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессе Российской ассоциации радиологов (г. Москва, 5-7 ноября 2015г) и IV Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (г. Москва, 19-21 мая 2016г).

Апробация диссертации проведена 15 июня 2016г. на межкафедральной научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ и кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР РУДН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных медицинских журналах, рекомендованных ВАК МОиН РФ.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 181 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 2 алгоритмами, 28 таблицами, 72 рисунками. Список литературы включает 177 источников (52 отечественных и 125 зарубежных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Возрастные особенности анатомического строения молочной железы и их эхографическое отображение

Согласно данным анатомии, молочная железа состоит из жировой, железистой и соединительной тканей, выраженность которых зависит от возраста и гормонального статуса [4,48,50]. Границами органа является капсула, представляющая собой передний и задний листок грудной фасции [10]. Нормальное строение МЖ характеризуется большой вариабельностью не только у разных женщин, но даже у одной и той же пациентки в зависимости от возраста, состояния репродуктивной системы, функциональной активности МЖ и периода менструального цикла [5,25].

Соединительнотканые структуры МЖ представлены собственной капсулой, отходящими от нее «грубыми» коллагеновыми волокнами в виде связок Купера и междольковых прослоек (опорная строма), а также нежной рыхлой фибриллярной тканью (перигландулярная строма), располагающейся между железистыми элементами и структурами, входящими в состав стенок млечных протоков. Степень васкуляризации и клеточной инфильтрации перигландулярной стромы выражена больше, чем опорной стромы [49].

Жировая ткань может практически отсутствовать в структуре органа, особенно в раннем репродуктивном периоде женщины, при этом она располагается в подкожной зоне. По мере увеличения возраста женщины количество жировой ткани увеличивается, она может располагаться среди паренхимы железы, а со временем может полностью занять весь массив органа, приобретая вид отдельных долек. На фоне прогрессирования инволютивных процессов жировая ткань приобретает вид отдельных долек, наружной капсулой которой становятся связки Купера. В структуре жировых долек появляются соединительнотканые тяжи [10].

Паренхима (функционирующая железистая ткань) МЖ представлена сложными альвеолярно-трубчатыми железами. Мельчайшей железистой структурой является терминальная дольково-протоковая единица (ТДПЕ). В её состав входят микроскопические пузырьки – альвеолы, которые окружают внутреннюю часть концевых протоков. При слиянии нескольких внутридольковых концевых протоков образуется терминальный млечный проток, который объединяет несколько ТДПЕ и формирует железистую дольку [1,23]. От 30 до 50 железистых долек формируют железистую долю с выводным протоком, который открывается на ареоле расширенным млечным синусом. Каждая из 15-20 долей, составляющих МЖ, является сложной альвеолярной железой - мишенью для действия гормонов.

Железистые доли располагаются радиально по отношению к соску, при этом не имеют анатомического разграничения. Поскольку между железистыми структурами паренхимы располагается рыхлая и нежная соединительная ткань (перигландулярная строма), комплекс этих тканей принято называть термином «фиброгландулярная ткань» [10]. Сложная сеть млечных протоков соединяет железистые дольки и доли МЖ, формируя терминальные, междольковые и главные млечные протоки (галактофоры I-III порядка).

Молочная железа располагается впереди от большой грудной мышцы и частично впереди от передней зубчатой мышцы. Железа окружена капсулой, образованной поверхностной грудной фасцией, которая разделяется на два листка, покрывающих орган спереди и сзади. Позади МЖ имеется ретромаммарное пространство, представленное скоплением рыхлой жировой клетчатки. Это скопление отделяет капсулу железы от собственной фасции большой грудной мышцы.

Пороки развития встречаются в 3% и представляют собой врожденные дефекты, такие как аномалии положения, формы и количества сосков МЖ.

Для полимастии характерно появление добавочных МЖ, которые возникают в не типичных для них местах: в области половых губ, на спине,

конечностях, в подмышечной области. Если добавочные железы развиты полноценно, то они подвержены секреторным и гормональным изменениям и гораздо чаще в них развиваются заболевания.

Микромастия, или гипомастия, это дефект, при котором наблюдаются маленькие МЖ при учете того, что половые органы и железы развиты нормально. При микромастии МЖ по размерам не соответствуют пропорциям и массе тела, росту и возрасту. Эта патология часто встречается при эндокринных болезнях детского возраста.

При гипоплазии наблюдается недоразвитие железы и сосково-ареолярного комплекса. Аплазия характеризуется полным недоразвитием железы, которое внешне проявляется в виде недоразвитого соска. Иногда при односторонней аплазии наблюдается компенсаторное увеличение другой МЖ. Данная патология называется анизомастия.

Макромастия, или гигантомастия – это увеличение размера из-за гипертрофии всех элементов тканей железы. Макромастия обычно сочетается с мастоптозом.

К наиболее часто встречающимся аномалиям сосково-ареолярного комплекса относятся плоский или втянутый (инвагинированный) сосок, слишком сильно выступающий сосок, а также сильное расширение границ ареолы.

Основную роль в гормональной регуляции всех процессов играют эстрогены, прогестерон и пролактин. В каждом менструальном цикле, за несколько дней до овуляции, начинается пролиферация эпителия протоков и долек. Если беременность не наступает, то происходит атрофия недавно сформированных структур. При наступлении менопаузы, пролиферация новых долек уменьшается, в то время как атрофия нарастает. Кроме долек, и их соединительная ткань также подвергается атрофии. Атрофированные дольки частично замещаются жировой тканью [22].

В норме различные возрастные периоды характеризуются определенными структурными особенностями МЖ, которые выявляются при

ультразвуковом исследовании [10,25,44]. В большинстве случаев до 11-13 лет эхографическая идентификация различных тканей, составляющих МЖ, невозможна. Начиная с этого возраста (до менархе) у девочек отчетливо определяется опорная, перигландулярная строма (в виде пластов пониженной эхогенности) и жировая ткань. Свидетельством завершения структурного развития МЖ является формирование их сетчатого строения, которое в большинстве случаев отмечается у менструирующих девочек 14-16 лет. При этом определяются «ячейки» пониженной эхогенности соответствующие перигландулярной строме, окруженные опорной стромой повышенной эхогенности. Некоторые авторы расценивают эти «ячейки» как млечные протоки. Но ошибочность такого мнения доказывает появление в толще такой «ячейки» в конце беременности или во время лактации млечных протоков с анэхогенным содержимым и четкими стенками [25].

Наибольшего развития железистая ткань достигает в конце беременности и в период лактации. При хорошо выраженной лактации МЖ утрачивает сетчатое строение и представляет собой пласт пониженной эхогенности, на фоне которой могут определяться расширенные млечные протоки.

Инволютивные изменения (замещение железистой ткани жировой, уплотнение опорной стромы, редукция перигландулярной стромы) в норме могут начинаться уже с 35-летнего возраста. В дальнейшем фиброно-жировая трансформация становится более выраженной, и к 60 годам молочная железа бывает в основном представлена жировыми долями, имеющими низкую эхогенность, на фоне которых определяются тяжистые структуры высокой эхогенности, представляющие собой истонченную железистую ткань и уплотненную опорную строму.

Таким образом, в норме различные возрастные периоды характеризуются определенными структурными особенностями МЖ. Умение правильно оценить строение МЖ с учетом возрастных особенностей помогает установить степень вовлечения железы в патологический процесс.

В то же время у части пациенток, пока не предъявляющих каких-либо жалоб, по характерным изменениям структуры МЖ можно предположить наличие нарушений гормонального баланса, что, несомненно, помогает ранней диагностике заболеваний.

1.2. Стандартные и внедряемые скрининговые методы лучевой диагностики рака молочной железы

Ключевая концепция скрининга – это обнаружение настолько раннего заболевания, что проводимое лечение изменяет его прогноз и дальнейшее «естественное» клиническое течение [34]. При внедрении скрининговой программы учитываются следующие требования: снижение смертности, возможные неблагоприятные последствия, стоимость и эффективность.

В России с 1 апреля 2015 года вступил в силу Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". Всеобщая диспансеризация проводится 1 раз в 3 года. Первый этап диспансеризации (скрининга) включает маммографию обеих молочных желез (для женщин в возрасте от 39 до 75 лет). На втором этапе диспансеризации при выявленных изменениях на маммограмме осуществляется консультация врачом акушером-гинекологом.

Ультразвуковое исследование не входит в диспансерное обследование.

На сегодняшний день алгоритм обследования молодых женщин четко не определен. Так как частота РМЖ в этом возрасте относительно низкая, общепопуляционный скрининг для женщин в возрасте до 39 лет малоэффективен и экономически не оправдан [59]. Таким образом, необходимо формировать группу риска возникновения РМЖ среди молодых женщин для проведения соответствующих скрининговых мероприятий. Основную часть пациенток высокого риска составляют женщины с наследственной предрасположенностью: носители мутаций BRCA1,2, P53 и т.д. и с отягощенным семейным анамнезом [15].

Эффективность маммографического скрининга, его влияние на смертность от РМЖ изучались многими исследователями [80,131,143,149,154]. Несмотря на противоречивость результатов исследований, Международное агентство по изучению рака (МАИР, Лион) и отдел рака ВОЗ рекомендуют только один скрининговый тест, приводящий к снижению смертности, доказанный в 7 проспективных исследованиях, — маммографию всем женщинам 50-69 лет. При маммографическом скрининге смертность от РМЖ уменьшается на 30% через 5-7 лет и на 20% через 15-20 лет от начала скрининга в возрастной категории от 50 до 69 лет [35,155]. Также маммографический скрининг способствует увеличению частоты обнаружения внутритротоковой карциномы *in situ* (DCIS). В возрастной группе женщин до 40 лет DCIS диагностируется в 5% случаев РМЖ, в группе женщин от 40 до 49 лет — в 25%, 50-59 лет — в 43% [82,86].

Не убедительны для онкологического отдела ВОЗ и МАИР доказательства положительного влияния скрининга у женщин моложе 50 и старше 70 лет [36]. В связи с этим обследование молодых женщин до 49 лет должно быть дополнено другими методами обследования. При проведении маммографического скрининга возможны следующие трудности: организация активного участия женщин в скрининге; «интервальный» РМЖ — 15-25%; рентгенонегативный РМЖ — 4-12%; ложноположительные — 5-25% [35] и ложноотрицательные результаты маммографии — 10-25% [19]. Трудности диагностики рака *in situ* связаны с его проявлениями: в 72% — микрокальцинатами, в 12% — в сочетании с уплотнением структуры, в 10% — только уплотнением, в 6% — бессимптомным течением. Однако в 80% рак *in situ* выявляется только маммографией.

Несмотря на большие возможности РМГ, нельзя не отметить радиационную нагрузку (0,15-0,2 мЗв на снимок) особенно у женщин молодого возраста, когда железистая ткань максимально чувствительна к

лучевому воздействию, уменьшение информативности метода при плотном фоне молочной железы (у женщин репродуктивного возраста), относительную дороговизну. Это осложняет скрининг женщин репродуктивного возраста (18-40 лет), беременных и кормящих. По мнению экспертов ВОЗ, только государства с высоким уровнем экономического развития могут проводить маммографический скрининг в масштабах страны [55].

Между тем, дискуссии о необходимости скрининга РМЖ продолжаются и по сей день [66,93,132]. N. Biller-Andorno и P. Jüni (2014) высказали мнение о необходимости прекращения скрининговой маммографии в Швейцарии [66]. Отметив, что анализ эффективности маммографического скрининга базируется на исследованиях практически 50-летней давности, инициированных между 1963 г. и 1991 г. А между тем, только в последние два десятилетия можно сказать о значительном прогрессе в таргетном лечении РМЖ, основанном на детальном изучении молекулярно-биологических характеристик опухолей МЖ, что, безусловно, положительно влияет на прогноз и выживаемость больных.

Было установлено, что вред скрининговой РМГ превосходит её пользу. Ценой за снижение относительного риска смерти от РМЖ на 20% при скрининге оказалась гипердиагностика и лечение РМЖ, который никогда не проявится на протяжении жизни пациента в 20-30%. Кокрейновский аналитический обзор 8 рандомизированных испытаний (600 000 женщин от 39 до 74 лет), сравнивающих маммографический скрининг и его отсутствие, показал, что нет доказательств влияния маммографического скрининга на смертность от РМЖ. Если считать, что скрининг снижает смертность от РМЖ на 15%, а гипердиагностика и избыточное лечение составляют 30%, то это означает, что из каждых 2000 женщин, приглашенных на скрининг на протяжении 10 лет, одна избежит смерть от РМЖ, а 10 здоровых женщин, у которых не было бы диагноза, если бы не было скрининга, будут пролечены без необходимости [93].

Таким образом, в мировом медицинском сообществе до сих пор не утихают дискуссии по поводу эффективности маммографического скрининга.

Известно, что чувствительность РМГ очень зависит от анатомического варианта строения МЖ – при повышении плотности железы чувствительность маммографии снижается с 55%-98% до 21%-43% [65,68,114,126]. Маммографическая плотность является собирательным понятием и определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жира — с другой [89,123]. С возрастом плотность МЖ снижается и, как правило, не превышает у женщин в постменопаузе 10–30% [68,123,128]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что повышение плотности связано с увеличением риска развития РМЖ в 3–6 раз [68,128].

Совершенствование рентгенологического обследования МЖ привело к разработке методики рентгеновского томосинтеза, которая заключается в суммировании серии маммограмм в нескольких проекциях. После этого изображения в разных проекциях реконструируют, что дает возможность получить объемное изображение ткани и существенно уменьшить степень проекционного наложения структур МЖ [56,62,63,145,158]. По данным E. Rafferty с соавт. (2007) при сравнении эффективности 2D + 3D против 2D (обследованы 1083 женщины) чувствительность возросла с 66 до 76%, специфичность – с 81 до 89%, а количество повторных вызовов снизилось на 43% [142].

По мнению D. Gasel (2013) рентгеновский цифровой томосинтез МЖ может применяться в качестве вспомогательного оборудования к привычному 2D маммографу, но не выступать в качестве его замены. При ретроспективном анализе результатов обследования 14 684 женщин, которым проводили маммографию в Йельском университете, было отмечено увеличение эффективности диагностики РМЖ на 11% среди женщин, проходивших обследование на обоих аппаратах – 2D и 3D. При этом

большей информативностью томосинтез отличался при обследовании плотной молочной железы [95].

На сегодняшний день, цифровой томосинтез является новой, высоко технологичной и ещё не достаточно изученной методикой, ее применение более оправдано в качестве дополнительного уточняющего метода. К недостаткам томосинтеза относят: возрастание лучевой нагрузки, увеличение стоимости исследования и удлинение времени работы врача с полученной информацией [6].

Применение ультразвукового исследования в качестве дополнения к РМГ стало «хрестоматийным», поскольку комплекс методов повышает точность выявления РМЖ. Однако еще в 1980-х годах Е. Kelly-Fry (США) [111] и Т. Kobayashi (Япония) [113] была выдвинута идея ультразвукового скрининга заболеваний МЖ.

Размеры МЖ у женщин различного возраста и физиологического статуса весьма варьируют. Можно лишь условно говорить о некоей усредненной норме размеров МЖ. Так, например, на основании исследований японских авторов средняя толщина железы (расстояние от поверхности датчика до уровня грудных мышц) на фоне небольшой компрессии датчиком составляет $17,5 \pm 4,4$ мм [88]. Поэтому в Японии, с появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков, метод эхографии стал использоваться при скрининговых осмотрах женщин [113,165]. В связи с вариабельностью размеров МЖ у многонационального населения в странах Европы, Америки и России метод УЗИ не получил такой высокой диагностической оценки. В то же время, положительный опыт применения ультразвукового исследования при скрининговых осмотрах женского населения накоплен и в этих странах [79].

Начиная с 90-х гг применение УЗ-метода для обследования МЖ в основном заключалось в дифференциальной диагностике кист от объемных образований и для обеспечения визуальной навигации при выполнении малоинвазивных вмешательств [45,131,149]. Во многих исследованиях

подчеркивалась более высокая диагностическая ценность УЗ метода в сравнении с РМГ у пациенток с МЖ повышенной рентгенологической плотностью [80,143,154].

УЗИ способно дополнительно выявлять ряд опухолей у 27%-46% женщин с рентгенологически плотными железами [60,70,71,76,77,105]. В исследовании Houssami N. с соавт. (2003) было показано, что сонография является более эффективным методом при обследовании женщин моложе 45 лет при сравнении с РМГ: ультразвуковым методом было выявлено 84,9% РМЖ в сравнении с 71,7% опухолей, выявленных только при РМГ [99].

В более ранних научных работах отмечалось ограничение скрининговых возможностей УЗИ, а именно сложности в определении преинвазивных карцином и непальпируемых инвазивных опухолей [144]. Однако с появлением высокочастотных датчиков нового поколения (10-13 МГц и выше) стало возможным визуализировать микрокальцинаты, часто сопровождающие DCIS [96,134,151]. Кроме того, была разработана экосемиотика внутрипротоковой карциномы *in situ*, которая может определяться в виде образования с признаками злокачественного характера или только лишь участка локальной гетерогенности, отличающейся от прилежащей нормальной паренхимы МЖ, а также скоплением микрокальцинатов без узла [151].

Тем не менее, ультразвуковое исследование сегодня не является утвержденным скрининговым методом. Существенная преграда - значительная оператор-зависимость сонографии, чему способствует достаточно узкое акустическое окно, не позволяющее получить изображение всей железы за один скан, а также низкая воспроизводимость метода [85,119,168,169]. Для ранней диагностики рака молочной железы УЗИ является только дополнительным методом. В программах массового скринингового обследования сонография МЖ не обладают такой высокой степенью точности, как скрининговая маммография. По данным M. Pamilo с соавт. (1991) на основании обследования 18 012 женщин в возрасте 50—59

лет возможности УЗИ как скринингового метода ограничены [140] из-за большого числа ложноположительных и ложноотрицательных заключений при образованиях, расположенных в жировой ткани [21].

УЗИ и РМГ являются взаимодополняющими методами. Совместное их использование позволяет повысить выявляемость у женщин общей популяции и часто используется в диагностическом алгоритме [71,77,92,105,114,156]. В исследовании Т.М. Kolb с соавт. (2002) было показано, что точность только маммографического исследования в выявлении РМЖ составляет 48%, тогда как при сочетании с ультразвуковым исследованием данный показатель приближается к 97% [114].

Важную информацию для диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований молочной железы может предоставить доплеросонография (цветовое доплеровское картирование, энергетическое картирование, импульсно-волновой доплер). ЭК и ИД в диагностике злокачественного неогенеза повышают показатель чувствительности УЗИ с 82 до 99% [78,133]. При этом ряд исследователей указывают на возрастание специфичности с 59% до 83-88% [130] и даже 96% [97]. Точность комплексной диагностики пальпируемых форм рака возрастает с 93% до 98%, а непальпируемых – с 62% до 75%. Однако существуют аваскулярные формы или малые раки менее 1 см со скудным кровотоком.

В источниках литературы имеются указания на возможное повышение информативности УЗИ при условии применения в ходе исследования метода соноэластографии [11,150,159,177].

Известные методы эластографии классифицируются в зависимости от способа создания деформаций и методов оценки результата на статическую (компрессионную) и динамическую эластографию (ARFI-метод, SWE-shear wave elastography) [26,57,58].

Следует отметить, что компрессионные методы позволяют получать только качественные (или сравнительные количественные) характеристики жесткости тканей, в то время как методы с использованием сдвиговых волн дают возможность оценивать количественно модуль Юнга. Поэтому методы на основе сдвиговых волн объединяются общим названием эластометрия.

Различные патологические состояния вызывают значительные изменения в структуре ткани, модифицируя её свойства и приводя к локальному увеличению жесткости и снижению способности деформироваться при компрессии или смещаться при использовании методов динамической СЭГ [11,115]. При компрессионной эластографии с помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определять степень деформации ткани органа. При этом мягкие части ткани будут деформироваться в большей степени, а жесткие – в меньшей. Согласно данным разных авторов чувствительность СЭГ в дифференциации доброкачественных и злокачественных образований в МЖ составляет 70-87%, специфичность – 81-92%, точность – 88-89% [32,159,177].

Отличительная особенность использования соноэластографии сдвиговой волны (SWE) – использование акустических волн, излучаемых с помощью сфокусированного УЗ луча, генерирующего сдвиговую волну. Таким образом, отсутствует необходимость во внешней компрессии ткани, метод менее субъективен, лучше воспроизводим, является полностью количественным и оператор-независимым. Цифровые показатели при РМЖ определяются в диапазоне 65-297 кПа, при доброкачественных образованиях – 17-30 кПа, при кистах – 1,7-10 кПа [29].

Технология ARFI подразумевает использование усиленного акустического импульса для возбуждения ткани и мониторинга её ответа в виде смещения. Чем выше плотность ткани (что чаще характерно для злокачественной опухоли), тем выше скорость распространения поперечной волны при прохождении через эту ткань. По данным Y.S. Kim с соавторами (2014) для злокачественных образований скорость сдвиговой

волны достоверно выше $4,23 \pm 1,09$ м/с, чем при доброкачественных $2,22 \pm 0,88$ м/с [112].

Данные эластографии наряду с ультразвуковой ангиографией являются дополнительным критерием оценки характера изменений в тканях различных органов и могут помочь в дифференциальной диагностике пальпируемых образований, уточнении природы непальпируемых образований при условии визуализации при обычном сканировании в В-режиме. Эти методики неотделимы от серошкального исследования с сохранением основных недостатков традиционного ультразвука, таких как субъективность, низкая воспроизводимость и время-затратность.

Одним из неинвазивных методов обследования МЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ). В настоящее время развивается два основных направления использования МРТ молочных желез: скрининговая МР-маммография у женщин высокого риска развития РМЖ [15,119,168], а также применение МРТ в диагностическом алгоритме в качестве дополнительного метода для предоперационной оценки распространенности опухоли, а также после эндопротезирования МЖ и хирургических операций [16,39,61,136].

Данный метод обладает высокой тканевой контрастностью и позволяет оценить функциональные показатели образований по временным и пространственным характеристикам динамического контрастного усиления. Методика динамического контрастного усиления при МР исследовании МЖ повышает чувствительность и специфичность данного исследования с 65 до 98% [20,34]. Введение контрастного препарата позволяет выявлять объемные образования молочных желез от 0,3 до 0,5 см [103,107,118].

Среди преимуществ данной методики можно выделить также возможность выявлять патологические образования на фоне плотной железистой ткани МЖ, особенно у молодых женщин, при этом, не подвергая их ионизирующему излучению. При плотной МЖ чувствительность повышается по сравнению с РМГ с 55% до 78%, специфичность – с 49% до

78% [44].

Преимуществом МРТ является возможность диагностировать клинически и маммографически скрытые образования. В ряде исследований, где ежегодная МРТ сравнивалась с РМГ у женщин высокого риска развития рака МЖ, было установлено, что ее чувствительность почти вдвое превышает таковую у маммографии [117,121,168]. На 41-й ежегодной конференции Американского Общества Клинической Онкологии в 2005 году были доложены результаты крупного исследования Magnetic Resonance Imaging for Breast Screening (MARIBS). В нем приняло участие 649 женщин, среди которых 120 женщин-носительниц BRCA1/2 генов мутаций. Среди 35 случаев диагностированного рака при помощи РМГ было выявлено 6, при помощи МРТ – 19 и 8 случаев при их комбинации. Чувствительность МРТ составила 77%, РМГ – 40%, а их комбинация – 94% [121].

В последние годы стало очевидным, что диагностика внутрипротоковых опухолей *in situ* является выполнимым для МРТ, в основном благодаря улучшению технических параметров МР-аппаратов. Было показано, что асимметричные протоковые или сегментарные зоны контрастирования чаще являются признаками DCIS [135]. DCIS в 50% случаев имеют злокачественные морфологические черты и тип накопления, в 30% – среднюю скорость накопления, в 15 % – низкую скорость накопления, в 5% – не контрастируются [157].

Необходимо отметить, что BRCA1-связанные опухоли, вероятно, менее ассоциированы с DCIS, которые часто маммографически проявляются микрокальцинатами, соответственно, выявляются реже, чем ненаследственные [100,148]. Поскольку BRCA-ассоциированные опухоли растут быстрее спорадических форм [160], было предположено, что эти опухоли становятся инвазивными до того как появляются микрокальцинаты. Это предположение основывается на относительно больших размерах выявляемых внутрипротоковых опухолей, без признаков микрокальцификации. Данные факты уменьшают значимость РМГ у данной

группы пациентов.

Основываясь на данных этих исследований, Society of Breast Imaging And American College of Radiology (ACR и SBI, 2010), а также American Cancer Society (ACS, 2007) [147] были разработаны рекомендации обследования для женщин высокого риска заболевания, согласно которым необходимы ежегодная РМГ и МРТ с 30-летнего возраста (не ранее 25 лет).

МРТ имеет ряд недостатков для массового обследования, таких как высокая цена, необходимость внутривенного введения гадолиний-содержащего контраста, невозможность применения у пациенток с избыточной массой тела и клаустрофобией. По данным С.К. Kuhl с соавт. (2006) чувствительность метода МРТ достигает 96-98%, специфичность 74-76,5% [118]. Таким образом, невысокая специфичность МРТ может приводить к увеличению количества ненужных биопсий и повторных осмотров.

Статистика заболеваемости и смертности от РМЖ, медленные темпы внедрения скрининговой системы подчеркивают необходимость внедрения новых технологий скрининга, которые могли бы решить проблему раннего выявления РМЖ у женщин всех возрастных групп, в том числе репродуктивного возраста, с учетом задач медицинского, национального и экономического характера.

1.3. Возможности основных методов визуализации в предоперационной оценке и стадировании выявленного злокачественного заболевания молочной железы

Очевидно, что выявленные изменения в МЖ любым методом визуализации, требуют определения дальнейшей тактики ведения пациента, а также определения соответствующего объема лечения. Тактика ведения пациента в настоящее время определяется по классификации BI-RADS.

Система описания исследований МЖ BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) создана при совместной работе членов различных

комитетов Американской коллегии радиологов (ACR) с другими организациями в конце 90-х гг. Шкала BI-RADS разработана для стандартизации оценки результатов РМГ по степени риска наличия злокачественного образования [53,120]. В дальнейшем к терминологии, разработанной для РМГ, были добавлены определения для УЗИ и МРТ молочной железы. Особенность данной классификации заключается в том, что присвоенная категория в каждом клиническом случае определяет не нозологическую форму заболевания, а тактику ведения пациента (кратность и время контрольного наблюдения, необходимость верификации и т.д.).

В России нет единых стандартов оценки инструментальных методов исследования МЖ, но в последние годы началась дискуссия о необходимости введения данной классификации в клиническую практику медицинских учреждений. Предложенная система оценки изображений МЖ имеет 6+1 категорий по шкале BI-RADS [40,42].

Категория BI-RADS 0 подразумевает, что проведенное исследование неполное и требует дополнительного обследования.

Категория BI-RADS 1 (отрицательная). Вариант возрастной нормы, объемные образования не выявлены. Дальнейшая тактика – плановое обследование согласно возрасту.

Категория BI-RADS 2 (доброкачественные образования). Нет факторов, указывающих на злокачественное заболевание. Дальнейшая тактика: плановое обследование согласно возрасту – до 50 лет через 2 года, старше 50 лет каждый год на предмет выявления РМЖ (по алгоритму, после выполнения РМГ).

Категория BI-RADS 3 (вероятно доброкачественные образования – рекомендовано повторное исследование). Категория 3 включает в себя доброкачественные изменения с вероятностью наличия рака не более 2%. Дальнейшая тактика: контрольное обследование после курса консервативного лечения или через 3–6 мес после первого обследования (при отсутствии необходимости назначения терапии). При положительной

динамике случай расценивают как категорию BI-RADS 2. При отрицательной динамике случай следует расценивать как категорию 4 по шкале BI-RADS. Возможно выполнение биопсии.

Категория BI-RADS 4 (подозрение на злокачественное образование – рекомендовано выполнение биопсии). Выявленные изменения в МЖ подозрительны на злокачественное заболевание с вероятностью от 2 до 95%: имеют небольшую или умеренную вероятность злокачественности, т.е. имеют ряд признаков, не характерных для доброкачественного процесса. Образования должны быть обязательно морфологически оценены.

Категория 4А - низкая степень вероятности злокачественного процесса (2–8%). Наличие злокачественной патологии по результатам биопсии не ожидается. После отрицательных или сомнительных результатов биопсии рекомендуется повторное исследование через 3–6 мес.

Категория 4Б. Средняя вероятность злокачественности (9–49%). При получении сомнительных или доброкачественных результатов биопсии кратность динамического наблюдения выбирают индивидуально.

Категория 4В. Высокая вероятность злокачественности (50–95%), но нет полного набора классических признаков злокачественного образования. По результатам биопсии ожидается злокачественный характер образования. При получении сомнительных или доброкачественных результатов биопсии решение о кратности наблюдения принимают индивидуально, возможен пересмотр гистологического материала.

Категория BI-RADS 5 (крайне высокая вероятность злокачественности – более 95%). К категории 5 относят образования, имеющие типичные признаки РМЖ. Дальнейшая тактика: проведение соответствующих мероприятий после морфологической верификации диагноза. При получении доброкачественных или сомнительных результатов биопсии образование относят к категории 4.

Категория BI-RADS 6 – гистологически подтвержденное злокачественное образование. Эту категорию устанавливают перед началом

проведения специального лечения, включающего неoadъювантную химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое лечение.

Интерпретация и протоколирование результатов исследования МЖ по шкале BI-RADS позволяют врачу в первую очередь более точно изложить свое мнение и расставить правильные акценты при формировании заключения. Соответствие определенного набора рекомендаций каждой категории BI-RADS помогает определить план дальнейшего ведения конкретной пациентки.

Структура паренхимы МЖ оценивается по классификации Американской коллегии радиологов (ACR) в зависимости от содержания железистой ткани. При 1-м типе МЖ практически полностью состоит из жировой ткани (<25% железистой ткани); при 2-м типе МЖ представлена отдельными участками фиброзно-железистой ткани (25-50%); при 3-м типе фиброзно-железистая ткань равномерно распределена во всем объеме железы (51-75%), затрудняя выявление небольших образований; при 4-м типе МЖ очень плотная (железистая ткань занимает >75% объема железы), что может снижать чувствительность РМГ [40].

При выявлении злокачественного образования в МЖ, перед врачами-диагностами встают не менее важные задачи характеристики изменений для определения необходимого объема системного и хирургического лечения. С развитием органосохраняющих операций возникла клиническая необходимость в получении уточняющих данных о характере и распространенности опухолевого процесса. Этими данными являются: точные размеры опухолевого очага, взаимоотношение его с кожными покровами и окружающими мягкими тканями, количество опухолевых очагов и точная их локализация, состояние регионарного лимфатического оттока.

В настоящее время стадирование распространения опухолевого процесса осуществляется по клинико-анатомической классификации TNM (7-е изд., 2010г).

Важным критерием является точное определение размеров опухолевого узла. Коэффициент корреляции в определении размера выявленного узлового образования для РМГ составляет 0,82-0,84, при этом 50% опухолей в стадии T1 переоцениваются, а 11,1% опухолей в стадии T2 недооценены при РМГ [171,175].

При оценке размера выявленного узла большинство авторов пришло к выводу, что эхография является наиболее точным методом диагностики [41,87,175]. Тем не менее, J.A. Rain с соавт. отмечали, что при эхографии иногда возможна недооценка в определении границ опухоли из-за формирования дистальной акустической тени [139]. Кроме того, апертура стандартного ультразвукового датчика составляет 4-6 см, что также затрудняет точную оценку размеров зоны злокачественного роста при крупных новообразованиях.

МРТ позволяет более точно определить размеры опухоли в случае сочетания инвазивной протоковой карциномы и DCIS с обширным внутрипротоковым компонентом [94]. По данным иностранных авторов, недооценка истинных размеров опухоли на основании результатов МРТ колеблется в диапазоне от 8% до 59%, а переоценка – от 11% до 59%.

M. Marinovich и соавт. (2015) представили обновленные и более детальные сведения (мета-анализ) о точности оценки размеров опухоли после неoadьювантного лечения при использовании МРТ, РМГ, УЗИ и физикального обследования [127]. При сравнении МРТ и УЗИ выявлено, что при МРТ в основном наблюдается переоценка размера (+0,1 см по сравнению с патоморфологическим размером), а при УЗИ недооценка (-0,3 см). Однако при комбинации этих методов результаты улучшаются – недооценка размера составляет только -0,1 см. Комбинация МРТ+РМГ не улучшала качество оценки размеров образования [127].

РМЖ нередко представляет собой мультицентричный или мультифокальный процесс. Мультицентричность опухоли — наличие нескольких опухолевых очагов, располагающихся в разных квадрантах

(сегментах); мультифокальность — наличие нескольких очагов в одном квадранте или сегменте [34]. Важность выявления всех очагов состоит в том, что при мультицентрическом поражении применяются более радикальные виды хирургического лечения РМЖ. Поэтому перед операцией должны быть выявлены все подозрительные очаги. По данным L. Liberman с соавт. (2003) из 1280 случаев РМЖ с одной опухолью, выявленной при РМГ, 619 (48%) имели дополнительные опухолевые фокусы в удаленной МЖ [124]. При РМГ и клиническом обследовании более чем у 90% больных диагностируется солидное (моноцентрическое) образование [137].

При патоморфологическом изучении секционных препаратов после мастэктомии фактически в 21–63% случаев выявляется мультицентричность или мультифокальность заболевания [54,81]. В исследовании W.A. Berg с соавт. (2004) было показано, что УЗИ помогает выявить 18% дополнительных опухолевых очагов, а МРТ – 30% при отсутствии их отображения при РМГ [61]. Метаанализ N. Houssami и соавт. (2008), включавший 2610 пациенток с РМЖ, выявил около 16% (от 6 до 34% в отдельных исследованиях) дополнительных очагов РМЖ при предоперационной МРТ в дополнение к обычной визуализации. Эти данные в 8,1% случаев изменили объем операции до мастэктомии [98].

Также меняется лечебная тактика при подозрении на местнораспространенный РМЖ. При выявлении признаков местного распространения пациенты признаются первично не операбельными, применяется лекарственное лечение, лучевая терапия с возможным последующим хирургическим вмешательством. Под местнораспространенным понимается РМЖ при наличии, по крайней мере, одного из признаков: распространение опухоли на кожу МЖ; распространение опухоли на подлежащую грудную стенку; метастазы в надключичных, подключичных, аксиллярных лимфатических узлах; большая опухоль в маленькой МЖ [28].

Физикальный метод обследования является обязательным при оценке распространения опухоли и включает осмотр и пальпацию МЖ. Точность выявления изменений в МЖ при этом может достигать 60% [8], частота гиподиагностики поражения аксиллярных лимфатических узлов – 20 – 73,5%, частота гипердиагностики – 12 – 38,5% [9]. Эти данные говорят о том, что объективная оценка степени местного распространения опухоли МЖ только с помощью физикального метода зачастую затруднена. Эффективность РМГ определяются степенью выраженности признаков распространения опухоли. Чувствительность РМГ в дифференциальной диагностике патологии лимфатических узлов является крайне низкой – 27,4 % [2].

Ультразвуковое исследование является высоко информативным методом лучевой диагностики для выявления метастазов в регионарные лимфоузлы при РМЖ (чувствительность – 90,1%, специфичность – 76,4%, диагностическая эффективность 86,1%) [10]. Также ультразвуковое исследование позволяет оценить состояние кожных покровов, глубину залегания опухоли. Однако при УЗИ может создаться ложное впечатление о наличии распространения опухоли на грудные мышцы, особенно при теневых формах узла.

МР-маммография с динамическим контрастным усилением является максимально информативной методикой в оценке местной распространенности опухолевого процесса. МРТ, проведенная в положении пациента на боку, позволяет в $92 \pm 5,6\%$ ($p < 0,001$) визуализировать, изучить структуру аксиллярных лимфоузлов, способствует определению «сторожевого» лимфоузла, проведению пункционной биопсии [47].

Отличный от традиционной TNM классификации РМЖ, более глубинный, подход подразумевает определение биологического типа опухоли. РМЖ – гетерогенная группа заболеваний, поскольку при одной локализации процесса в МЖ имеется несколько заболеваний, которые различаются причинами возникновения злокачественного роста, генетическими нарушениями, клиническим течением и разным прогнозом

болезни [27]. Часть опухолей МЖ происходит из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть – из базального, находящегося снаружи от люминального. Более того, в последующих работах была установлена взаимосвязь происхождения опухоли с клиническими и прогностическими характеристиками, а главное – с возможным ответом на проводимую лекарственную терапию. В конечном итоге перечисленные факторы явились реальным основанием для пересмотра существующей классификации РМЖ с учетом молекулярно-гистологических особенностей [27,141].

В 2000 г. С.М. Perou с соавт. была разработана молекулярно-генетическая классификация, выделяющая следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [43]:

- Люминальный А – рецепторы эстрогена (ER)+ и/или прогестерона (PgR) +, HER2 – , низкий уровень Ki67;
- Люминальный В – ER+ и/или PgR+, HER2+ (или HER2 – при высоком уровне Ki67);
- HER2-позитивный – ER – , PgR – , HER2+;
- Трижды негативный (TN) – ER – , PgR – , HER2 –.

Важное значение исследователи придают поиску корреляции молекулярного типа РМЖ и отображения опухоли при рентгенологической и ультразвуковой визуализации [67,101,174].

Наиболее благоприятным из выделенных четырех вариантов РМЖ является люминальный А тип рака, в большинстве случаев диагностируется у пациенток старше 50 лет. Для него характерна высокая степень дифференцировки (Grade I-II) и низкий пролиферативный индекс. У этой группы определяются низкие показатели рецидивирования и высокие - общей выживаемости [27]. Характерна высокая чувствительность к гормональной (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) и неоадьювантной терапии [37].

Люминальный В тип рака также положителен по ER и PgR рецепторам, но в отличие от люминального А типа является HER2 положительным либо обладает высоким уровнем Ki67, что является показателем повышенного количества активно делящихся клеток, также характерен для женщин в постменопаузе. Люминальный В тип РМЖ обладает характеристиками, ассоциированными с более неблагоприятным прогнозом: опухоли менее дифференцированы (Grade II-III), больший размер опухоли, распространение опухолевых клеток в лимфатические узлы, около 30% пациентов обладают мутантным p53. В сравнении с люминальным А, чаще сопровождается метастатическим поражением лимфатических узлов и рецидивированием [27].

Объединяя люминальные типы в одну группу, значимыми дифференциально-диагностическими критериями при рентгено-сонографическом исследовании явилось выявление образования неправильной формы у 80-88% больных, с лучистыми контурами в 42-68% наблюдений, с гиперэхогенным ободком вокруг опухоли, соответствующему десмопластической реакции – 64% случаев, с дистальной акустической тенью в 44,8-85% наблюдений [67,101,174]. Десмопластическая реакция является ответной реакцией окружающих тканей на процессы опухолевой инфильтрации и характерна для медленно растущих менее агрессивных опухолей [101].

HER2 тип характеризуется положительным статусом рецептора HER2/neu, возрастной пик заболеваемости в интервале 40-59 лет. Клинически для таких опухолей характерен большой размер, частое поражение лимфатических узлов, низкие показатели общей выживаемости [27]. Для этой группы опухолей эффективно назначение трастузумаба (герцептина) в адьювантном режиме.

При РМГ HER2 тип опухоли МЖ характеризуется у 42% пациентов нечеткими контурами и микрокальцинатами, связанными с внутрипротоковым распространением опухоли; при сонографии образование

в 56-94% имеет нечеткий или лучистый контур, в 50% - позади опухоли определяется усиление эхосигнала [67]. Низкодифференцированные опухоли (Grade III) обладают высокой митотической активностью, они более клеточные, однородные, могут содержать зоны некроза, приводящие к меньшему затуханию эхосигнала, чем в окружающих тканях, формируя эффект «усиления» эхосигнала [101].

ТН тип характеризуется отсутствием рецепторов ER, PgR и HER2, чаще возникает у молодых женщин и в период менопаузы. Большинство BRCA1 опухолей МЖ обладают молекулярными характеристиками базальноподобного РМЖ. ТН опухоли, как правило, с низкой степенью дифференцировки (Grade II-III), имеют большие размеры, чаще метастазируют в лимфатические узлы и отдаленные органы, характеризуются более низкими показателями выживаемости. Такие опухоли чувствительны к химиотерапии, включающей антрациклин и таксан-содержащие схемы [37].

ТН тип опухоли при рентгено-сонографическом исследовании представляет наибольшие трудности при проведении дифференциальной диагностики с доброкачественными образованиями МЖ, поскольку в 60-75% представлен образованием округлой, овальной или дольчатой формы, что объясняется его быстрым ростом. Микрокальцинаты не характерны, поскольку отсутствует предраковая фаза роста, а при плотном железистом фоне такие опухоли могут оказаться рентгенонегативными [67]. Также как и при HER2 типе более характерно (35,5-76,9% наблюдений) усиление эхосигнала позади образования, связанное с высокой митотической активностью опухоли [67,101,174]. В исследовании E. Evans с соавт. (2012) было установлено, что жесткость образования значимо коррелирует с его агрессивностью, опухоли ТН типа обладали наивысшими значениями $E_{med}=169,1$ кПа, в противоположность люминальным типам, где показатель E_{med} составил 138,7 кПа [83].

Таким образом, наличие или отсутствие классических признаков при рентгено-сонографической визуализации злокачественного образования МЖ, объясняется биологической активностью и молекулярным профилем опухоли.

1.4. Трехмерная автоматическая сонотомография в диагностике рака молочной железы

Технологии трехмерной реконструкции изображения используются при всех основных методах обследования МЖ (рентгеновский томосинтез, 3D-УЗИ, СТГ, 3D реконструкции при проведении МРТ). Режим 3D позволяет улучшить визуализацию тканей и сосудов МЖ, облегчить пространственную топографическую оценку выявленных изменений.

Исторически идеи создания автоматического трехмерного УЗИ молочных желез относятся еще к 1970-м годам [104]. Однако, только, в последние годы экспертам разработчикам удалось создать инновационную систему для автоматического объемного сканирования МЖ. Все ультразвуковые сканеры для проведения автоматического сканирования МЖ представлены двумя типами в зависимости от формы проведения исследования: лежа на животе или лежа на спине [129]. При первом способе применяется специальная водная накладка на железу, при втором - проводится сканирование в емкости, заполненной жидкостью. На старых автоматизированных сканерах исследования выполнялись датчиками с относительно низкой частотой 4-7 МГц, поэтому изображения были низкого качества [75].

В настоящий момент возможность проведения автоматизированного исследования МЖ обеспечивают несколько ультразвуковых диагностических систем, сравнительные характеристики которых приведены в обобщающей таблице 1.4.1

Таблица 1.4.1

Сопоставление основных характеристик УЗ-аппаратов для автоматического сканирования молочных желез

Тип оборудования / характеристика	Система-гибрид (SonoCine)	ACUSON S2000 ABVS (Siemens, GE)	Совмещенная УЗ-система (Ultrasonix)
Механизм сканирования	обычный УЗ датчик подвешенный на специальной рукоятке	широкий датчик со специальной компрессионной мембраной по аналогии с РМГ	вогнутый датчик, встроенный в кушетку, вращается на 360 градусов
Положение пациента	лежа на спине	лежа на спине	лежа на животе
Объемные реконструкции	не позволяет проводить реконструкцию	возможно проведение реконструкции 3D данных	-
Интеграция с другими лучевыми методами	нет данных	возможна с РМГ при сопоставимых укладках	КТ, МРТ
Время сбора 3D данных	15-30 мин.	15-20 мин	2-4 мин.
Разрешение к клиническому применению (FDA)	2008	2012	на стадии клинических испытаний

Первая система-гибрид - SonoCine Inc. сочетает в себе обычный двумерный датчик с высоким разрешением, подвешенный на специальном штативе для выполнения автоматического сканирования – automated whole breast ultrasound (AWBU) [75]. В этом устройстве сканирование осуществляется путем автоматического перемещения обычного датчика по МЖ, подобно той, технологии, которая используется для обычного двумерного сканирования. Роботизированное устройство может преобразовать в трехмерное изображение от 2000 до 5000 двумерных аксиальных сканов. К недостаткам метода следует отнести невозможность проведения последующих реконструкций полученных трехмерных изображений и невозможность восстановления исходных двумерных данных

из собранного массива. Изображение изучается в режиме реального времени, так же, как при стандартном ультразвуковом исследовании.

Современный тип оборудования для трехмерного автоматического сканирования представлен системой Acuson S2000 ABVS (Siemens AG) и автоматизированной ультразвуковой системой (Automated Breast Ultrasound, сокр. ABUS) Sono•V (U-Systems). Эти два сканера используют совершенно другой принцип получения автоматизированного изображения МЖ нежели SonoCine. Они оборудованы специальным высокочастотным датчиком с большой шириной сканирующего поля (15×17см), прикрепленным на штативе в виде самостоятельного отдельно стоящего автономного устройства.

Система Sono•V была одобрена в США при проведении скрининговых исследований в 2012 году для выявления РМЖ в качестве дополнения к РМГ и обследования женщин без симптомов заболевания, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам, у которых имеется повышенная плотность ткани МЖ [164]. В клиниках США применяют унифицированный протокол автоматизированного исследования МЖ, состоящий из получения трех последовательных сканов каждой груди (во фронтальной плоскости и два в косых проекциях). Каждый автоматизированный скан длится в среднем 1 минуту. Датчик фиксируется при незначительной компрессии над грудью для стабилизации МЖ. В зависимости от размера груди может потребоваться более одного сканирования, чтобы покрыть все поле интереса.

Третий тип оборудования представлен аппаратом SonixEmbrace Research компании Ultrasonix, которая пошла несколько иным путем и разработала собственную технологию для автоматизированного исследования МЖ. Используя запатентованный вогнутый ультразвуковой датчик, вращающийся на 360 градусов, система SonixEmbrace Research фиксирует реалистичные несжатые изображения МЖ, пока пациент лежит в удобном положении на животе. В сравнении с традиционными ультразвуковыми системами SonixEmbrace работает по крайней мере в пять

раз быстрее, чем другие системы. Информация, полученная при использовании системы SonixEmbrace, может быть объединена с данными КТ и МРТ для получения более детального представления о состоянии МЖ с помощью технологии Fusion Imaging.

В настоящее время компания Siemens разрабатывает методы объединения маммографического и ультразвукового томосинтеза в одном исследовании. Изображения, полученные с помощью слияния результатов двух методов, позволят врачу получить максимальный объем диагностической информации за минимальное время. Эта технология пока не представлена на рынке, но вряд ли какие-то другие методы позволяют выявлять патологию МЖ с большей степенью достоверности.

В настоящее время осуществляется активный поиск метода обследования в случае рентгенологически плотной МЖ, поскольку РМГ очевидно мало информативна, а риск возникновения РМЖ у женщин с плотной МЖ в 4,7 раза выше, чем у женщин с жировой инволюцией МЖ [68].

Был опубликован ряд исследований с использованием полуавтоматической системы, показывающие возможности улучшения диагностики РМЖ [106,108,110]. В многоцентровом проспективном исследовании К.М. Kelly с соавт. (2010) приняли участие 4 419 женщин, прошедших скрининговую РМГ. Оказалось, что комплекс AWBU с РМГ позволил выявить в два раза больше злокачественных образований (46 наблюдений), чем использование только РМГ (23 наблюдения), особенно у женщин с рентгенологически плотными МЖ [108]. Таким образом, чувствительность исследования возросла с 40% при использовании только РМГ до 81% при использовании комплекса РМГ+ AWBU.

К.М. Kelly с соавт. (2010) также анализировали клиническую значимость метода у женщин с плотным железистым фоном с помощью автоматической СТГ. Они установили, что СТГ улучшает выявляемость рака на 63% при повторных вызовах и только на 4% снижает количество истинно

отрицательных случаев [109]. Дополнительно были выявлены 3,6 случаев РМЖ на 1000 скрининговых исследований.

W.J. Choi с соавт. (2014) провели обследование 5 566 женщин, разделив их на две группы: 1 866 женщинам была проведена СТГ, 3 700 – 2D УЗИ. В результате были получены данные, свидетельствующие о сопоставимых диагностических возможностях двух методов: точность составила 97,7% для СТГ, 96,5% для 2D УЗИ; чувствительность – 77,8% и 62,5% соответственно; специфичность – 97,8% и 96,7% соответственно. РМЖ был выявлен в 3,8 случаях на 1000 исследований СТГ и 2,7 на 1000 2D УЗИ [74]. Авторами были отмечены преимущества СТГ за счет получения дополнительного коронарного среза, позволяющего более точно оценить края образований. Однако из 25 наблюдений РМЖ, выявленных в данном исследовании, 7 – определялись только при последующей РМГ (4 случая DCIS, 2 – протоковая карцинома с микроинвазией, 1 – дольковая инфильтрирующая карцинома). Таким образом, авторы считают необходимым применение РМГ на первом этапе скрининга для поиска микрокальцинатов, а применение СТГ оправдано в качестве дополнительного метода поиска РМЖ в рентгенологически плотной МЖ [74].

В скрининговом исследовании R.F. Vrem с соавт. (2014) приняли участие более 15 000 женщин с рентгенологически плотными МЖ. При этом при РМГ было выявлено 5,4 случаев РМЖ на 1000 женщин, а при дополнительном использовании ABUS – 7,3 случая на 1000. Таким образом, чувствительность комплекса РМГ+ABUS возросла на 26,7% при снижении специфичности на 13,4% [69].

M. Golatta с соавт. (2015) исследовали 983 пациентки и сообщили о высокой предсказательной ценности отрицательного теста 98% (1520/1551 случаев), высокой специфичности 85% (1520/1794) и чувствительности 74% (88/119), на основании проведенных биопсий в клиниках США. Поэтому они

предложили, что ABUS может быть перспективным методом для исследования МЖ, особенно в скрининговых программах [91].

Несколько исследований были посвящены оценке возможностей автоматического сканирования с позиций предоперационной оценки злокачественной опухоли, а также возможной замене стандартного УЗИ на автоматическое сканирование. В исследовании E. Wenkel с соавт. (2008) среди 35 женщин было выявлено 25 образований с категорией BI-RADS 4-5, пять радиологов независимо оценивали результаты ABUS. В результате ни один из раков МЖ не был пропущен, с высоким коэффициентом межэкспертного согласия κ (каппа) 0,83-0,85 [170]. В работе D. Kotsianos-Hermle с соавт. (2009), основанной на анализе результатов обследования 97 пациенток (107 образований МЖ) отмечены одинаковые диагностические возможности стандартного УЗИ и ABUS [116].

Позднее H.J. Shin с соавт. (2011) исследовали 145 образований МЖ у 55 женщин, пять радиологов независимо оценивали результаты ABUS. В результате было выявлено от 74% до 88% образований, коэффициент каппа κ составил 0,63. Образования более 1,2 см в диаметре были выявлены в 92%. Коэффициент корреляции при оценке пятью экспертами локализации и размера образования превысил 0,75, что свидетельствовало о высокой достоверности метода [152]. В исследовании S. Wojcinski с соавт. (2011) были получены схожие результаты на основании анализа 100 сонотомограмм, а также было выявлено значительное различие коэффициента согласованности между заключениями нескольких независимых экспертов – при РМЖ $\kappa=0,8$, а при доброкачественных образованиях $\kappa=0,18$. Точность ABUS составила 79%, чувствительность – 83%, специфичность – 78% [173].

Несколько исследований посвящено оценке соответствия размеров опухоли при СТГ и оперативным находкам. M. Tozaki с соавт. (2010) сообщили о беспрецедентной точности (98%) СТГ в определении размеров образований менее 2 см [162]. N. Li с соавт. (2013), проанализировав 33

наблюдения DCIS и сопоставив их с данными гистопатологии, считают, что СТГ точнее определяет размеры поражения при внутрипротоковой карциноме *in situ*, чем 2D УЗИ (соответствие размеров 64% - для СТГ, 42% - для УЗИ) [122].

Многочисленные работы доказывают сопоставимость или преимущество СТГ перед традиционным ультразвуковым исследованием при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований, таблица 1.4.2 [166,176]. L. Chen и H.Y. Wang [72,166] считают, что информативность обоих методов идентична, X. Lin и Z.L. Whang [125,167] – что СТГ превосходит по информативности 2D УЗИ.

Таблица 1.4.2

Сопоставление диагностической информативности 2D УЗИ и СТГ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы

Автор, год	Кол-во пациент-ов/ образований	Точность, %		Чувствительность, %		Специфичность, %		Вывод
		2D	3D	2D	3D	2D	3D	
Wang H.Y. с соавт. 2012 [166]	213/239	85,3	85,8	90,6	95,3	80,5	82,5	Информативность обоих методов идентична
Chen L. с соавт. 2013 [72]	175/219	87,2	88,1	88	92,5	87,5	86,2	Информативность обоих методов идентична
Lin X. с соавт. 2012 [125]	81/95	91,4	97,1	100	100	85	95	Информативность СТГ превосходит 2D УЗИ
Whang Z.L. и соавт. 2012 [167]	153/165	91,5	94,5	93,2	96,1	88,7	91,9	Информативность СТГ превосходит 2D УЗИ

Также сообщается о сопоставимости результатов СТГ и МРТ в предоперационной оценке РМЖ [161].

В публикации О.Э. Якобс с соавт. (2014), проводивших испытание системы у 97 пациентов, чувствительность метода автоматизированного сканирования в выявлении патологии МЖ составила 100%, специфичность 40%, диагностическая точность 88% [51,52].

Практически во всех публикациях отмечается высокая чувствительность 83-100% СТГ в выявлении РМЖ. Такая высокая чувствительность обеспечивается за счет выявления феномена «лучистости» на фронтальном срезе. Этот симптом, согласно публикациям X. Lin и соавт. (2012) обладает 100% специфичностью, чувствительностью 80%, точностью 91,4% в дифференциации доброкачественных и злокачественных образований [125]. Также J.J. Choi с соавт. (2014) было установлено, что при СТГ могут определяться рентгенологически выявленные сгруппированные микрокальцинаты в 74,4% случаев, причем чаще при РМЖ, чем при доброкачественных заболеваниях [73]. Однако микрокальцинаты визуализируются только на фоне гипоехогенного образования или участка гетерогенной структуры, в отсутствие такого фона лоцировать микрокальцинаты с помощью УЗ луча невозможно.

До эры трехмерного ультразвукового исследования МЖ зафиксировать симптом «ретракции» окружающих опухоль тканей (или феномен лучистости) с помощью обычной технологии 2D УЗИ не представлялось возможным. Различные помехи при механическом сборе 3D данных также не позволяли в полной мере его выявить и оценить значимость этой находки в диагностике РМЖ. Технология трехмерной реконструкции базируется на уникальной фронтальной плоскости сканирования и позволяет получить пространственное представление о новообразовании [10].

Симптом «ретракции» окружающих тканей вокруг раковой опухоли, определяющийся при СТГ, не следует принимать за распространение опухоли по лимфатическим щелям. Причина этого феномена иная. Окружающая опухоль узел соединительная ткань как бы втягивается к центрам, что и служит морфологическим субстратом для формирования лучистости [31]. В раковой опухоли происходят не только пролиферация злокачественных клеток, но также процессы регрессивного порядка - некроз опухолевых клеток и их замещение фиброзной тканью. Стромогенный и реактивный фибропластический процесс ведет к сморщиванию опухоли и

стягиванию к ее центру окружающих структур. В процессе роста опухоль, захватывая все новые участки МЖ, часто не только не ведет к увеличению объема пораженного органа, но, наоборот, вызывает в нем дистрофические и атрофические изменения, сопровождающиеся ретракцией прилежащих тканей. Вследствие отмеченных причин все структурные элементы пораженной МЖ теряют свой нормальный ход, направляясь не к соску, а к опухоли. Следовательно, лучистость, исходящая от опухоли, - это не только распространение опухолевых элементов на окружающие ткани, но в большей степени результат ретракции нормальных структур МЖ к опухоли [22,31].

Таким образом, СТГ – это стандартизированная воспроизводимая технология, и поэтому ее можно считать оператор-независимой в отличие от субъективного обычного ультразвукового исследования в двумерном режиме [106]. Качество получаемого автоматизированного изображения не зависит от опыта и уровня знаний специалиста, проводящего сбор данных [153]. Методика СТГ после ряда проведенных исследований получила высокие оценки в рамках оператор-независимости по параметрам размеров, топографии и экосемиотики образований МЖ [75,138,152,153,173].

Автоматизированный широкий датчик охватывает всю грудь и дает полноформатное представление обо всей железе, о множественности мелких и крупных образований МЖ, мультифокальном и мультицентрическом раке. При сопоставлении с 2D УЗИ метод СТГ точнее проводит оценку топографии образований, что было подтверждено в исследовании F. Radovano с соавт. (2016) [138]. Также большое клиническое значение может иметь возможность применения СТГ изолировано как методики мониторинга изменений опухоли МЖ на фоне неoadьювантной химиотерапии, на фоне лучевого лечения.

Несмотря на очевидные преимущества автоматической СТГ, метод имеет ограничения. Линейная сканирующая поверхность объемного датчика не позволяет отсканировать аксиллярную область. Данный недостаток СТГ отмечают все исследователи, и это ограничивает возможности использования

СТГ при скрининге. Известно, что в ряде случаев, одним из проявлений РМЖ при эхографии является увеличенный или измененный лимфатический узел в аксиллярной области, кроме того встречается рак в добавочных долях молочной железы, располагающихся в аксиллярных областях [10,18,22,38].

Ряд авторов указывают на значимое количество ложноположительных результатов СТГ в рамках диагностики РМЖ. S.Wojcinski с соавт. (2011) в своем исследовании объяснили достаточно низкий показатель специфичности до 52,8% с необходимостью досмотра пациентов с помощью 2D УЗИ тем, что дистанционная оценка изменений МЖ не позволяла сразу же воспользоваться преимуществами обычного ультразвукового исследования. А именно оценить степень сжимаемости образования, ориентации его относительно УЗ датчика, использовать возможности УЗ аппарата для улучшения изображения в реальном времени, применять дополнительные уточняющие доплеровские методики и эластографию [172].

Несмотря на то, что СТГ позволяет быстро провести осмотр всей МЖ даже больших размеров, эту процедуру всё же трудно проводить при макромастии [163,172,173]. В работе S. Isobe с соавт. (2011) указывалось на определенные трудности при сканировании больших желез и ретроареолярной области, было отмечено, что периферические отделы железы не получают столь качественного отображения как срединные, что снижало диагностические возможности СТГ относительно 2D УЗИ [102].

Необходимость визуальной работы с сотнями снимков делает ее достаточно время затратной для неопытного радиолога. Ряд работ, посвященных СТГ, указывают на то, что использование автоматизированного сканирования сокращает время исследования [91,172]. В среднем считается, что для проведения скринингового ультразвукового исследования в 2D режиме, необходимо затратить 13-17 минут [153], некоторые исследователи увеличивают это время до 20-30 минут [172]. При

проведении СТГ затрачивается 7-12 минут на саму процедуру и 5-10 минут необходимо для интерпретации результатов, что в целом составляет 12-22 минуты [52,172]. Очевидным оказывается увеличение этого времени при макромастии (за счет выполнения дополнительных сканов), а также для оценки злокачественных образований (в связи с поиском дополнительных опухолевых очагов). Таким образом, затраты времени для проведения СТГ сопоставимы с 2D УЗИ, или превосходят его. Преодоление данного недостатка нивелируется при обучении среднего медицинского персонала и освобождении врача от выполнения технических процедур.

Таким образом, анализ литературы показал многообразие методов исследования МЖ, основанных на использовании рентгеновского излучения, ядерно-магнитного резонанса, ультразвуковой волны. Наибольший интерес представляют работы, связанные с совершенствованием бездозовых технологий для скрининга РМЖ, а также решающих диагностические проблемы, связанные с высокой рентгенологической плотностью. Среди них, наряду с традиционным УЗИ и МРТ, особое место занимает технология, связанная с объемным автоматическим сканированием МЖ.

В России эта технология находится в стадии апробации и поэтому еще недостаточно изучена. Первый опыт использования АВВС в России показал обнадеживающие результаты: ни один из случаев РМЖ не был пропущен [7,51,52].

В целом, авторы сходятся во мнении, что метод нуждается в дальнейшем изучении. Учитывая вышеизложенное, представляется весьма целесообразным проведение исследования по изучению роли и места автоматической СТГ в комплексной диагностике заболеваний МЖ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

В основу настоящей работы положен анализ результатов обследования 216 пациенток от 20 до 78 лет, средний возраст которых составил $49,5 \pm 12,2$ (рис. 2.1.1), в том числе 171 (79,2%) – с заболеваниями молочной железы (средний возраст $50,2 \pm 11,8$) и 45 (20,8%) – без патологии МЖ (средний возраст $47 \pm 13,5$), согласившихся пройти дополнительное обследование в виде автоматической сонотомографии (СТГ) молочных желез.

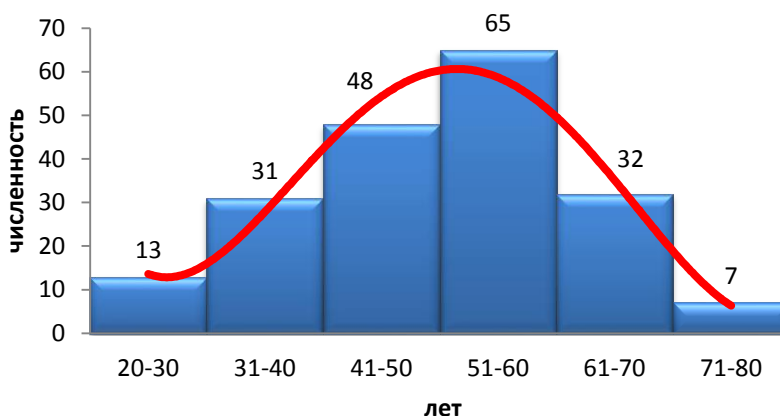


Рис. 2.1.1 Распределение пациенток, включенных в исследование, по возрасту (n=216)

Пациентки были обследованы в период с 2013г. по 2015г. на базе ЛПУ Управления делами Президента РФ (Объединенная больница с поликлиникой, поликлиника №1 УД Президента РФ, поликлиника №3 УД Президента РФ).

В 54 (21,5%) наблюдениях были выявлены злокачественные заболевания МЖ, в 197 (78,5%) – доброкачественные заболевания, полный перечень которых представлен в таблице 2.1.1 и 2.1.2.

Взаимосвязь наиболее часто встречающихся заболеваний МЖ и возраста пациенток отражена в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.1

Распределение обследованных больных по нозологическим формам

№	Вид патологии	Количество наблюдений	Частота наблюдений	Количество больных
1	Доброкачественная патология МЖ	72	28,7%	64
	Доброкачественные дисплазии	19	7,6%	18
	Кисты (простые и сложные)	51	20,3%	44
	Воспалительные заболевания (мастит)	2	0,8%	2
2	Опухолевые процессы	135	53,8%	91
	Доброкачественные опухоли	81	32,3%	45
	Злокачественные опухоли	54	21,5%	46
3	Эндопротезы МЖ без признаков повреждения и транспозиции	14	5,6%	7
4	Послеоперационные рубцы МЖ	30	11,9%	9^A
Всего		251	100%	171

Примечания: ^A В подгруппу «Послеоперационные рубцы» также были включены 15 пациенток из других подгрупп (кисты, фиброаденомы), имеющие в анамнезе хирургические операции на МЖ. Таким образом, общее количество больных с послеоперационными рубцами составило 24 (30 наблюдений). В таблице указано количество больных, имеющих только послеоперационные рубцы (без сочетанной патологии МЖ), остальные женщины учтены в подгруппах пациентов с фиброаденомами и кистами.

Таблица 2.1.2

Распределение больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы в зависимости от их гистологической формы (n=251)

злокачественные заболевания	количество наблюдений		доброкачественные заболевания	количество наблюдений	
	абс.ч	%		абс.ч	%
Инфильтрирующий протоковый рак	31	12,3	Доброкачественная дисплазия (склерозирующий аденоз, локальный фиброз, фибросклероз, эктазия млечных протоков)	19	7,6
Инфильтрирующий дольковый рак	9	3,6	Киста	51	20,3
Инфильтрирующий протоково-дольковый рак	4	1,6	Фиброаденома	77	30,7
Тубулярный рак	3	1,2	Мастит	2	0,8
Инфильтрирующий криброзный рак	2	0,8	Имплантаты	14	5,6
Внутрипротоковый рак in situ	2	0,8	Послеоперационный рубец	30	11,9
Дольковый рак in situ	2	0,8	Прочие доброкачественные образования ¹	4	1,6
Неспецифицированный рак	1	0,4			
Всего	54	21,5%	Всего	197	78,5%

Примечания: ¹Прочие доброкачественные образования: липома, липогранулема, интрамаммарный лимфатический узел.

Таблица 2.1.3

Зависимость наиболее часто встречаемых заболеваний молочной железы от возраста пациента (n = 149)

Нозологическая форма	ДД		Киста		Фиброаденома		Рак	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Возраст в годах								
< 30	0	0	1	2,3	6	14,6	0	0
30-40	2	11,1	7	15,9	10	24,4	4	8,7
41-50	7	38,9	16	36,4	15	36,6	10	21,75
51-60	7	38,9	15	34,1	7	17,1	10	21,75
61-70	2	11,1	3	6,8	3	7,3	18	39,1
>70	0	0	2	4,5	0	0	4	8,7
Всего	18	100	44	100	41	100	46	100

Как видно из таблицы 2.1.3, возраст больных РМЖ (n=46) колебался от 38 до 78 лет (средний возраст - $57,4 \pm 10,6$ лет). При этом РМЖ чаще встречался у пациенток от 41 до 70 лет (91,3% среди всех заболевших раком). Возраст больных с наиболее часто встречающимися доброкачественными заболеваниями МЖ (доброкачественная дисплазия, фиброаденома, киста; n=103) колебался от 20 до 77 лет, средний возраст составил $47,2 \pm 11,0$, что достоверно ниже, чем при РМЖ ($p < 0,001$). У молодых женщин чаще наблюдались изменения доброкачественного характера: в возрасте до 30 лет - в 100% (n=7), в возрасте 30-40 лет - в 82,6% (n=19). В целом, заболевания молочной железы чаще выявлялась у женщин 41-50 лет - в 32,2% наблюдений (n=48).

Злокачественные образования в 48 случаях располагались в тканях молочной железы, в 6 - в аксиллярном отростке МЖ. Доброкачественные

образования в 166 наблюдениях располагались в тканях молочной железы, в 31 – в аксиллярном отростке МЖ.

Среди 207 наблюдений в 92 (44,4%) случаях уплотнения были пальпируемыми, в 115 (55,6%) – непальпируемыми (таблица 2.1.4).

Таблица 2.1.4

Частота выявленных пальпируемых и непальпируемых образований в зависимости от нозологической формы заболевания молочной железы (n=207, без учета послеоперационных рубцов и имплантатов)

нозологическая форма	пальпируемые образования		непальпируемые образования	
	абс.	%	абс.	%
добр. дисплазия (n=19)	5	5,4%	14	12,2%
кисты (n=51)	17	18,5%	34	29,6%
мастит (n=2)	2	2,2%	-	-
добр. опухоли (n=81)	45	48,9%	36	31,3%
злок. опухоли (n=54)	23	25%	31	26,9%
всего	92	100%	115	100%

Для достижения поставленной цели и реализации поставленных задач настоящего исследования пациенты были разделены на три группы.

ПЕРВАЯ ГРУППА (контрольная группа) была сформирована для изучения нормальной сономатографической картины молочной железы в различные физиологические периоды у 45 пациенток, в возрасте от 20 до 77 лет, средний возраст 47+/-13,5 (рис. 2.1.2).

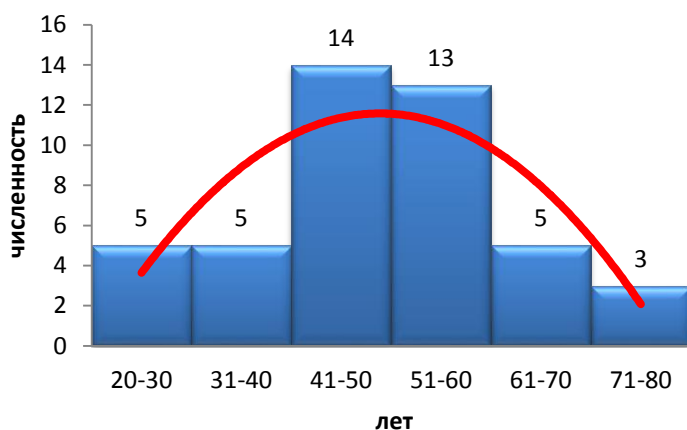


Рис. 2.1.2 Распределение пациенток контрольной группы по возрасту (n=45)

В указанную группу обследуемые пациенты отбирались по следующим критериям:

1. Отсутствие жалоб, клинических проявлений и анамнестических данных заболеваний молочных желез, отсутствие изменений по данным УЗИ и/или РМГ;
2. По результатам УЗИ и РМГ, либо только УЗИ у женщин до 35 лет и у женщин во время беременности и лактации пациенткам присваивалась группа BI-RADS 1.

Учитывая, что анатомическая картина строения МЖ значительно изменяется на фоне физиологических процессов, возникла необходимость разделить первую группу на несколько подгрупп.

Подгруппа раннего репродуктивного возрастного периода без беременностей в анамнезе (1а) –

10 пациенток, СТГ выполнялось на 5-9 день м.ц. и на 20-25 день м.ц.,
5 пациенток из этой подгруппы принимали КОК

Подгруппа репродуктивного возрастного периода с наличием беременностей в анамнезе (1b) - 10 пациенток, СТГ выполнялось на 5-9 день м.ц. и на 20-25 день м.ц.

Подгруппа лактации (1с) и беременности – 5 пациенток.

Подгруппа менопаузы и постменопаузы с ЗГТ (1d) – 10 пациенток.

Подгруппа менопаузы и постменопаузы без ЗГТ(1e)– 10 пациенток.

ВТОРАЯ ГРУППА (группа отработки методики) была сформирована для оптимизации стандартных укладок пациенток, рекомендованных фирмой-производителем для повышения диагностической ценности метода в различных клинических ситуациях. Группа была сформирована из 14 больных основной группы с 30 верифицированными фиброаденомами. Средний возраст пациенток составил $39,1 \pm 8,4$. На этапе инструментальной диагностики, 24 (80%) фиброаденом были отнесены к категории 3 по BI-RADS; 5 (17%) – к категории 2 по BI-RADS и только 1 (3%) к категории 4 по BI-RADS по данным РМГ и (или) УЗИ.

У новообразований имелись значимые различия по размерам и по топографическим характеристикам: удаленность от соска, расположение на условном циферблате, глубина залегания относительно кожи и приближенность к грудной фасции.

ТРЕТЬЯ ГРУППА (основная) была сформирована для реализации основных задач настоящего исследования. Она включала в себя 171 пациентку (251 наблюдений) в возрасте от 20 до 77 лет, средний возраст $50,2 \pm 11,8$. Распределение пациенток по возрастным периодам проиллюстрировано на рисунке 2.1.3.

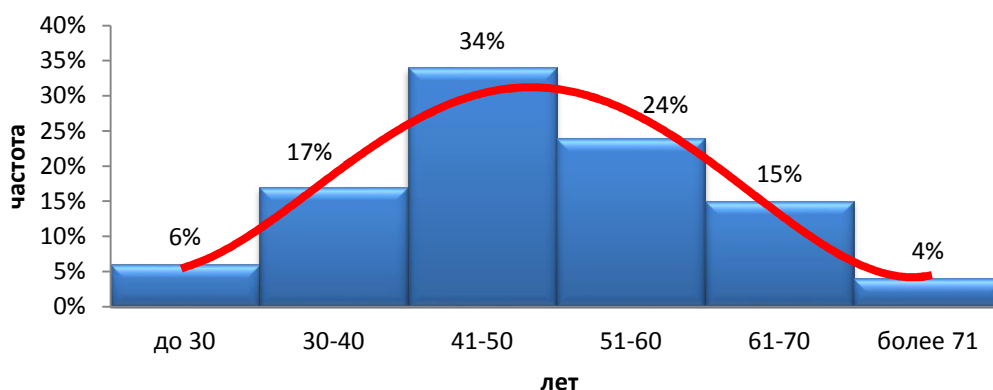


Рис. 2.1.3 Распределение пациенток основной группы по возрасту (n=151)

У всех пациенток данной группы имелись образования МЖ, отнесенные к категориям BI-RADS 2, 3, 4 и 5 по данным комплексного клинико-рентгеносонографического обследования (до этапа верификации диагноза) (рис. 2.1.4).

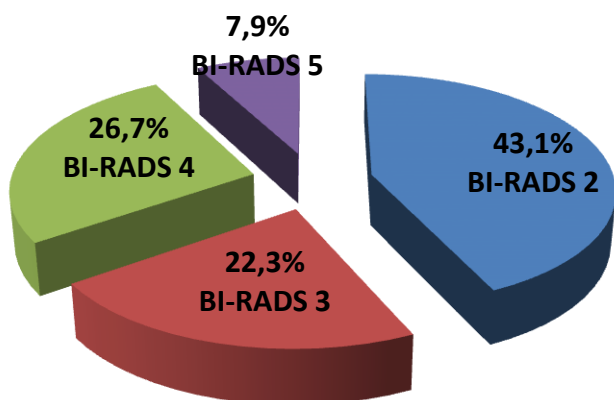


Рис. 2.1.4 Распределение пациентов основной группы по категориям BI-RADS согласно результатам комплексного клиничко-рентгеносонографического обследования

Для оценки диагностической ценности СТГ при обследовании пациенток с плотным железистым фоном всем им по результатам РМГ производилась оценка рентгенологической плотности МЖ (РМГ проведено 146 женщинам из 171 с 173 наблюдениями заболеваний МЖ). Рентгенологические типы плотности ткани МЖ классифицировались по ACR с отнесением их к группам 1, 2, 3, 4 [40]. Распределение пациенток по типам строения железистой ткани проиллюстрировано на рис. 2.1.5.

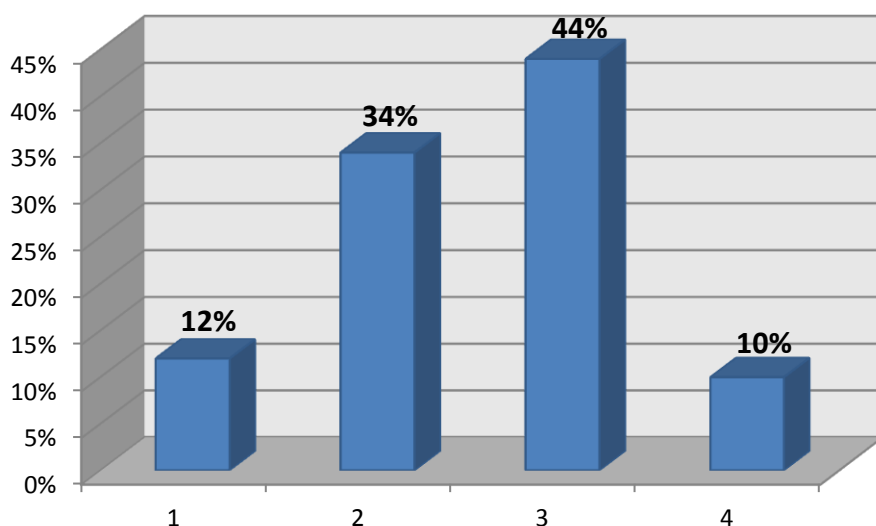


Рис. 2.1.5 Распределение пациентов основной группы по рентгенологическому типу плотности МЖ согласно результатам РМГ (n=146)

Распределение основных образований МЖ в зависимости от рентгенологической плотности МЖ показано в таблице 2.1.5.

Таблица 2.1.5

Распределение пациенток основной группы по патологии молочной железы и типу строения фиброгlandулярного комплекса по данным рентгеновской маммографии (n =173)

Нозологическая форма	ДД		Киста		Фибро-аденома		Другое		Рак	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Тип строения МЖ (ACR), [40]										
1	1	5,3	0	-	5	13,2	7	17,9	8	14,8
2	8	42,1	5	21,7	14	36,8	12	30,8	17	31,5
3	8	42,1	15	65,2	11	28,9	14	37,9	22	40,7
4	2	10,5	3	13,1	8	21,1	6	15,4	7	13
Всего	19	100	23	100	38	100	39	100	54	100

Как видно из таблицы, наиболее часто патология МЖ встречалась у пациенток с плотным типом строения МЖ (тип 2,3,4). РМЖ чаще встречался при 3-м типе строения (40,7%), доброкачественные заболевания – также при 3-м типе. В настоящей работе представлена известная тенденция – увеличение количества выявленных образований МЖ у пациенток с плотным железистым фоном, так как количественное увеличение в структуре железы фибро-гlandулярного комплекса несет в себе высокий потенциал развития заболеваний МЖ.

2.2. Комплекс клинико-лучевых методов исследования молочной железы

Пациентам проводился комплекс обследования, включавший в себя:

1. клинический осмотр (сбор анамнеза, осмотр и пальпация МЖ и регионарных лимфоузлов);

2. рентгеновская маммография;
3. ультразвуковое исследование МЖ с зонами регионарного лимфооттока с применением ультразвуковой ангиографии, соноэластографии при наличии образований;
4. сонотомографическое исследование;
5. комплекс технологий интервенционной радиологии и последующая морфологическая верификация.

Комплексное обследование начинали с клинического осмотра для выявления ряда признаков, определявших дальнейший план обследования пациента. Для исключения гормонального влияния на МЖ исследование проводилось в первую фазу менструального цикла для женщин репродуктивного возраста, вне периода беременности и лактации.

Клинический осмотр включал в себя сбор анамнеза. При этом обращали внимание на возраст, жалобы, сведения о деторождении и лактации, характере менструального цикла, гинекологические заболевания, наследственность, травмы. Осмотр и пальпацию МЖ проводили в вертикальном и горизонтальном положении, определяли форму и симметричность МЖ, состояние кожных покровов. Во время осмотра оценивали форму и симметричность сосков МЖ. Клинический осмотр также включал в себя пальпацию регионарных лимфоузлов.

Рентгенологическое исследование МЖ было проведено 146 пациенткам с наличием жалоб или образований в анамнезе, а также женщинам в возрасте старше 35 лет, не предъявлявших жалоб. Всем пациенткам выполняли РМГ на аппарате Mammomat 3000 Siemens в стандартных проекциях. Стандартными принимались «прямая» (кранио-каудальная) и «косая» проекции (с ходом пучка излучения под 45°). «Косая» проекция обеспечивала наиболее полную информацию о состоянии тканей в ретромаммарном пространстве и аксиллярных сегментах железы, состоянии лимфатических узлов. На рентгенограммах получалось изображение всей МЖ с четкой визуализацией ее структуры (кожи, подкожно-жирового слоя,

железистой, соединительной и жировой ткани, сосудов и обызвествлений). Для оценки патологического процесса использовалась шкала BI-RADS для РМГ.

Ультразвуковое исследование МЖ и зон регионарного лимфооттока проводили всем пациенткам, принимавшим участие в исследовании (171 из основной группы и 45 из контрольной группы). Исследования выполняли на ультразвуковых аппаратах: «Hitachi Hi Vision Preirus» (HITACHI, Япония), с использованием мультичастотных линейных датчиков с частотой 7,5-13 МГц, оснащенных программным обеспечением для соноэластографии; а также на сканере ACUSON S2000 (Siemens), с использованием линейного датчика 18L6 HD (5,5–18 МГц, Siemens), шириной сканирующего поля 5,6 см, для исследования более глубоких отделов МЖ применялся также датчик 9L4 HD (4,5-9 МГц, шириной сканирующего поля 4 см).

В нашем исследовании применялась система оценки и интерпретации каждого маммографического и ультразвукового исследования - BI-RADS. Правило обязательного указания категории оценки в заключении было установлено Стандартами качества маммографического исследования [40]. Определенная категория BI-RADS предполагала выбор дальнейшей тактики в каждом индивидуальном случае (Комитет ACR BI-RADS; Сеницын В.Е., 2010) [40].

В тех ситуациях, когда при проведении двух исследований (РМГ и УЗИ) одному пациенту устанавливались разные категории по шкале BI-RADS, учитывалась наибольшая как потенциальный риск выявленной патологии, так и диагностические возможности этих методов относительно визуализации различных патологических процессов.

Наиболее часто в нашем исследовании возникали следующие ситуации:

1. При РМГ выявлялась тень с частично неровными контурами BI-RADS 4, по УЗ данным – типичная киста BI-RADS 2. Поскольку в интерпретации кист общепринят факт преимущества УЗИ перед маммографией, то

устанавливалась категория 2, проводился УЗ контроль в динамике, аспирация крупных кист.

2. В случаях, когда при РМГ выявлялись сгруппированные микрокальцификаты BI-RADS 4, при УЗИ – рассеянные мелкие типичные кисты BI-RADS 2. Так как мелкие кисты часто являются рентгеннегативными, а микрокальцинаты практически не визуализируются при УЗИ, то учитывался потенциальный риск выявленной патологии и устанавливалась 4 категория. Более опасными изменениями являлись сгруппированные микрокальцинаты, проводилась диагностическая биопсия под рентгенографическим контролем.

3. В ситуации, когда при РМГ выявлялся крупноузловой фиброаденоматоз BI-RADS 2, а при УЗИ – зона узловой гиперплазии с усилением кровотока BI-RADS 4. Диагностические возможности маммографии при фиброзно-железистом типе строения паренхимы ограничены [114], УЗ данные в этом случае более достоверны. Устанавливалась 4 категория и выполнялась диагностическая пункционная биопсия под УЗ контролем.

Таким образом, применение системы BI-RADS принципиально отличалось от традиционной оценки полученного изображения, используемого при большинстве диагностических исследований. Основной целью исследования являлось не столько установка морфологического диагноза (фиброаденома, киста, рак и т.д.), сколько определялась тактика ведения конкретной пациентки.

После РМГ и УЗИ проводилась автоматическая сонотомография на аппарате ACUSON S2000 ABVS со специальным датчиком для автоматического сканирования укрепленным на стойке с подвижной рукояткой. Датчик 14L5BV (Siemens) со средней частотой сканирования 10 МГц и длиной поля сканирования 16,8см – высокочастотный широкоапертурный датчик. СТГ проводили с использованием стандартных укладок и с применением оригинальных укладок для получения сопоставимых с РМГ срезов.

При ультразвуковом исследовании МЖ придерживались стандартного протокола с описанием по BI-RADS [40].

Для улучшения качества изображения использовали режим тканевой гармоник. При ультразвуковой ангиографии применяли более чувствительный режим энергетического картирования, а также максимально низкую частоту повторения импульса (PRF) для более точной фиксации мелких сосудов в образованиях.

2.3. Методы верификации образований молочной железы BI-RADS 3-5

При подозрении на РМЖ или неясном характере определяемого уплотнения в комплексном клиничко-рентгеносонографическом исследовании женщины подвергались различного рода биопсиям. Для подтверждения диагноза на дооперационном этапе больным выполняли либо тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) с дальнейшим цитологическим исследованием, либо трепан-биопсию с гистологическим исследованием полученного материала. В ряде случаев выполняли эксцизионную биопсию опухолевого узла со срочным гистологическим исследованием.

После хирургического лечения доброкачественных и злокачественных новообразований ретроспективно анализировался патоморфологический операционный материал.

В ряде случаев (фиброзный процесс в железе либо при категорическом отказе пациентки от методов инвазивной диагностики) к верифицирующей методике нами было приравнено МРТ с внутривенным контрастированием.

Биопсия 54 злокачественных новообразований проводилась всем 46 пациентам. У 3 (6,5%) больных выполнена ТАПБ, у 43 (93,5%) – трепан-биопсия системой «пистолет-игла», из них 39 (84,8%) – под контролем УЗИ, 7 (15,2%) – под контролем РМГ.

Биопсия доброкачественных образований проводилась в 89 случаях из

197 (45,2%). При этом, ТАПБ с последующим цитологическим исследованием была выполнена в 57 (64%) наблюдениях, в 32 (36%) – биопсия системой «пистолет-игла», из них 21 (65,6%) – под контролем УЗИ, 11 (34,4%) – под контролем рентгенографии. В 108 (54,8%) случаях доброкачественных образований МЖ биопсия не проводилась, заключение основывалось на данных динамического наблюдения 1 раз в 3-6 месяцев, либо 1 раз в год в зависимости от нозологической формы заболевания и от особенностей клинического течения.

При РМЖ были выполнены следующие хирургические вмешательства: радикальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией – у 21 (45,6%) больных, мастэктомия – у 24 (52,2%), секторальная резекция – у 1 (2,2%). У 12 пациентов (26,1%) операции предшествовала химио- и/или лучевая терапия.

Распространенность опухоли, классифицированная по системе TNM, была следующая: Tis – 4 (7,4%), T1N0M0 – 31 (57,4%), T1N1M0 и T2N0M0 – 10 (18,5%), T3N1M0 – 7 (13%), T3N2M1 – 2 (3,7%). Размеры злокачественных образований варьировали от 0,4 см до 10,0 см: 0,4-1,0 см – 28 (51,9%) наблюдений, 1,1-2,0 см – 18 (33,3%), 2,1-3 см – 3 (5,5%), более 3,1 см – 5 (9,3%). Таким образом, более половины (51,9%) образований злокачественной природы имели размеры менее 1,0 см, в целом до 2,0 см оказались 85,2% наблюдений.

Хирургическое лечение в объеме секторальной резекции МЖ по поводу фибroadеномы и цистаденопапилломы проводилось 39 пациенткам.

По материалам трепан-биопсий, а также по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала были определены уровни экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) и HER2 и выделены отдельные молекулярные подтипы РМЖ. В нашем исследовании распределение больных по молекулярным подтипам РМЖ было следующим: Люминальный А – 28 (51,8%);

Люминальный В – 7 (13%); HER2 тип – 5 (9,3%); Трижды-негативный – 14 (25,9%).

2.4. Методика автоматической сонотомографии молочной железы

Автоматическая сонотомография (СТГ) проводилась с помощью ультразвуковой системы ACUSON S2000 с модулем ABVS (рис.2.4.1).

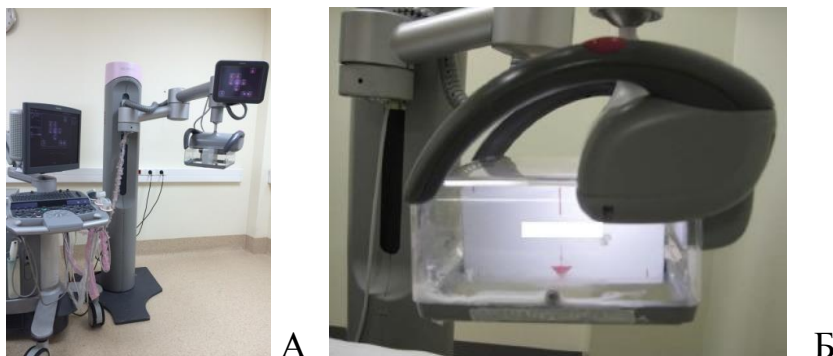


Рис.2.4.1: А – ультразвуковая система ACUSON S2000 с модулем ABVS (Siemens); Б – датчик для объемного сканирования.

Система состояла из ультразвукового сканера со специальным встроенным линейным широкополосным датчиком 14L5BV для автоматического объемного сканирования, укрепленным на стойке с подвижной рукояткой. Технические характеристики датчика представлены в таблице 2.4.1.

Таблица 2.4.1

Технические характеристики датчика 14L5BV

Наименование технической характеристики	Значение
Диапазон частот	5,0-14,0 МГц
Выбираемые позиции частот в режиме 2D	7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 11,0 МГц
Выбираемые позиции частот в режиме тканевой гармоники (ТНГ)	Н 12,0; Н 14,0 МГц
Число пьезоэлектрических элементов	768
Ширина датчика	154 мм
Длина поля сканирования	168 мм
Максимальная глубина сканирования	60 мм
Разрешение	Аксиальное 0,09 мм; латеральное 0,16 мм; сагиттальное 0,44 мм

Продолжительность 1 автоматического сканирования составляла 55-65 секунд, что позволяло получить около 300 срезов высокого разрешения для последующей компьютерной обработки. В среднем на каждую пациентку выполнялось 6-8 трехмерных сканов (по 3-4 среза каждой железы).

Технические параметры улучшения изображения, использовавшиеся в трехмерном режиме:

1. TNI – режим тканевой гармоники.
2. Custom Tissue Imaging (CTI) – технология улучшенной визуализации жировой ткани МЖ, учитывающая разницу в скорости ультразвука в различных тканях.
3. Dynamic TCE™ tissue contrast enhancement technology – технология адаптивного усиления тканевого контраста – делала контуры органов и структур более четкими и уменьшала уровень помех во всем сканируемом объеме, а не только в отдельных «срезах», что значительно улучшало дифференцирование тканей.
4. Advanced SieClear™ spatial compounding – технология сложносоставного мультилучевого сканирования, позволявшая определить анатомические границы более четко, улучшить контраст тканей благодаря электронному управлению ультразвуковым лучом. Данная технология давала возможность получить изображения более высокого качества в реальном времени путем объединения нескольких снимков объекта, полученных под разными углами.
5. Reverberation Removal algorithm – алгоритм устранения реверберации позволял выявить артефакты изображения, связанные с отсутствием контакта сканирующей поверхности датчика с кожей. Эти данные удалялись, что приводило к погашению артефактов реверберации.
6. Adaptive Nipple Shadow reduction tool – адаптивный режим подавления тени позади соска позволял улучшить визуализацию ретроареолярной зоны.

7. Gain Correction algorithm – алгоритм сбора коэффициентов усиления давал возможность проанализировать 3D-данные и настроить колебания яркости, вызванные колебаниями между каналами в датчике.

На датчик для снижения артефактов движения и создания адекватного контакта с кожей надевалась сменная мембрана. На поверхность железы для лучшего соприкосновения и улучшения сканирующих свойств датчика наносился специальный лосьон (Polysonic Ultrasound Lotion, Parker Laboratories, Inc, Fairfield, NJ). Датчик устанавливался над исследуемой железой, прижимался к железе с умеренным давлением и фиксировался перед проведением сканирования.

На аппарате задавалась глубина сканирования от А до D+ (в основу положен размер чашечки бюстгалтера), далее выбиралась область сканирования: правая или левая молочная железа. Позиционирование датчика на железе проводилось с учетом выбранных срезов (R AP, R LAT, R MED, R SUP, R INF, R AXILLA, R OTHER или L AP, L LAT, L MED, L SUP, L INF, L AXILLA, L OTHER соответственно области интереса) передне-задний, медиальный, латеральный, верхний, нижний, аксиллярный, другой согласно стандартным позициям.

Далее выбиралось направление сканирования датчика кнопкой, расположенной на самом сканирующем устройстве. Сбор объемной информации мог осуществляться снизу вверх или сверху вниз. Затем начинали этап собственно сбора информации, задержки дыхания во время процедуры не требовалось. При этом датчик автоматически двигался в заданном поле и при окончании сканирования, автоматически разблокировался, после чего его можно было снять с железы.

Собранную информацию представляли на экране в виде массива коронарных срезов, которые можно было сразу просмотреть послойно. В нижнем левом углу экрана располагалась пиктограмма выполненного среза.

После первого среза автоматически программа УЗ-аппарата предлагала выполнить следующие в порядке алгоритма срезы. Согласно рекомендуемой

стандартной методике производили передне-задний (коронарный), латеральный и медиальный срезы каждой железы (рис.2.4.2).

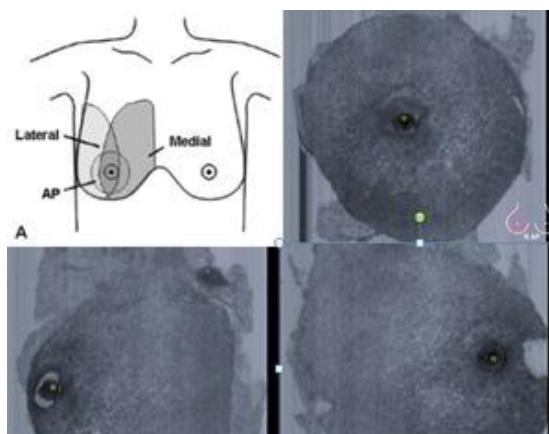


Рис. 2.4.2 Стандартная методика СТГ с получением трех основных срезов МЖ.

Сканирование проводилось в положении пациента лежа на спине. Количество срезов зависело от размера МЖ. Чем больше размер МЖ, тем больше требовалось выполнить срезов.

В нашем исследовании была усовершенствована техника сбора трехмерной информации при СТГ, предложены оригинальные укладки пациента, которые обеспечивали сопоставимость с данными РМГ и наиболее полно позволяли охватить всю железу (см. главу 3).

Собранная информация представлялась на экране в виде массива срезов, которые можно было просмотреть послойно для контроля качества собранной информации и полноты собранных данных.

Завершив сбор трехмерной информации, все данные пересылались на рабочую станцию (Breast ultrasound review workstation) для более углубленного изучения и формирования окончательного протокола. Собранный объем обрабатывался в любых произвольных плоскостях и срезах, проводились топографические измерения в автоматическом режиме установкой курсора на интересующем объекте (рис.2.4.3).

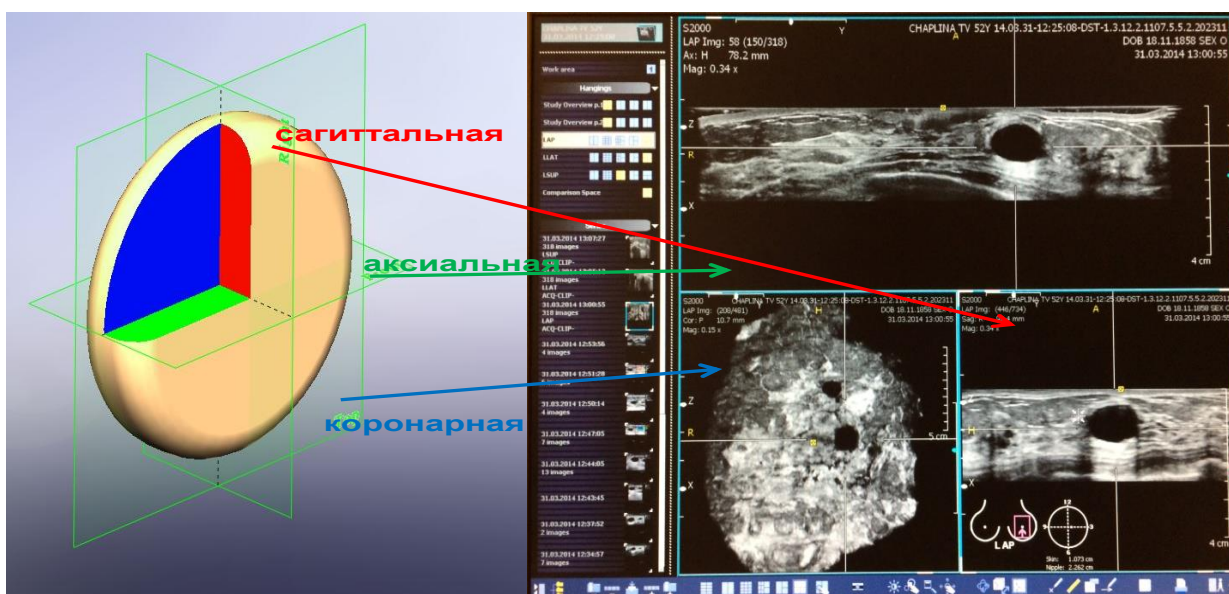


Рис. 2.4.3 Сонотомограмма в режиме многоплоскостного изображения. Срез МЖ представлялся в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях (в левой половине рисунка схема срезов). Навигатор помогал позиционировать каждую точку по трем осям X, Y, Z (сагиттальной, коронарной, аксиальной).

Компьютерный анализ на рабочей станции включал в себя оценку железистого типа, преимущественную локализацию железистой ткани. Тип железы оценивали в зависимости от содержания железистой ткани по классификации BI-RADS. Определяли наличие патологических образований в МЖ, их локализацию, характеристики по классификации BI-RADS.

Рабочая станция предоставляла возможность сформировать протокол автоматически, нажав на соответствующую функцию в рабочем окне. При маркировке образования компьютер автоматически просчитывал его топографию, и требовалось только определить к какому классу относилось образование. Проводились измерения размеров образований в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях.

1.5. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения AtteStat, использующего интерфейс электронных таблиц Microsoft Excel, а также программы MedCalc (версия 16.2.0).

Перед описанием мер центральной тенденции у количественных признаков, проверялась гипотеза о согласии с нормальным законом распределения данного признака с помощью модифицированных критериев

Колмогорова и Смирнова. В случае согласия распределения признака с нормальным законом распределения, для описания меры центральной тенденции использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Также определялись меры центральной тенденции – медиана, 25% квартиль, 75% квартиль.

Для сравнения качественных признаков использовались непараметрические критерии: χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера с поправкой Йетса для двух групп. Для оценки различий значений количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова).

Статистическая достоверность различий между более чем 2 группами оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (analysis of variance — ANOVA). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Количественная оценка эффективности метода СТГ в диагностике РМЖ проводилась путем расчета показателей чувствительности, специфичности и точности метода. Для показателей информативности метода определялся 95% доверительный интервал с указанием нижней (5%) и верхней (95%) границы.

Под истинно положительным результатом понимался такой, когда диагноз РМЖ, установленный по данным РМГ, 2D-УЗИ и СТГ (раздельно каждым из сравниваемых методов), подтверждался гистологически. Истинно отрицательным результатом считался такой, когда один из сравниваемых методов позволял отвергнуть у больного диагноз РМЖ (в нашем случае это лица с доброкачественными заболеваниями), что в дальнейшем подтверждалось морфологически или клиническим наблюдением. Ложноположительный результат – это, когда поставленный по данным одного из сравниваемых методов диагноз РМЖ в дальнейшем

отвергался на основании цитологической или гистологической верификации. Ложноотрицательный результат – это ситуация, когда с помощью каждого сравниваемого метода в отдельности диагноз РМЖ установить не удавалось, а при дальнейшей морфологической верификации правильный диагноз все-таки устанавливался.

Для сопоставления размеров использовался коэффициент корреляции образований МЖ.

Для анализа воспроизводимости СТГ был использован метод оценки согласия экспертов (каппа Коэна). Каппа (κ) характеризовала степень согласия данных, полученных разными наблюдателями, которая не относится просто к случайному совпадению. Если κ равна 1, то это говорит о полном согласии. Степень согласованности в зависимости от значений каппы: $<0,2$ плохая; $0,21-0,4$ удовлетворительная; $0,41-0,6$ средняя; $0,61-0,8$ хорошая; $0,81-1$ очень хорошая [3].

Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, использовался показатель AUC (Area Under Curve), который может быть рассчитан при помощи численных методов. О качестве теста судили по экспертной шкале для значений AUC: $0,5-0,6$ – неудовлетворительное качество теста; $0,6-0,7$ – среднее; $0,7-0,8$ – хорошее; $0,8-0,9$ – очень хорошее; $0,9-1,0$ – отличное [33].

ГЛАВА 3. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ТРЕХМЕРНЫХ ДАННЫХ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СОНОТОМОГРАФИИ

Стандартная технология проведения СТГ, предложенная фирмой-производителем, включала выполнение трёх срезов для каждой молочной железы: коронарного, латерального и медиального. При этом сканирование проводилось в положении пациента лежа на спине, а количество необходимых срезов было прямо пропорционально размерам МЖ. Однако стандартные срезы не позволяли проводить сопоставление с данными РМГ, что оказалось критически важным для комплексного лучевого исследования МЖ. Кроме того, при выполнении сканирования по стандартной методике были отмечены трудно доступные для СТГ зоны визуализации, а именно наружные квадранты с максимальной латерализацией, аксиллярный отросток, ретроареолярная область при макромастии, а также трудности в оценке образований, расположенных на границе верхних квадрантов на 12 часах и нижних квадрантов на 6 часах условного циферблата (рис. 3.1).

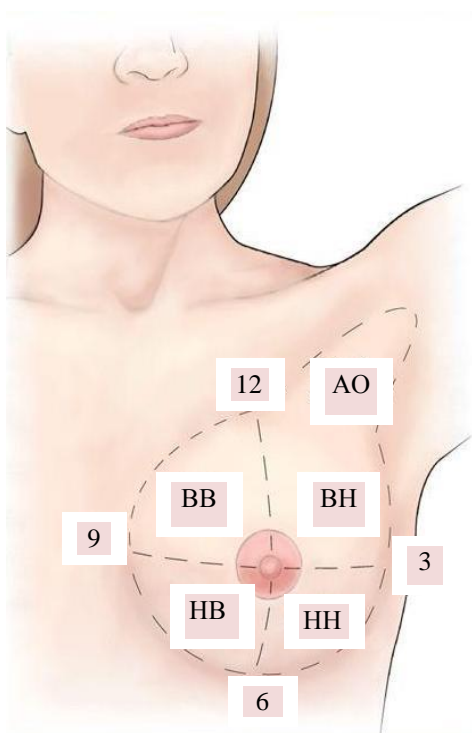


Рис. 3.1 Схема деления молочной железы на квадранты и секторы (АО-аксиллярный отросток, ВВ – верхне-внутренний квадрант, ВН – верхне-наружный квадрант, НН – нижне-наружный квадрант, НВ – нижне-внутренний квадрант).

Для решения поставленных задач был отработан и оптимизирован методический подход к сбору массива трёхмерных данных в режиме СТГ.

Для отработки методики из основной группы пациентов были отобраны 14 женщин с верифицированными фиброаденомами с заведомо трудной для сонотомографического исследования локализацией фиброаденом.

Все фиброаденомы были классифицированы по размеру и по топографическим характеристикам. В качестве топографических критериев были взяты следующие параметры: удаленность от соска, глубина залегания, расположение по квадрантам и на условном циферблате на цифрах 6 и 12, а также ретроареолярное расположение и расположение в проекции аксиллярного отростка. Распределение фиброаденом МЖ по перечисленным признакам представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распределение пациентов в зависимости от размеров и топографии фиброаденом (n=30)

Критерий	Количество наблюдений	
	абс. ч.	%
Размер		
3-5 мм	3	10
6-10 мм	16	54
11-30 мм	10	33
>30 мм	1	3
Глубина залегания от уровня кожи		
0-20 мм	23	77
> 20 мм	7	23
Расположение		
верхне-наружный квадрант	4	13
граница верхних квадрантов (12ч у.ц.)	3	10
нижне-наружный квадрант	6	20
граница нижних квадрантов (6ч у.ц.)	4	13
ретроареолярно	5	17
аксиллярный отросток	8	27
Удаленность от соска		
0-10 мм	5	17
11-50 мм	13	43
> 50 мм	12	40

В нашем исследовании 8 фиброаденом (27%) были расположены в аксиллярном отростке, 22 фиброаденомы (73%) располагались в толще железистой ткани. При статистической обработке глубина залегания фиброаденом относительно кожи варьировала от 0,5 до 2,4 см (медиана – 1,4; мода – 1,3). У 6 (43%) женщин фиброаденомы лоцировались в левой молочной железе, у 6 (43%) – в обеих МЖ и только у 2 (14%) - в правой. Размеры образований, выявленных при лучевых исследованиях, варьировали от 3 до 31 мм и имели преимущественно овоидную форму, с горизонтальной пространственной ориентацией, по этой причине медиана размеров фиброаденом не оценивалась.

Все фиброаденомы имели типичную ультразвуковую картину по контурам, форме, эхогенности, эхоструктуре. Поэтому они были отнесены к категориям 2 и 3 по BI-RADS. Только у одной пациентки фиброаденома была классифицирована как BI-RADS 4. Такая выборка была выполнена для того, чтобы создать визуальную группу однородных по качественному признаку сонотомограмм, тем самым облегчив задачу экспертам, и предварительно повысить достоверность исследования.

Для оценки оригинальных укладок пациентов был разработан следующий дизайн исследования:

- **На первом этапе** всем пациенткам проводилось соннотомографическое исследование в стандартных и в оригинальных укладках.

- **На втором этапе** проводилась морфологическая верификация или МРТ.

Хирургическое лечение в объеме энуклеации и секторальной резекции МЖ было выполнено 5 пациенткам по поводу фиброаденом размерами более 1 см и фиброаденомы BI-RADS 4.

- **На третьем этапе** двумя исследователями независимо друг от друга проводился ретроспективный анализ сонотомограмм пациенток, полученных в результате выполнения СТГ по стандартной и оригинальной методике.

Каждому исследователю были предоставлены серии сонотомограмм, характеризовавшие каждое образование, и было предложено выполнить

оценку качества визуализации образования по шкале, где значению 0 приравнивалась невозможность визуализации, 1 удовлетворительная визуализация, 2 – отличная визуализация.

Для получения СТГ срезов были разработаны следующие специальные укладки.

Первым выполнялся **фронтальный (передне-задний, центральный) срез**. Согласно нашей методике, он осуществлялся для топографии с центральной позицией соска и равноудаленностью внутренних и наружных квадрантов от него. Для получения этого среза использовалась стандартная позиция лежа на спине, с рукой, запрокинутой за голову на стороне исследования (рис. 3.2А).

Далее выполнялся **латеро-медиальный срез**. Для его получения использовалась схожая техника с РМГ, только пациентка находилась в положении лежа на боку, рука за головой (рис. 3.2Б). Сосковая зона была смещена максимально от сканирующего поля к краю мембраны с равноудаленностью верхних и нижних квадрантов. Маркером латеральной границы служила красная линия на датчике.

Третий верхний или прямой срез. Для его получения пациенткой принималось полусидячее положение (или с приподнятым головным концом кушетки), рука была прижата к телу (рис. 3.2В). Сосковая зона была смещена книзу от сканирующего поля, отступя 1 см от мембраны, латеральные и медиальные квадранты были равноудалены от соска.

Для улучшения визуализации позадисосковой зоны рекомендована максимальная латерализация соска в боковых и прямых срезах.

При локализации образований во внутреннем квадранте или в нижнем квадранте было предпочтительным дополнительное сканирование соответственно медиального или нижнего сегментов отдельно. Для этого применялась стандартная позиция лежа на спине.

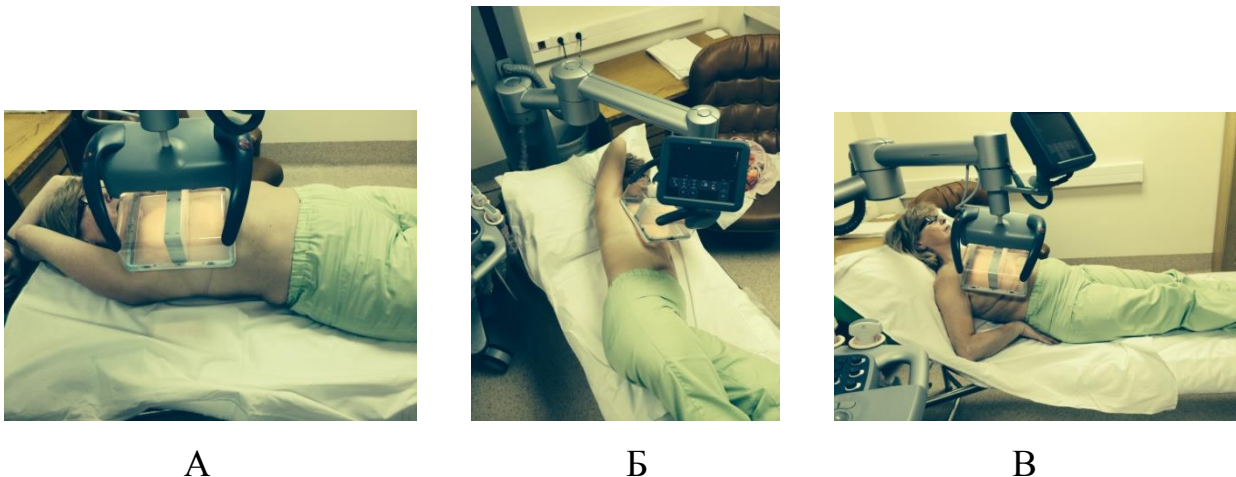


Рис. 3.2 Положение пациента при СТГ по оригинальной методике (А – получение фронтального среза; Б – получение латеро-медиального среза; В – получение верхнего (прямого) среза)

Движение датчика при сборе информации всегда осуществлялось снизу-вверх. Полученные сканограммы, при этом соответствовали реальному расположению объекта сканирования: верхние квадранты при всех выполняемых срезах - располагались вверху скана, наружные и внутренние квадранты соответствовали положению при осмотре (рис. 3.3).

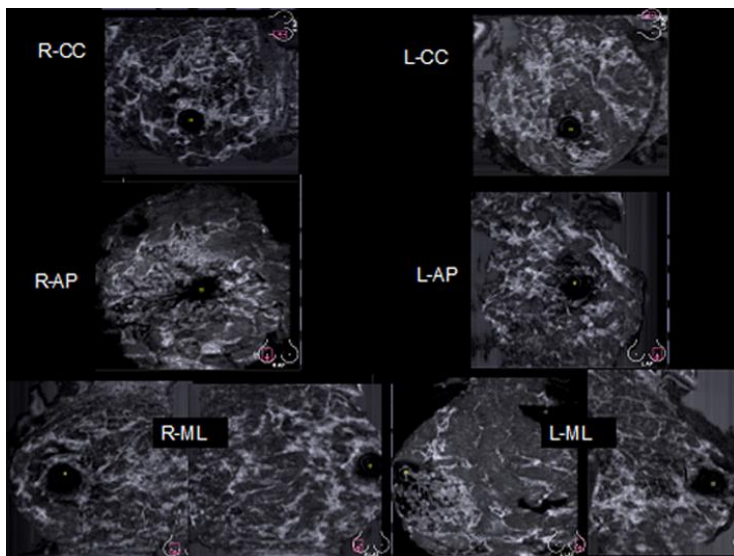


Рис. 3.3 Сонотомограммы одной пациентки, выполненные согласно оригинальной методике СТГ. Обозначения: R-CC и L-CC – правый и левый прямой верхнее-нижний срез; R-AP и L-AP – правый и левый фронтальный срез; R-ML и L-ML – правый и левый косой медио-латеральный срез.

Если у женщин с размером груди, соответствующим чашечке А, достаточно было выполнить один фронтальный топографический срез, то при больших размерах груди - срезы 1, 2, 3 являлись обязательными у

каждой пациентки. При макромастии (размер чашечки бюстгалтера – D++) производились дополнительно срезы медиолатеральный (4) или нижний.

Четвертый срез: медиолатеральный выполнялся лежа на спине, железа смещалась латерально, с максимальной латерализацией соска в сканирующем поле.

Пятый срез: нижний – производился также лежа на спине, руки за головой. Железа смещалась кверху, сосок смещался максимально кверху сканирующей мембраны, отступя 1 см от края.

Для стандартизации и возможности последующего воспроизведения методики выполненные стандартные срезы и глубина сканирования (А, В, С, D, D+) фиксировались в протоколе исследования. Стандартные параметры мощности, яркости, глубины и другие настройки не изменялись при сканировании, и применялись рекомендуемые, заложенные в программное обеспечение (таблица 3.2).

Таблица 3.2

Пример документального оформления технических параметров сонотографии в протоколе

Виды срезов	Глубина среза (А-D+)	Правая	Левая
А-Р	С	+	+
LAT	D	+	+
MED	-	-	-
SUP (Ax)	D	+	+
INF	-	-	-

Примечание: А-Р – передне-задний, фронтальный срез, LAT – латеро-медиальная проекция, MED – медио-латеральная, SUP (Ax) – верхняя или прямая проекция с аксиллярной зоной, INF – нижний сегмент.

Для сравнительной оценки значимости и необходимости предложенного оригинального метода укладки пациенток использовалось межэкспертное соглашение.

Значение каппы (к) для визуального ряда сонотограмм, полученных при стандартной технологии СТГ (табл. 3.3), составило 0,59+/-0,12 (95% ДИ 0,35-0,83).

Значение k для визуального ряда сонотограмм, полученных при оригинальной технологии СТГ (табл. 3.4), составило $0,55 \pm 0,13$ (95% ДИ от 0,29 до 0,82).

Значимого различия в согласованности экспертов при прочтении сонотограмм, полученных при обоих технических подходах, не выявлено.

Значение k в пределах 0,41-0,6 расценивалось как средний уровень согласия с удовлетворительным коэффициентом надежности данных [3]. Наряду с этим можно сделать вывод о хорошей воспроизводимости методики, как при стандартной технологии ее выполнения, так и при усовершенствованной.

Таблица 3.3

Сравнительный анализ оценки изображений по балльной шкале при стандартной СТГ качества трех-методике

ЭКСПЕРТ 2	ЭКСПЕРТ 1			
	0	1	2	всего
0	10	2	0	12
1	2	7	1	10
2	0	3	5	8
всего	12	12	6	30

Таблица 3.4

Сравнительный анализ оценки качества изображений по трех-балльной шкале при оригинальной методике СТГ

ЭКСПЕРТ 2	ЭКСПЕРТ 1			
	0	1	2	всего
0	3	2	0	5
1	2	10	2	14
2	0	3	8	11
всего	5	15	10	30

Нами произведена оценка чувствительности СТГ при стандартной методике выполнения и при оригинальной методике. За ложноотрицательный результат в обоих случаях было принято количество ложноотрицательных результатов, которое совпадало у обоих экспертов.

Чувствительность СТГ по стандартной методике составила 66,7% (ДИ 47,2%-82,7%).

Чувствительность СТГ по оригинальной методике составила 90% (ДИ 73,5%-97,9%).

Статистически значимое повышение чувствительности методики с 66,7% при стандартной технологии до 90% при оригинальной, позволило сделать вывод в пользу целесообразности применения специальных укладок при СТГ ($p < 0,001$).

Детальная проработка результатов анализа обоих экспертов в случае каждого образования показала, что ложноотрицательные результаты и рассогласованность в основном были связаны с невозможностью адекватного захвата сканирующей поверхностью аксиллярных областей.

Принимая во внимание эти ограничения, нами был рекомендован дополнительный досмотр аксиальных областей методом 2D УЗИ.

Последовательное проведение этапов алгоритма обеспечивало получение максимальной диагностической информации.

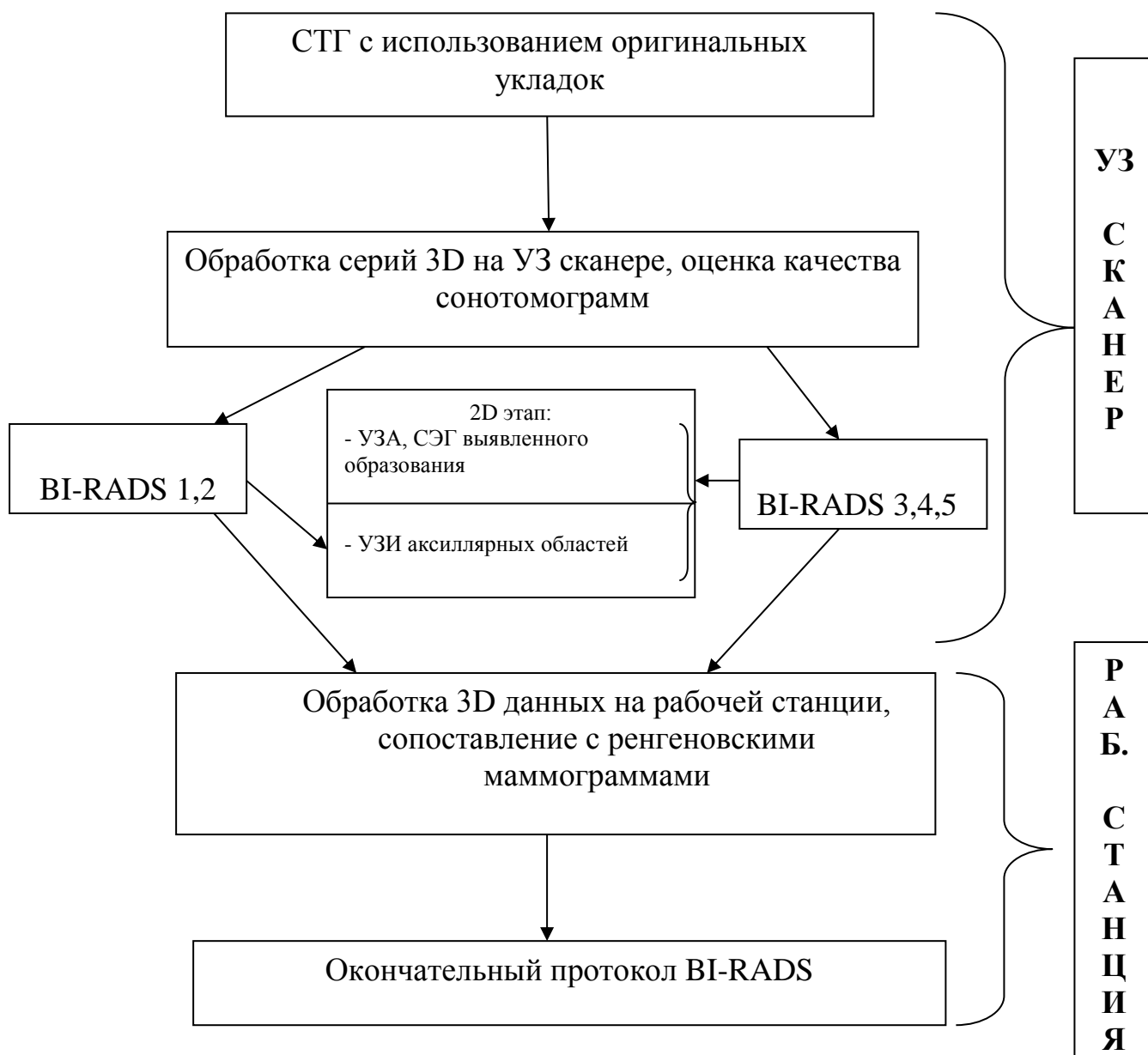
Таким образом, после этапа проведения СТГ с использованием оригинальных укладок было необходимо проведение следующих этапов анализа полученных изображений:

Обработка серий трехмерных данных на УЗ-сканере для оценки качества полученных сонотомограмм

Этот этап использовался для проведения предварительных топографических измерений: расстояний от образования до соска, кожи и грудной стенки. На экране монитора при вызове массива трехмерных данных из памяти аппарата активировался уровень продвинутого анализа 3D/4D

(Advanced 3D/4D), выбиралось 2-х проекционное отображение: стандартный поперечный срез и фронтальный срез.

Алгоритм применения автоматической сонотомографии на этапе скрининга.



Путем навигации и прокрутки по стандартному изображению позиционировались образования на фронтальном срезе и проводились топографические измерения на поперечном срезе (рис. 3.4).

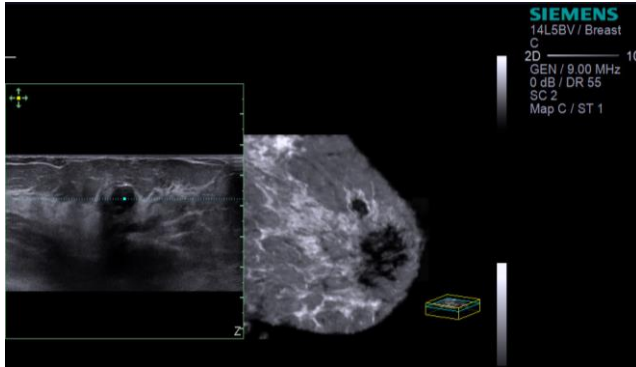


Рис. 3.4 Режим 2-х проекционного сопоставления. Через неясное гипоэхогенное образование на левой части рисунка проведена проекционная линия, на правой части рисунка выведен фронтальный срез этого образования.

Также в любой плоскости проводился мультисрезовый анализ опухоли, с предварительным определением шага среза (рис. 3.5).

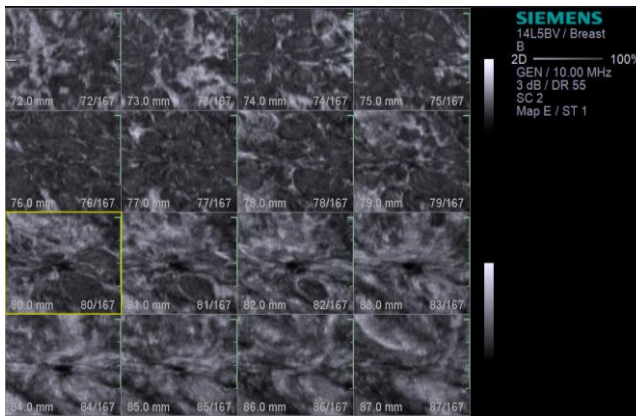


Рис. 3.5 Мультисрезовый режим анализа изображений. Фронтальный срез. Шаг среза 1 мм. С 79 по 85 срезы из 167 визуализируется гипоэхогенное образование с нечеткими контурами, умеренно выраженным симптомом лучистости вокруг образования.

Этот этап в алгоритме также был необходим для отбора наиболее качественных серий сонотомограмм, а также быстрого предварительного анализа, передачи на рабочую станцию и дальнейшей архивации. Оценивалась структура железы, уточнялась локализация объемных образований, их отображение на фронтальных срезах. На этом этапе принималось решение о достаточности выполненных срезов и необходимости в дополнительных сканах, пока пациентка еще находилась на исследовании и, имелась возможность дополнительного сбора данных.

Во время автоматического сканирования, в ряде случаев, возникали артефакты движения или разговора, ухудшавшие восприятие объемных данных. Поэтому во время автоматического сбора данных, необходимым

условием для пациентки было молчать и не двигаться в течение минуты. Дыхательные движения грудной клетки не создавали помех при сканировании и не отражались на качестве сонотомограмм.

При недостаточном контакте сканирующей мембраны с кожей железы также возникали артефакты непроработанности, т.н. «немые» зоны (рис. 3.6).

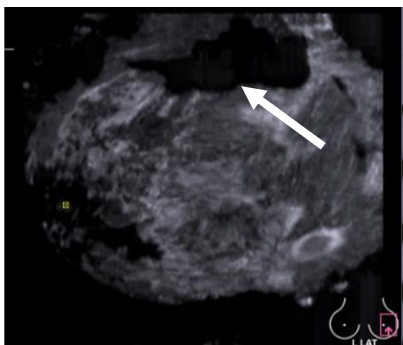


Рис. 3.6 Артефакт изображения – «немая зона» (обозначена стрелкой).

Для оптимального поля сканирования железа «зажималась» между датчиком и грудной стенкой, однако это могло привести к импульсному движению датчика (по типу рывков), что вызывало артефакты движения датчика (рис. 3.7).

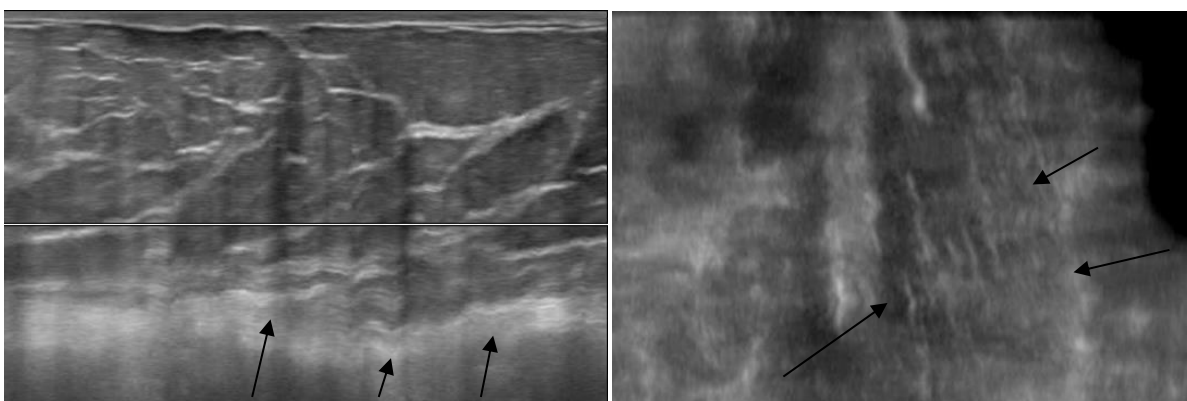


Рис. 3.7 Артефакт движения датчика – «волнистые линии» (обозначены стрелками): А – фрагмент сагиттального среза, Б – фрагмент коронарного среза.

Оценка доплеровских и соноэластографических характеристик выявленных образований, с помощью качественных и количественных параметров (этап 2D УЗИ)

В нашем исследовании установлено, что в выявлении РМЖ коэффициент различий между заключениями нескольких экспертов при независимом анализе срезов СТГ высокий ($\kappa=0,82$), тогда как при оценке доброкачественных заболеваний достоверно ниже ($\kappa=0,39$, $p<0,001$). Таким образом, методика СТГ обладала высокой чувствительностью – 87% при

сравнительно низкой специфичности 72,6% и, следовательно, позволяла с высокой чувствительностью выявлять злокачественные новообразования в МЖ. Вероятность «пропуска» раковой опухоли при этом методе была достаточно низкой. С другой стороны, отмечалась значительная гипердиагностика, в случаях неизменной МЖ в том числе. Большое число ложноположительных заключений в данном исследовании (54 наблюдения из 251) диктовало необходимость повторного осмотра пациенток с доброкачественными новообразованиями. Таким образом, в данном алгоритме был необходим этап 2D УЗИ с оценкой неясных случаев непосредственно во время обследования пациентки. Это увеличивало продолжительность УЗИ молочных желез при СТГ по нашему алгоритму, но при этом повышалась специфичность исследования.

Также выполнялось сканирование аксиллярных областей и зон регионарного лимфооттока по стандартной методике.

Обработка трехмерных данных на рабочей станции

По окончании сбора объемных сведений всю информацию об исследовании отправляли на специальную рабочую станцию (Breast ultrasound review workstation), где имелась база данных СТГ. После вызова диалогового окна, проводили выбор соответствующего исследования пациентки, где каждая серия маркировалась соответствующим типом среза R или L (AP, LAT, MED, SUP, INF, AXILLA). Все серии срезов представлялись в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях. Навигатор помогал позиционировать каждую точку по трем осям X, Y, Z (сагиттальной, фронтальной, аксиальной). Собранный объем обрабатывали в любых произвольных плоскостях и срезах, создавали сопоставимые с РМГ сонотомограммы МЖ, проводили топографические измерения в автоматическом режиме, установкой курсора на интересующем объекте (рис. 3.8).

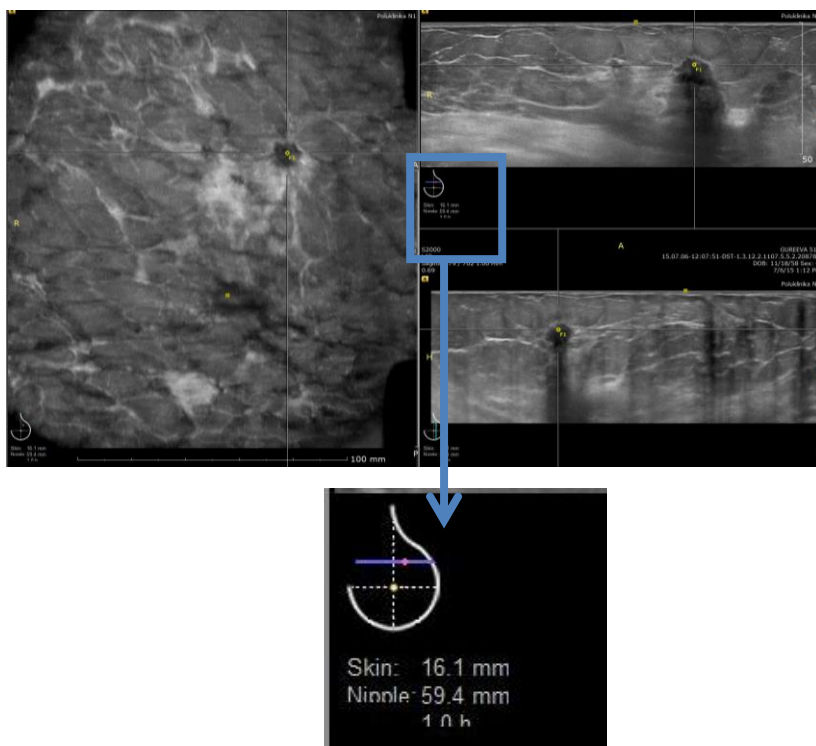


Рис. 3.8 Сонотомограмма в режиме многоплоскостного изображения через злокачественную опухоль. В нижней части изображения видна маркировка топографии образования (расстояние от кожи 16,1 мм, от соска 59,4 мм и расположение по часам условного циферблата. Точка на условном циферблате соответствует 1 часу.

Сопоставление СТГ с данными рентгеновской маммографии

Все образования и структуры, которые были выявлены при РМГ, соотносились по топографии с аналогичными срезами СТГ. При сборе трехмерной информации по разработанной методике данные УЗИ и РМГ были полностью сопоставимы по основным реперным точкам. Для этого использовали программы навигации, разработанные для лучевых изображений SYNGO VIA (Siemens) или доступные программы Office для Windows (Word, Power Point).

Соизмерялись изображения двух разных технологий по верхнему и нижнему контурам железы. Так как в обоих методах маркировался сосок, то его использовали как реперную точку. Далее проводили воображаемую линию, проходившую по сосковым зонам на РМГ и СТГ (1-я линия). Любое крупное теневое образование на маммограмме использовалось как ориентир – вторая реперная точка. Проводилась вторая линия на маммограмме через сосок и это образование. Измерялся угол между двумя линиями. При наложении такого же угла на сонотомограмму

определялась проекция образования, корректировался угол и расстояние до соска (рис. 3.9). Эти измерения проводились в 2-х проекциях: прямой и боковой при РМГ, верхней и латеро-медиальной при СТГ.

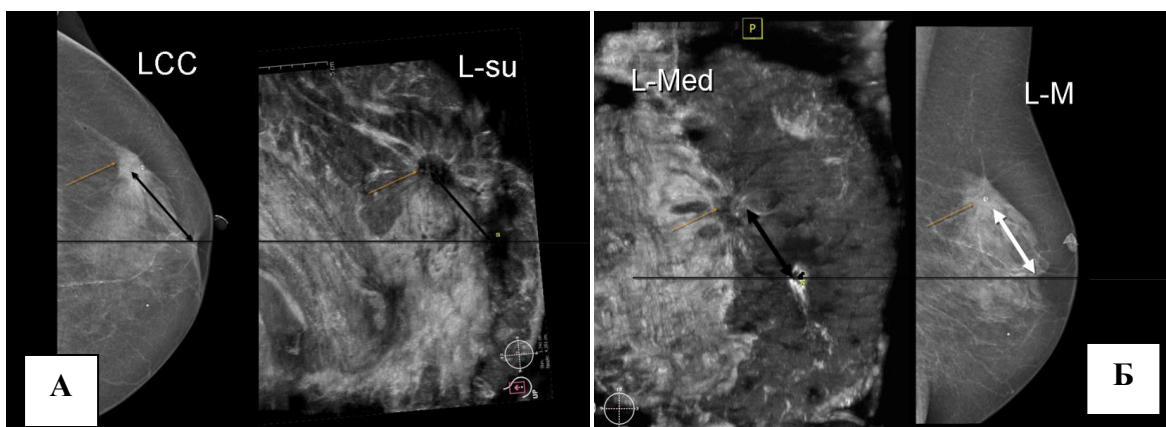


Рис. 3.9 Инвазивный рак левой молочной железы в верхне-наружном квадранте. Сопоставление РМГ и СТГ по соответствующим проекциям. Феномен «лучистости» при инвазивном раке хорошо виден при СТГ, ретракция связок и тяжистость при РМГ. **А** – сравнительный анализ снимка в прямой проекции при РМГ и верхнего снимка при СТГ. Линия черная проведена через сосковые зоны. Черная стрелка маркирует сосок и образование. Углы между 2-мя линиями идентичны. Топография образования сопоставима при СТГ с РМГ. **Б** – сравнительный анализ снимка в боковой проекции при РМГ и латеро-медиального при СТГ. Топографически образование при 2-х методах расположены идентично.

Таким образом, разработанная методика выполнения сопоставимых с РМГ срезов позволяла проводить проецирование неясных теневых образований на сонотомограмму.

Формирование окончательного протокола по BI-RADS

Интерпретация результатов любого маммологического исследования завершалась классификацией образований или выявленных изменений по BI-RADS. Рабочая станция (Breast ultrasound review workstation) предоставляла возможность сформировать протокол автоматически, нажав на соответствующую функцию в рабочем окне. При маркировке образования, компьютер, автоматически просчитывал его топографию и, требовалось только определить к какому классу относилось образование. Проводились измерения размеров образований в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях.

Все данные автоматически отправлялись в протокол. Количество маркированных образований не ограничивалось программой.

Таким образом, разработанный нами способ сбора информации при сонотомографии и документация основных параметров исследования, обеспечивали сопоставимость с данными рентгеновской маммографии; воспроизводимость последующих мониторинговых снимков; сопоставимость симметричности изменений правой и левой МЖ.

Усовершенствованный протокол автоматической СТГ МЖ

В настоящем исследовании был разработан расширенный протокол трехмерного автоматического УЗИ молочных желез (рис. 3.10).

В начале протокола указывались персональные данные пациентки.

Далее в протоколе отмечались условия исследования: методика – сонотомография и аппарат (ACUSON S2000 ABVS). Затем перечислялись все выполненные проекции с техническими параметрами и указанием глубины среза. Это было необходимо для возможности последующего воспроизведения 3D-данных при динамическом наблюдении.

Описательная часть протокола начиналась с общей оценки величины и структуры желез. Оценивался тип железы по количеству железистой ткани. Обязательно указывалось распределение железистой ткани, соответствие возрасту и физиологическому периоду, наличие асимметрии. В протокол были включены данные о состоянии сосково-ареолярной зоны, соска, пре- и ретромаммарного пространства, грудной фасции и мышц. При выявлении патологических образований оценивалась их категория по BI-RADS, расположение, размеры, форма, контуры, эхогенность, внутренняя структура, наличие микрокальцинатов.

**Протокол трехмерного автоматического УЗИ молочных желез
на аппарате ACUSON S2000 ABVS.**

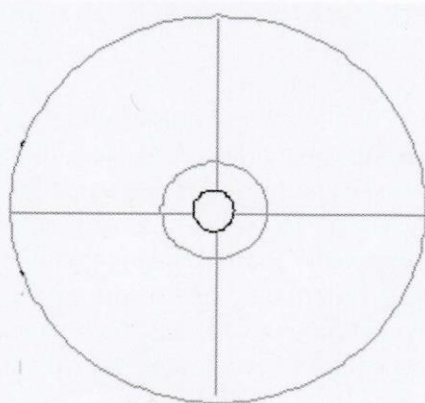
Дата сономографии молочных желез		Первичное УЗИ (нужное выбрать)		Уточняющее после ММГ (нужное выбрать)	
Ф.И.О.				Возраст (г.р.)	
День МЦ		Менопауза (длительность)		Прием ГЗТ	ИБ №
Операции на МЖ		правая		левая	

Технические параметры сканирования

Выполненные сканы (выбрать)	Правая (A B C D D+)	Левая (A B C D D+)	Выполненные сканы (выбрать)	Правая (A B C D D+)	Левая (A B C D D+)
A-P			SUP		
L-AT			INF		
MED			Ax		

Характеристика молочных желез

Правая				Характеристики Железистый тип	Левая			
A	B	C	D		A	B	C	D
Нижне-наружный, верхне-наружный, центральный, верхне-внутренний, нижне-внутренний				Локализация железистой ткани	Нижне-наружный, верхне-наружный, центральный, верхне-внутренний, нижне-внутренний			
Есть		Нет			Есть		Нет	

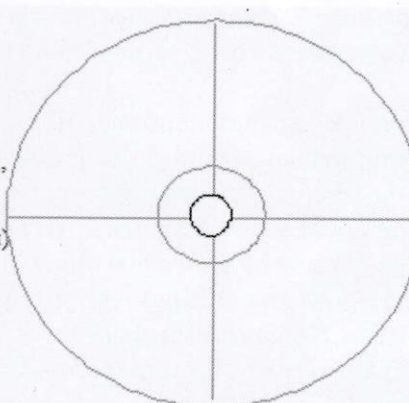


Образования, BI-RADS тип (0,1,2,3,4,5,6)

Локализация (у.ц., расстояние от соска, от поверхности кожи)

Размеры в см (длина-высота-ширина)

Сосковая область
Ретромаммарная
Аксиллярная



Комментарии:

Заключение:

Рекомендации:

Врач:

Рис. 3.10 Усовершенствованный шаблон протокола СТГ молочных желез.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ЭХОСЕМИОТИКИ НЕИЗМЕНЕННОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСНОВНЫХ ЕЁ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СОНОТОМОГРАФИИ

4.1. Эхосемиотика неизменной молочной железы при выполнении автоматической сонотомографии

Автоматическая сонотомография открывает новые горизонты для уточнения ультразвуковой анатомии МЖ. Это обусловлено, прежде всего, возможностью оценивать орган в целом в 3D формате, высоким качеством цифрового изображения, технологиями, улучшающими визуализацию структур ретроареолярной зоны, работой с изображением на рабочей станции в отсутствие пациентки, а также получением сопоставимых срезов и использования их для мониторинга патологических образований.

Для пациенток **контрольной группы** производился ретроспективный анализ сонотомограмм двумя врачами лучевой диагностики. Автоматический сбор трехмерной информации (СТГ), 2D УЗИ в режиме реального времени и чтение рентгеновских маммограмм проводил специалист радиолог. Данные 2D УЗИ и РМГ были закрыты для врачей, оценивавших результаты СТГ.

Подгруппу раннего репродуктивного периода (1а) составили 10 пациенток в возрасте от 20 до 32 лет **без беременностей и родов в анамнезе**, 5 из которых принимали КОК. Всем пациенткам сначала выполняли 2D УЗИ на 5-9 день м.ц. по стандартному протоколу, 3-м женщинам в возрасте 32 лет выполняли РМГ. У всех пациенток патологии МЖ выявлено не было и они были отнесены к категории BI-RADS 1. Далее выполнялось сонотомографическое исследование.

В раннем репродуктивном периоде железистая ткань занимала практически все отделы железы и была представлена в виде единого фиброгландулярного комплекса ячеистого строения за счет зон пониженной и повышенной эхогенности. Строение железистой ткани варьировало от мелкосетчатого до крупносетчатого. В фазе пролиферации сонотомографическая картина была мелкосетчатой, так как

перигландулярная строма становилась узкой, а эхогенность железистой ткани была более высокой (рис. 4.1.1). Спавшиеся млечные протоки на фоне эхогенной железистой ткани четко не визуализировались.

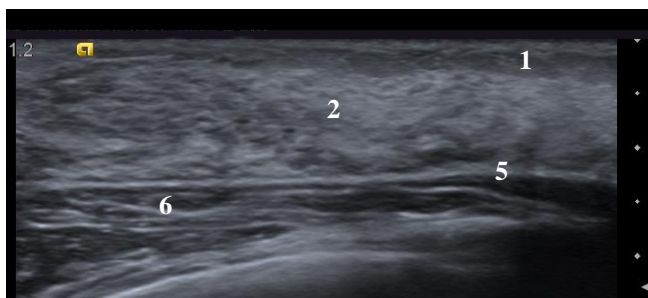


Рис. 4.1.1А Эхограмма МЖ в пролиферативную фазу м.ц., ранний репродуктивный период (В-режим). На рисунках обозначены: 1 – премаммарная жировая ткань, 2 – железистая ткань, 3 – сосково-ареолярная зона, 4 – ретромаммарная жировая ткань, 5 – поверхностная фасция, 6 – грудные мышцы.

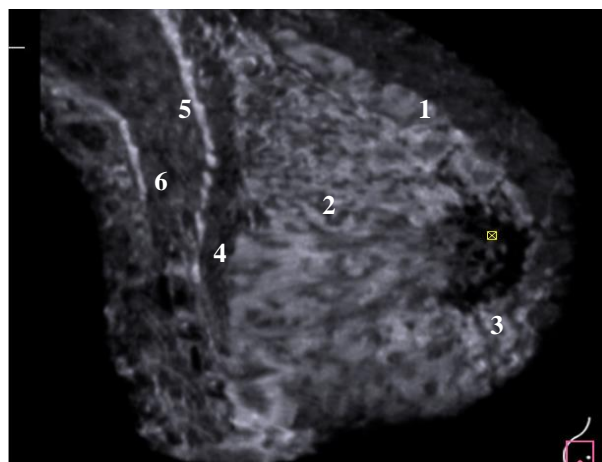


Рис. 4.1.1Б Сонотомограмма правой молочной железы. Косой латеральный срез.

Жировая ткань была выражена минимально, определялась либо в виде небольшого количества вытянутых гипоэхогенных структур, либо в виде единого гипоэхогенного премаммарного пласта. Связочный аппарат на фоне высоко эхогенной железистой ткани четко не выделялся.

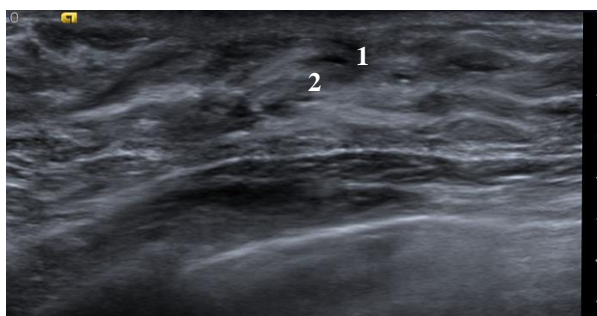


Рис. 4.1.2А Эхограмма МЖ в секреторную фазу м.ц., ранний репродуктивный период (В-режим). На рисунках обозначены: 1 – млечные протоки, 2 – гипоэхогенная перигландулярная строма.

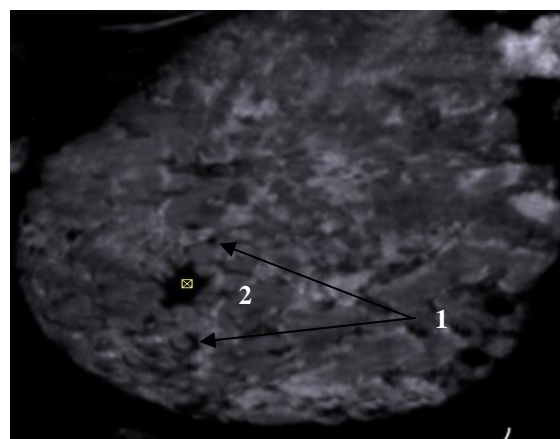


Рис. 4.1.2Б Сонотомограмма левой молочной железы. Косой латеральный срез. Сосок обозначен желтым маркером.

В фазе секреции МЖ имела крупносетчатое строение за счет расширения перигландулярной стромы вследствие отека и кровенаполнения (рис. 4.1.2). На фоне железистой ткани визуализировались анэхогенные млечные протоки.

После ретроспективной оценки только данных СТГ исследований, выполненных на 5-9 день м.ц. 2 экспертами, ни у одной пациентки патологии выявлено не было, им присвоена категория 1 по BI-RADS, коэффициент согласованности экспертов к был равен 1.

После ретроспективной оценки данных только сонотомографических исследований, выполненных на 20-25 день м.ц. отмечалась рассогласованность экспертов. Первый эксперт присвоил категорию 1 по BI-RADS 8 пациенткам, BI-RADS 2 – в 2 наблюдениях. Второй эксперт присвоил категорию 1 по BI-RADS 7 пациенткам, BI-RADS 2 – 3 женщинам. Все случаи ошибочной трактовки экспертами относились к пациенткам, не принимавшим КОК.

В случае BI-RADS 2 был предположен диагноз доброкачественной дисплазии МЖ, коэффициент согласованности снизился до 0,74. Данный диагноз был выставлен у 1 пациентки в результате появления участка сниженной эхогенности неправильной формы с нечеткими неровными контурами горизонтальной ориентацией, диаметром до 8-9 мм. Однако после сопоставления сонотомограмм в пролиферативную и секреторную фазы м.ц. данный участок был расценен как отечная железистая долька на фоне циклических изменений.

В 2 других случаях одним из экспертов 2 различные пациентки были отнесены к категории 2 по BI-RADS на основании увеличения фиброзного компонента в наружных квадрантах обеих молочных желез и расширения протоков до 2,6 - 2,8 мм в ареолярной области.

У 5 пациенток, принимавших КОК (монофазные низкодозированные ОК) и имеющих ровный гормональный фон, разногласий в оценке СТГ вне зависимости от дня исследования не выявлено.

Таким образом, нами было установлено, что для СТГ, как и для любого другого метода лучевой диагностики у женщин с нормальным гормональным фоном исследование необходимо проводить в первую фазу менструального цикла.

Максимального развития структуры МЖ достигают во время беременности и лактации. При 2D ультразвуковом исследовании МЖ во время беременности регистрировалось ее крупносетчатое строение с утолщенным слоем железистой ткани. Трансформация и развитие альвеол, растяжение и истончение междольковых соединительнотканых перегородок на эхограмме визуализировалось как истончение эхогенных прослоек опорной стромы между зонами пониженной эхогенности перигландулярной стромы.

В подгруппу лактации (1с) и беременности были включены 5 пациенток в возрасте от 20 до 28 лет, из которых трое были беременны, а у двух была лактация в течение 1 месяца и 6 месяцев соответственно.

При анализе сонотомограмм отмечалось увеличение массива железистой ткани с утратой сетчатости строения, равномерное понижение эхогенности железистой ткани с отдельными расширенными трубчатыми структурами (млечными протоками) преимущественно в ареолярных областях (рис. 4.1.3). Премаммарный и ретромаммарный жировой слой был не выражен.

На этапе анализа отмечалась рассогласованность мнения экспертов относительно отнесения результатов обследования к категории BI-RADS. Коэффициент каппа составил 0,7. Сонотомограммы одной пациентки на позднем сроке беременности и двух женщин с лактацией были отнесены к категории BI-RADS 2. Основной причиной к этому послужило неравномерное снижение эхогенности железистой ткани, что симулировало образования с нечеткими контурами на нескольких срезах, так как эксперты работали с готовым изображением и не владели анамнестическими данными, у них не было возможности досмотра «сомнительных» участков в режиме реального времени.

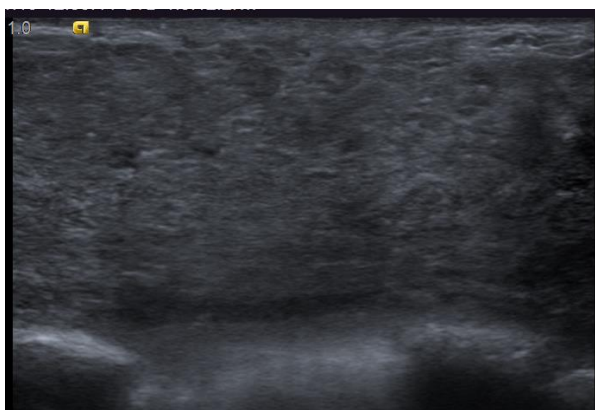


Рис. 4.1.3А Эхограмма МЖ в фазу лактации.

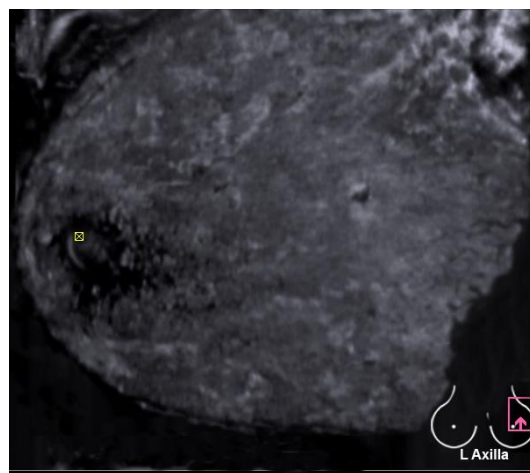


Рис. 4.1.3Б Сонотомограмма левой молочной железы. Аксиллярный срез. Отмечается наличие однородной паренхимы лактирующей МЖ.

Принимая во внимание эпизоды гипердиагностики, целесообразно первично использовать 2D УЗИ у пациенток, нуждающихся в исследовании МЖ в период лактации и кормления. СТГ может быть использовано ограниченно только в качестве дообследования сомнительных зон.

Известно, что полноценного развития МЖ достигает только после беременности и лактации. У женщин с нормальным циклом, имевших беременность и роды в анамнезе при сонотомографическом исследовании стромально-железистый комплекс имел сетчатое строение с прослойками жировой ткани, количество которой увеличивалось с возрастом.

Подгруппу репродуктивного возрастного периода с наличием беременностей в анамнезе (1b) составили 10 женщин в возрасте 40-49 лет с нормальным менструальным циклом, не принимавших КОК. Первично выполнялось 2D УЗИ и РМГ в первую фазу м.ц., по результатам данных исследований патологии выявлено не было. Сонотомографическое исследование выполнялось дважды на 5-9 день м.ц. и на 20-25 день м.ц.

На сонотомограммах регистрировалась железистая ткань с хорошо дифференцирующейся крупносетчатой структурой, прослойки премаммарной жировой ткани разной степени выраженности и хорошо дифференцируемая опорная строма (рис. 4.1.4).

Ретроспективный анализ двумя экспертами показал высокую степень согласованности по категории BI-RADS 1, то есть оба эксперта, вне зависимости от фазы менструального цикла, сошлись во мнении относительно отсутствия патологии МЖ. В данной группе пациенток анатомо-физиологических субстратов для гипердиагностики было несколько меньше, чем у женщин более молодой возрастной группы без акушерско-гинекологического анамнеза. Вероятно, это связано с увеличением количества жировых структур, меньшей подверженности сформированного протокового компонента влияниям циклического гормонального фона.

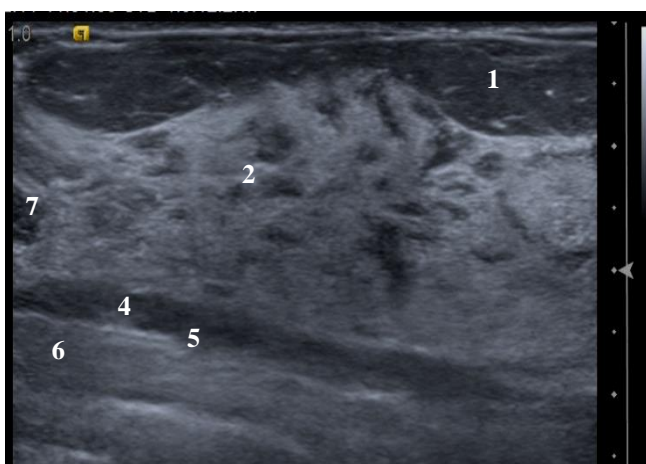


Рис. 4.1.4А Эхограмма МЖ в пролиферативную фазу м.ц., репродуктивный период с наличием акушерского анамнеза (В-режим). Сетчатый рисунок железистой ткани, появление зоны премаммарной жировой ткани в В-режиме. Обозначения: 1 – премаммарный жир, 2 – железистая ткань, 3 – сосково-ареолярная зона, 4 – ретромаммарная жировая ткань, 5 – поверхностная фасция, 6 – грудные мышцы, 7 – жировые прослойки

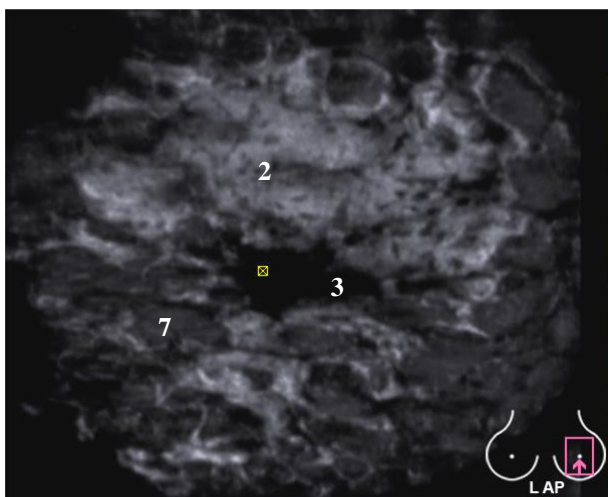


Рис.4.1.4Б Сонотомограмма левой молочной железы. Фронтальный срез.

Инволютивные изменения МЖ в менопаузальном периоде сопровождались уменьшением количества железистой ткани и увеличением количества жировой ткани - жировой инволюцией. При 2D ультразвуковом исследовании регистрировалось исчезновение сетчатости строения железы за

счет уплотнения опорной стромы и редукции перигландулярной стромы, количество жировой ткани прогрессивно увеличивалось с возрастом.

В нашем исследовании принимали участие 20 пациенток с **менопаузой** в возрасте от 49 до 77 лет, 10 из них в возрасте 49-60 лет находились на ЗГТ (**подгруппа 1d**) и 10 женщин в возрасте 52-77 лет без ЗГТ (**подгруппа 1e**). Всем пациенткам выполнялись РМГ, УЗИ по показаниям (для получавших ЗГТ), СТГ.

При анализе сонограмм без ЗГТ была отмечена равномерно дольчатая структура МЖ пониженной эхогенности за счет преобладания жирового компонента с отдельными тяжистыми элементами высокой эхогенности, представлявшими собой истонченную железистую ткань и уплотненную опорную строму, продольно ориентированными на боковом срезе, или радиально на фронтальном срезе от сосково-ареолярной зоны (рис. 4.1.5).

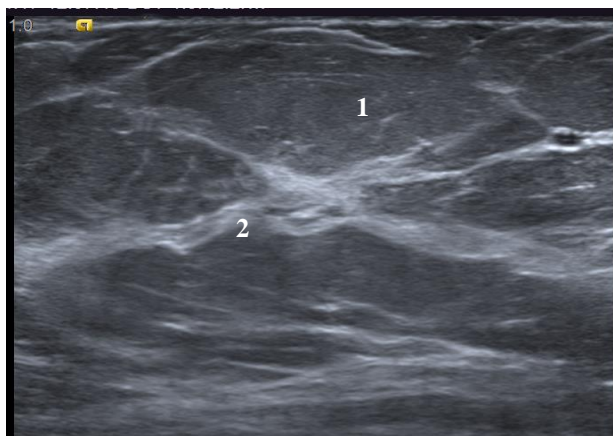


Рис. 4.1.5А Эхограмма МЖ при менопаузе без ЗГТ (В-режим). Жировая инволюция МЖ. Тонкая прослойка железисто-фиброзной ткани. Обозначения: 1 – преаммарная жировая ткань, 2 – железисто-фиброзная ткань, 3 – сосково-ареолярная зона

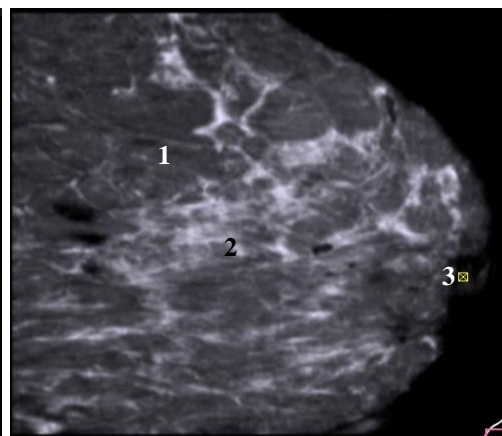


Рис. 4.1.5Б Сонотомограмма правой молочной железы. Боковой латеро-медиальный срез. Остаточная железисто-фиброзная ткань в верхних и центральных отделах. В нижних – преобладает жировая ткань.

При анализе сонограмм 10 пациенток с ЗГТ отмечался плотный железистый фон, который проявлялся железистой гиперплазией с уменьшенным содержанием жирового компонента и незначительным увеличением фиброзного компонента (рис. 4.1.6).

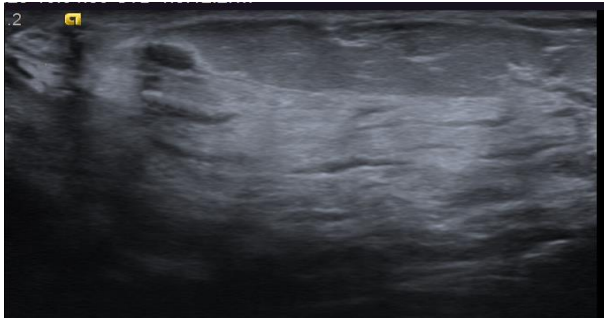


Рис. 4.1.6А Эхограмма МЖ при менопаузе с ЗГТ (В-режим). Выраженная железисто-фиброзная ткань не соответствующая возрасту. Умеренно выражена премаммарная жировая ткань, прослойка железисто-фиброзной ткани расширена.

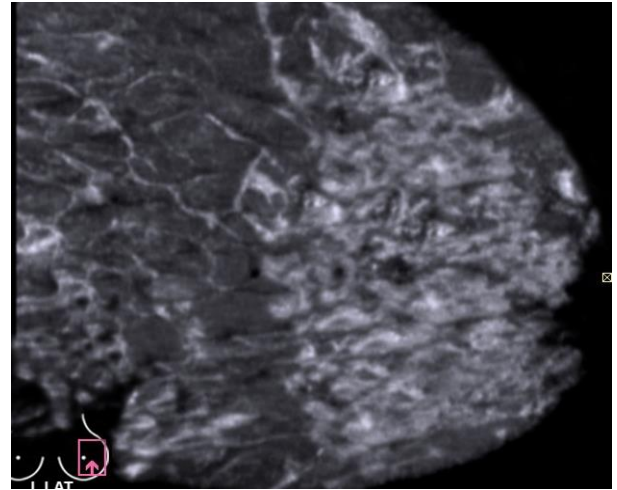


Рис. 4.1.6Б Сонотомограмма левой молочной железы. Боковой латеро-медиальный срез.

При слепом прочтении сонотомограмм всех женщин двумя экспертами было достигнуто абсолютное согласие относительно категории BI-RADS, $k=1$. Всем 20 пациенткам, 10 из которых находились на ЗГТ и имели выраженную железистую ткань, была присвоена категория 1 по BI-RADS. Таким образом, мы считаем оправданным применение СТГ для пациенток с плотным железистым фоном, значительно снижающим диагностические возможности РМГ.

4.2. Возможности автоматической сонотомографии в оценке железистого типа строения молочной железы при сопоставлении с рентгеновской маммографией

Известно, что РМГ является общепризнанным «золотым стандартом» для оценки структуры и плотности МЖ. Наряду с этим, широкоапертурный датчик для СТГ позволяет захватить максимально все отделы железы и получить отображение всего органа за 1 скан. Это преимущество и наличие контраста между жировой и железистой тканью определили возможности СТГ в плане уточнения железистого типа МЖ наравне с РМГ.

Рентгеновское исследование МЖ проводилось 146 (85,4%) из 171 пациентки основной группы, средний их возраст составил $54 \pm 10,7$. У всех больных были выявлены объемные образования МЖ, поэтому имелась возможность более точного поквadrантного сравнения тканей МЖ,

используя данные образования в качестве ориентиров. Всем пациенткам были выполнены 2D УЗИ и СТГ. Два врача лучевой диагностики ретроспективно оценивали маммограммы и сонотограммы на рабочей станции независимо друг от друга с характеристикой железистого типа МЖ по системе ACR [40]. Содержание железистой ткани, по данным маммографического изображения, традиционно подразделялось на 4 типа (1 – преобладание жировой ткани, 2 – рассеянные участки фиброзной и железистой ткани, 3 – железа неоднородной плотности с недифференцированными включениями, 4 – абсолютно плотная железа).

В исследуемой группе пациенток незначительно преобладали рентгенологически плотные типы МЖ (тип 3 и 4 составили 54%). Распределение больных по типу строения МЖ показано рис. 4.2.1.

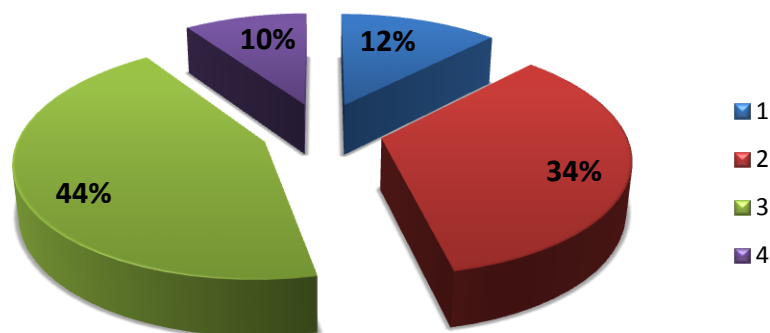


Рис. 4.2.1 Распределение больных в зависимости от типа строения МЖ.

При жировой инволюции (1-й тип), когда железистая ткань практически не определялась, МЖ была равномерно пониженной эхогенности, дольчатой структуры за счет тонких фиброзных прослоек между жировыми дольками (рис. 4.2.2А). 2-ой тип характеризовался незначительным количеством остаточной гиперэхогенной железистой ткани, которая сохранялась преимущественно в верхне-наружных квадрантах МЖ (рис. 4.2.2Б). При 3-м типе гиперэхогенная железистая ткань занимала более 50% железы (рис. 4.2.2В). Абсолютно плотная МЖ (4-й тип) характеризовалась выявлением железистой ткани во всех отделах (рис. 4.2.2Г).

При оценке коэффициента согласия между экспертами относительно типа строения МЖ по данным СТГ между экспертами было достигнуто полное согласие, коэффициент каппа к был равен 1.

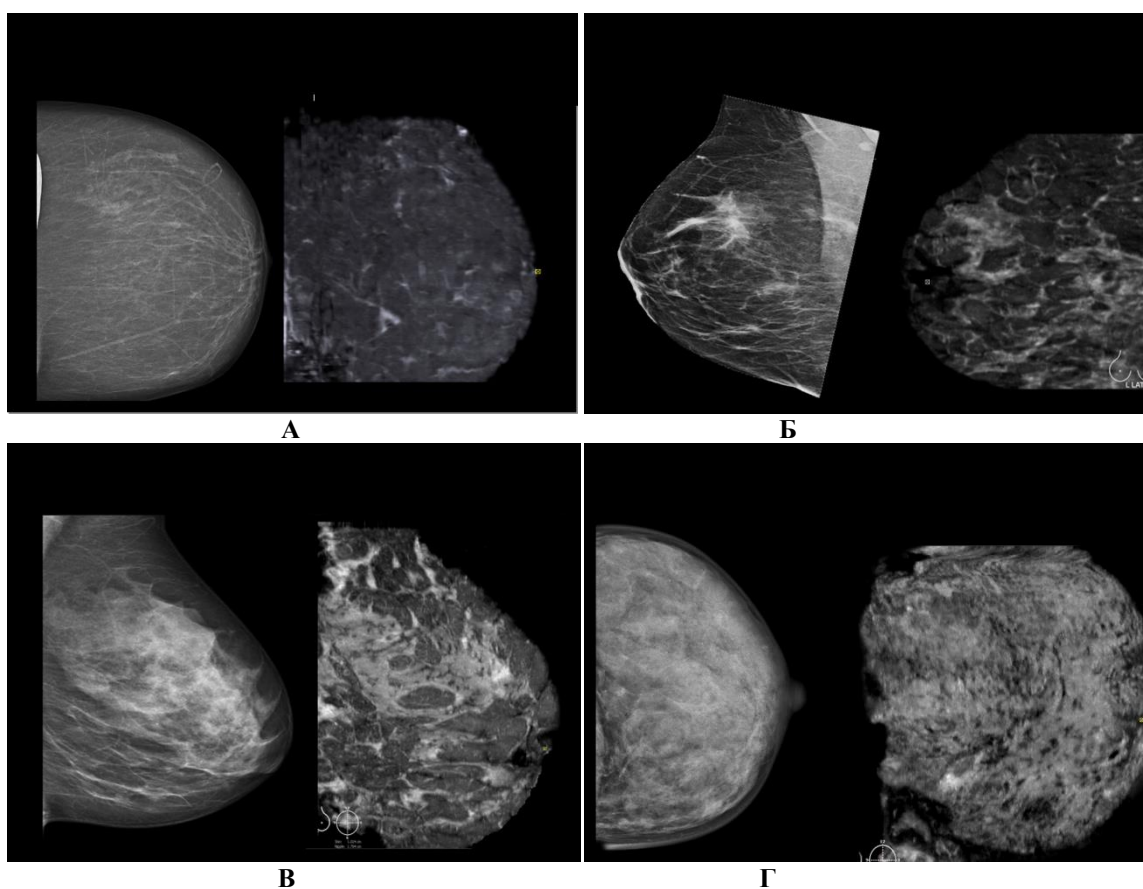


Рис. 4.2.2 Режим сопоставления рентгеновских маммограмм и сонотомограмм: **А** – тип А по BI-RADS (жировая инволюция); **Б** – тип В по BI-RADS (незначительные остатки железистой ткани); **В** – тип С по BI-RADS (более 50% железистой ткани); **Г** – тип D по BI-RADS (абсолютно плотная МЖ).

Таким образом, проведенное нами независимое исследование структурных особенностей МЖ при СТГ и РМГ позволило сделать вывод о сопоставимости изображений, полученных с помощью двух разных технологий. У женщин с 3-м и 4-м типом желез обязательным в алгоритме скрининга должно присутствовать УЗИ, так как чувствительность РМГ в выявлении рака снижается в половину. Достаточно высокую сопоставимость в структурной оценке железы в целом при СТГ и РМГ показало совпадение заключений о железистом типе. Жировая ткань на сонотомограмме также выглядела «прозрачной» или гипоэхогенной как и на маммограмме. А железистая ткань и фиброзные элементы на этом

фоне ярко выделялись своей гиперэхогенностью или светлыми тонами как на маммограмме.

4.3. Особенности эхосемиотики новообразований молочной железы.

По данным комплексного клинико-рентгеносонографического обследования (до этапа верификации диагноза) распределение 251 наблюдения заболеваний МЖ было следующим: BI-RADS 2 – 43,1% (n=108), BI-RADS 3 – 22,3% (n=56), BI-RADS 4 – 26,7% (n=67), BI-RADS 5 – 7,9% (n=20) (табл 4.3.1).

Таблица 4.3.1

Распределение наблюдений по категориям BI-RADS на основании стандартного комплексного лучевого обследования

Итоговое заключение по данным патоморфологии и/или динамики	Категория BI-RADS				Всего
	2	3	4	5	
Добр. дисплазия	3	9	7	0	19
Киста	39	8	4	0	51
Фиброаденома	41	19	17	0	77
Мастит	0	1	1	0	2
Имплантаты	14	0	0	0	14
П/опер. рубец	8	14	8	0	30
Рак	0	5	29	20	54
Другое	3	0	1	0	4
Итого	108	56	67	20	251

По данным СТГ (до этапа верификации диагноза) распределение 251 наблюдения заболеваний МЖ было следующим: BI-RADS 1 – 1,2% (n=3), BI-RADS 2 – 39,4% (n=99), BI-RADS 3 – 18,7% (n=47), BI-RADS 4 – 30,7% (n=77), BI-RADS 5 – 10% (n=25) (табл 4.3.2).

Таблица 4.3.2

Распределение наблюдений по категориям BI-RADS на основании СТГ

Итоговое заключение по данным патоморфологии и/или динамики	Категория BI-RADS					Всего
	1	2	3	4	5	
Добр. дисплазия	-	4	6	9	-	19
Киста	-	39	7	5	-	51
Фиброаденома	3	28	19	27	-	77
Мастит	-	-	-	2	-	2
Имплантаты	-	14	-	-	-	14
П/опер. рубец	-	11	9	10	-	30
Рак	-	-	7	23	24	54
Другое	-	3	-	1	-	4
Итого	3	99	48	77	24	251

По результатам СТГ по классификации BI-RADS наблюдения доброкачественных заболеваний (n=197) распределились следующим образом (рис. 4.3.1): класс BI-RADS 1 в 1,5% случаев, класс BI-RADS 2 – 50,3%, класс BI-RADS 3 – 20,8%, класс BI-RADS 4 – 27,4%. При этом класс BI-RADS 5 не был установлен ни разу.

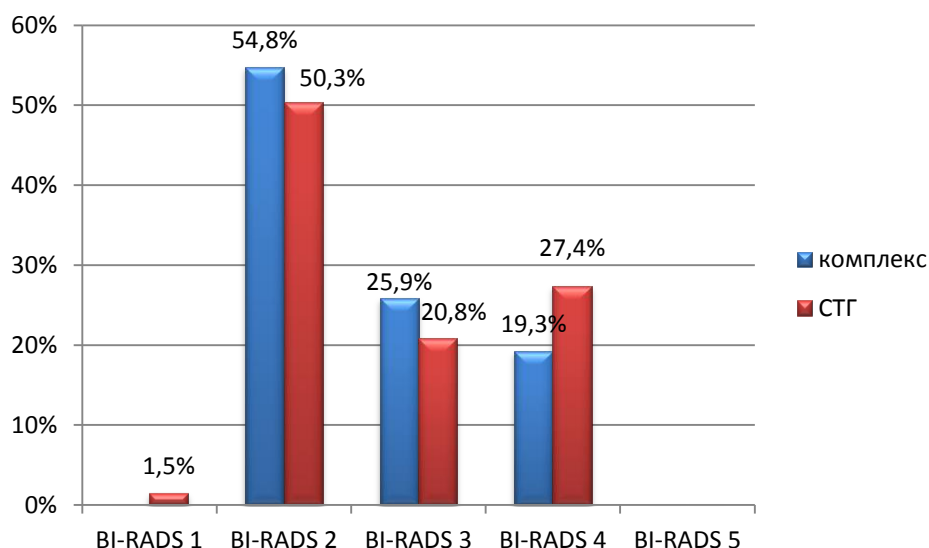


Рис. 4.3.1 Сравнительное распределение BI-RADS классов у пациентов с доброкачественными заболеваниями и образованиями МЖ по данным комплексного лучевого обследования и СТГ.

Следует отметить, что сономотографические изображения злокачественных образований в корне отличались от сономотограмм доброкачественных образований за счет инфильтрации и ретракции

окружающих тканей (рис. 4.3.2). При злокачественных образованиях (n=54) в 42,6% определялся класс BI-RADS 4 и в 44,4% случаев – класс BI-RADS 5, также в 13% - класс BI-RADS 3. При этом классы BI-RADS 1 и BI-RADS 2 в этой группе пациентов не были установлены ни разу.

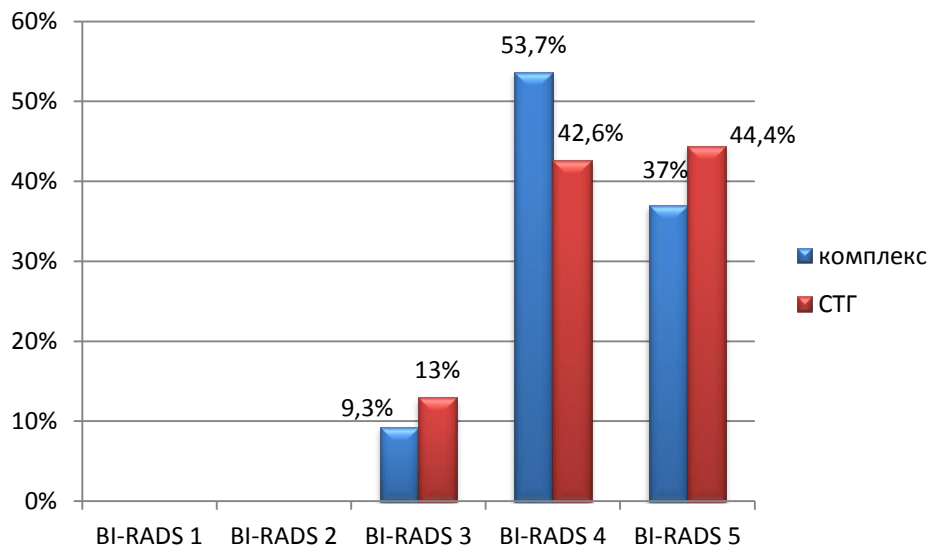


Рис. 4.3.2 Сравнительное распределение BI-RADS классов у пациентов со злокачественными образованиями МЖ по данным комплексного лучевого обследования и СТГ.

4.3.1 Сономографическая картина доброкачественных заболеваний молочной железы

При клиническом обследовании у 125 из 171 пациентки было выявлено 197 различных доброкачественных заболеваний МЖ (рис. 4.3.1.1).

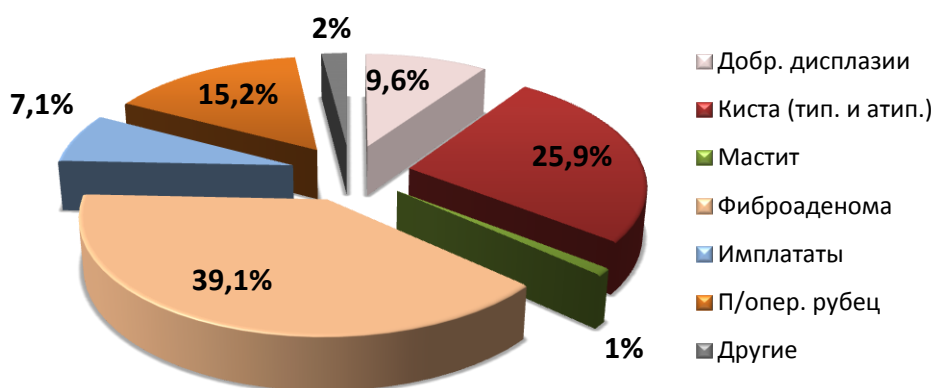


Рис. 4.3.1.1 Распределение различных доброкачественных заболеваний МЖ у обследованных пациенток.

Распределение различных форм доброкачественной дисплазии МЖ представлено на рис. 4.3.1.2.

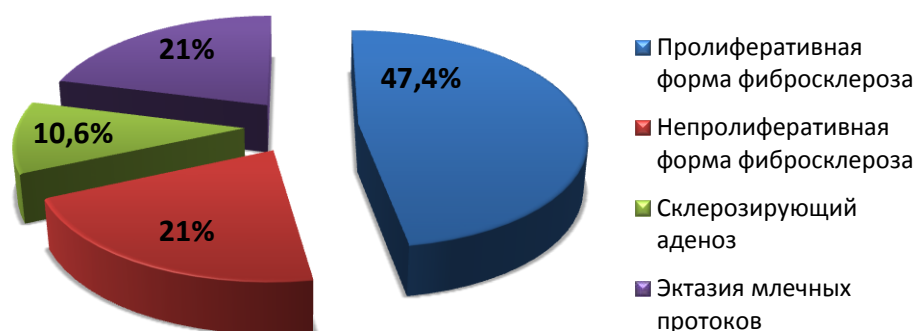


Рис.4.3.1.2 Распределение различных морфологических форм доброкачественной дисплазии МЖ среди обследованных пациентов.

При оценке рентгенологических, серошкальных и доплерографических признаков доброкачественных заболеваний МЖ были получены ниже приводимые данные (таблица 4.3.3, 4.3.4, 4.3.5). Послеоперационные рубцы и имплантаты представлены в подглаве 4.3.3.

Таблица 4.3.3

Частота встречаемости рентгенологических признаков доброкачественных изменений МЖ в зависимости от нозологической формы заболевания (n= 78)

Нозология		Добр. дисплазия n=19	Киста тип./атип. n=20	Мастит n=1	Фибро-аденома n=38
Признак					
очаговое затемнение	правильной формы с четкими контурами	–	7 (35%)	–	24 (63,2%)
	неправильной формы с нечеткими контурами - с кальцинатами	7 (36,8%)	2 (10%)	–	–
	- без кальцинатов	6 (31,6%)	–	1 (100%)	2 (5,3%)
микрокальцинаты без узла		2 (10,5%)	–	–	–
тяжистая перестройка структуры	с кальцинатами	–	–	–	–
	без кальцинатов	3 (15,8%)	–	–	–
бессимптомные		1 (5,3%)	11 (55%)	–	12 (31,5%)

Таблица 4.3.4

Частота встречаемости эхографических признаков доброкачественных изменений МЖ в зависимости от нозологической формы заболевания (n=149)

Нозология		Добр. дисплазия n=19	Киста тип./атип n=51	Мастит n=2	Фиброаденома n=77
Признак					
утолщение кожи		–	–	1 (50%)	–
отёчность, повышение эхогенности клетчатки		–	–	1 (50%)	–
гипоэхогенный участок	нечеткие контуры, неоднородная структура	10 (52,6%)	–	1 (50%)	–
	известковые включения	1 (5,2%)	–	–	–
	акустическая тень	9 (47,3%)	–	–	–
дуктэктазия	4 (21,1%)	–	–	–	
жидкостное образование	СОДЕРЖИМОЕ				
	однородное анэхогенное	–	39 (76,5%)	–	–
	гипоэхогенное	–	8 (15,7%)	–	–
	неоднородное	–	2 (3,9%)	1 (50%)	–
	конгломерат мелких кист в фиброзном поле	4 (21,1%)	–	–	–
	внутриполостные разрастания	–	2 (3,9%)	–	–
солидное образование	К О четкие, ровные	–	–	–	41 (53,2%)
	Н Т четкие, дольчатые	–	–	–	19 (24,7%)
	У Р нечеткие, лучистые	–	–	–	17 (22,1%)
	Ы	–	–	–	–
	СТРУКТУРА				
	однородная	–	–	–	52 (67,5%)
неоднородная	–	–	–	25 (32,5%)	
	акустическая тень	–	–	–	6 (7,8%)

Таблица 4.3.5

Частота встречаемости доплерографических признаков доброкачественных изменений МЖ в зависимости от нозологической формы заболевания (n=149)

Нозология		Добр. дисплазия n=19	Киста тип./атип. n=51	Мастит n=2	Фиброаденома n=77
Признак					
васкуляризация	локальное усиление	7 (36,8%)	2 (3,9%)	2 (100%)	38 (49,3%)
	отсутствие сосудов	12 (63,2%)	49 (96,1%)	–	39 (50,7%)

При СТГ дисгормональные дисплазии МЖ характеризовались в 52,6% отображением паренхимы более высокой эхогенности за счет чередования гиперэхогенных соединительнотканых элементов среди менее эхогенных железистых структур. На этом фоне в 21,1% наблюдений определялись участки скопления мелких кистозных структур, похожих на соты или локальную ячеистость (рис. 4.3.1.3).

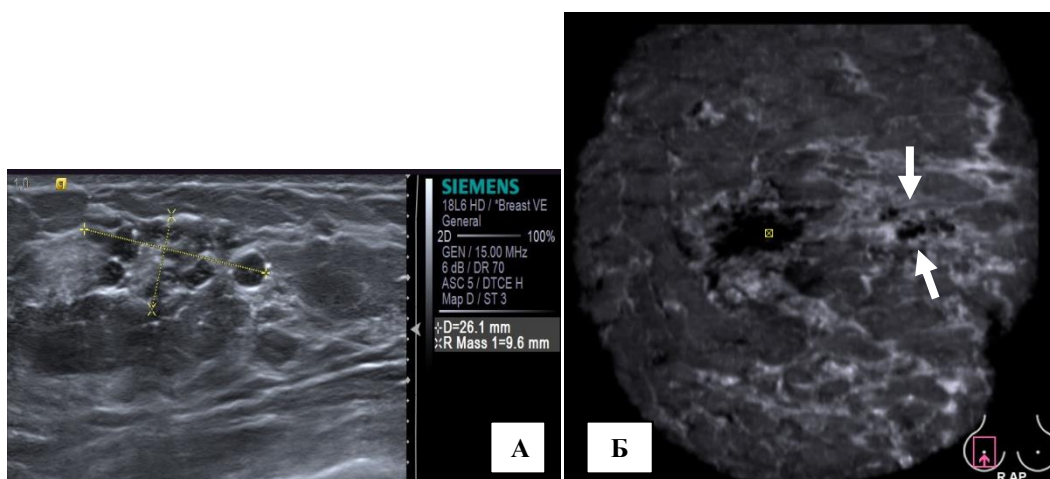


Рис. 4.3.1.3 Доброкачественная дисплазия правой молочной железы: А – эхограмма (конгломерат мелких кист в фиброзном поле); Б - сонотограмма, фронтальный срез (множественные жидкостные включения на ограниченном участке фиброзной ткани, обозначены стрелками).

Дилатированные млечные протоки были выявлены в 21,1% наблюдений и характеризовались увеличением их просвета, неровностью контуров (рис. 4.3.1.4).

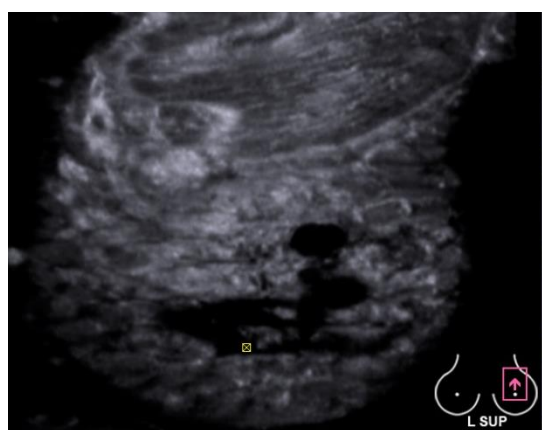


Рис. 4.3.1.4 Эктазия млечных протоков левой молочной железы: сонотограмма, верхний прямой срез (область соска обозначена желтым квадратом, в ретроареолярной зоне определяются деформированные расширенные млечные протоки (обозначены стрелками), а также кисты).

Ложноположительные результаты СТГ у пациентов с доброкачественными дисплазиями МЖ были выявлены у 9 пациенток, когда

была установлена категория BI-RADS 4. При этом определялся участок неправильной формы с нечеткими контурами, сниженной эхогенности, неоднородной структуры (рис. 4.3.1.5). В 2 из 9 наблюдений отмечали умеренно выраженный симптом лучистости по периферии участка, что было, вероятно, обусловлено фиброзными тяжами, состоящими из участков фибросклероза, а также наличием в анамнезе мастита (рис. 4.3.1.6).

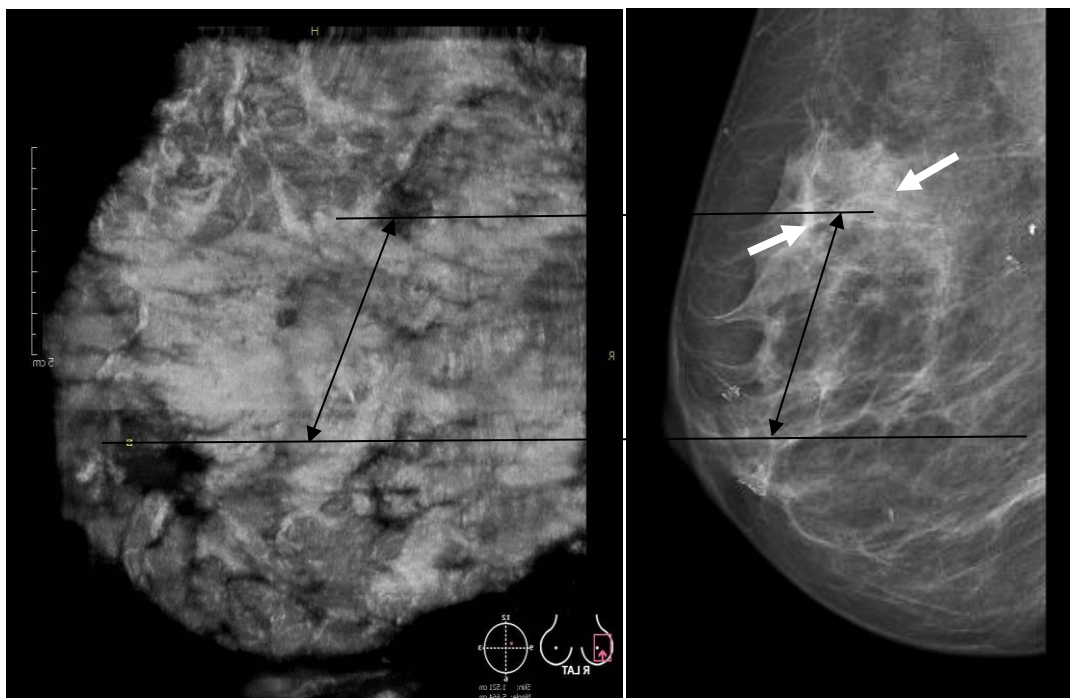


Рис. 4.3.1.5 Локальный фибросклероз левой молочной железы: Режим сопоставления сонотограммы (медιο-латеральный срез) и рентгеновской маммограммы (боковая проекция). Определяется гипозоногенный участок перестройки структуры с нечеткими неровными контурами, без симптома ретракции по периферии.

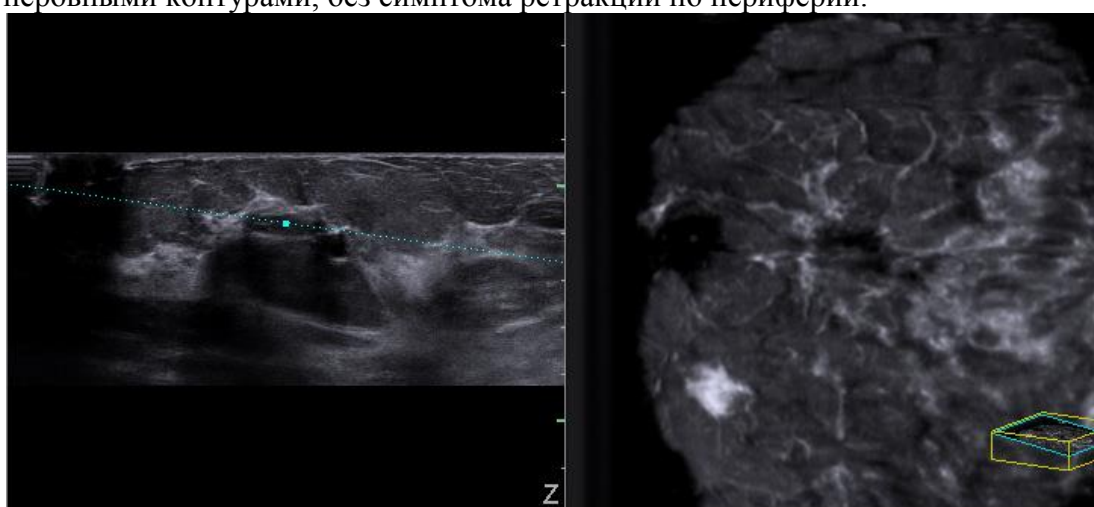


Рис. 4.3.1.6 Фибросклероз левой молочной железы: Режим 2-х проекционного сопоставления. Через неясное гипозоногенное образование на левой части рисунка проведена проекционная линия, на правой части рисунка выведен медиолатеральный срез

(определяется гипоэхогенный участок перестройки с нечеткими неровными контурами, по периферии – умеренно выраженный симптом лучистости).

По данным СТГ у всех больных с типичными кистами (в 39 наблюдениях, 100%) определялись анэхогенные четко отграниченные «пустоты», причем гиперэхогенная капсула в неосложненных кистах была не видна (рис. 4.3.1.7, 4.3.1.8).

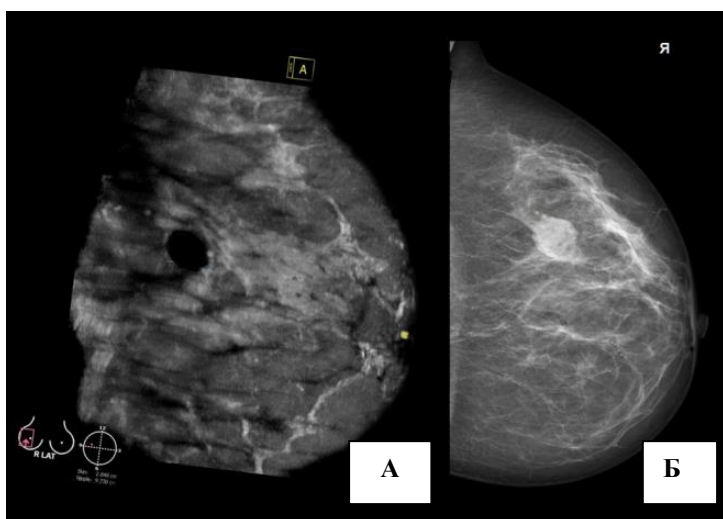


Рис. 4.3.1.7 Киста правой молочной железы. Режим сопоставления рентгеновской маммограммы и сонотограммы: **А** – сонотограмма типичной кисты правой МЖ; **Б** – маммограмма.

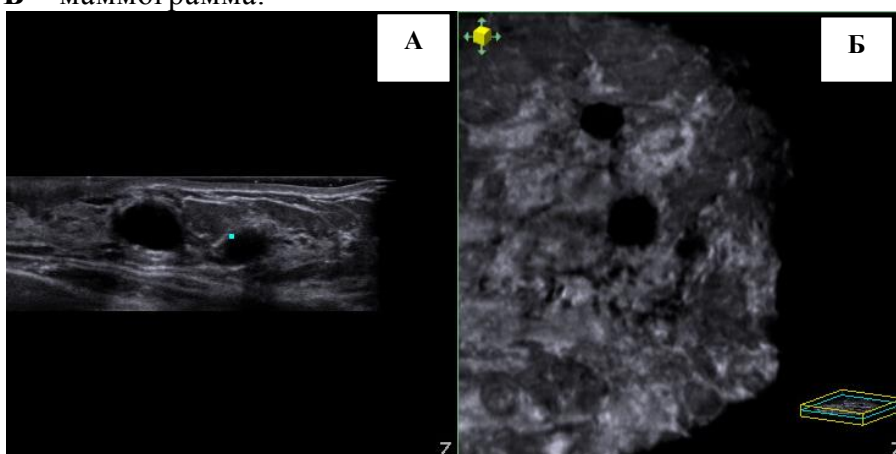


Рис. 4.3.1.8 Множественные кисты правой молочной железы: **А** – эхограмма типичных кист правой МЖ; **Б** – сонотограмма.

Атипичные кисты имели эхогенное содержимое, перегородки или папиллярный компонент, а также зачастую образовывали конгломерат. По данным СТГ 7 наблюдений атипичных кист были отнесены к категории BI-RADS 3. В этих случаях кисты имели нечеткий и/или неровный контур и/или

неоднородное содержимое (n=3). Также определялись множественные сгруппированные мелкие кисты (n=4).

Дифференциальная диагностика кисты с густым секретом и аваскулярной фибroadеномы на основе данных РМГ и УЗИ была затруднительна в 11 случаях. Принципиальное отличие фибroadеномы в сонотомографическом изображении – наличие тонкой гиперэхогенной капсулы. Киста же характеризовалась анэхогенным просветом и отсутствием капсулы (рис. 4.3.1.9). В группе больных с атипичными кистами были зафиксированы 5 ложноположительных заключений по данным СТГ с присвоением категории BI-RADS 4, требующей морфологической верификации выявленных изменений. В этих случаях при СТГ определялись кисты с папиллярным компонентом (n=2), участок кистозной перестройки с воспалительными изменениями в анамнезе (n=1), мелкие «старые» кисты (n=2).

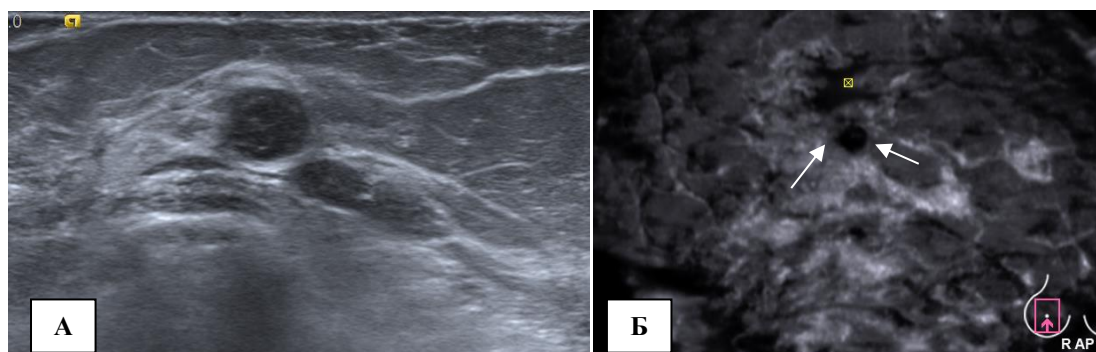


Рис. 4.3.1.9 Киста с густым содержимым правой молочной железы: А – эхограмма; Б – сонотомограмма.

При СТГ в случае кист с папиллярным компонентом определялись анэхогенные четко отграниченные «пустоты» с эхогенными внутрипросветными разрастаниями, не изменяющими наружный контур кисты.

По результатам СТГ при лактационном мастите на общем фоне равномерного снижения эхогенности железистой ткани определялся слабо заметный гипоэхогенный участок с нечеткими контурами. Оценка данных изменений при СТГ была затруднена, т.к. участок «сливался» с окружающими тканями.

У пациентки с инфицированной кистой на фоне выраженной железистой ткани определялось гипоэхогенное образование неправильной формы, с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры с жидкостным компонентом. При контрольном сонотомографическом исследовании после проведенной противовоспалительной терапии образование приобрело признаки типичной кисты (рис. 4.3.1.10).

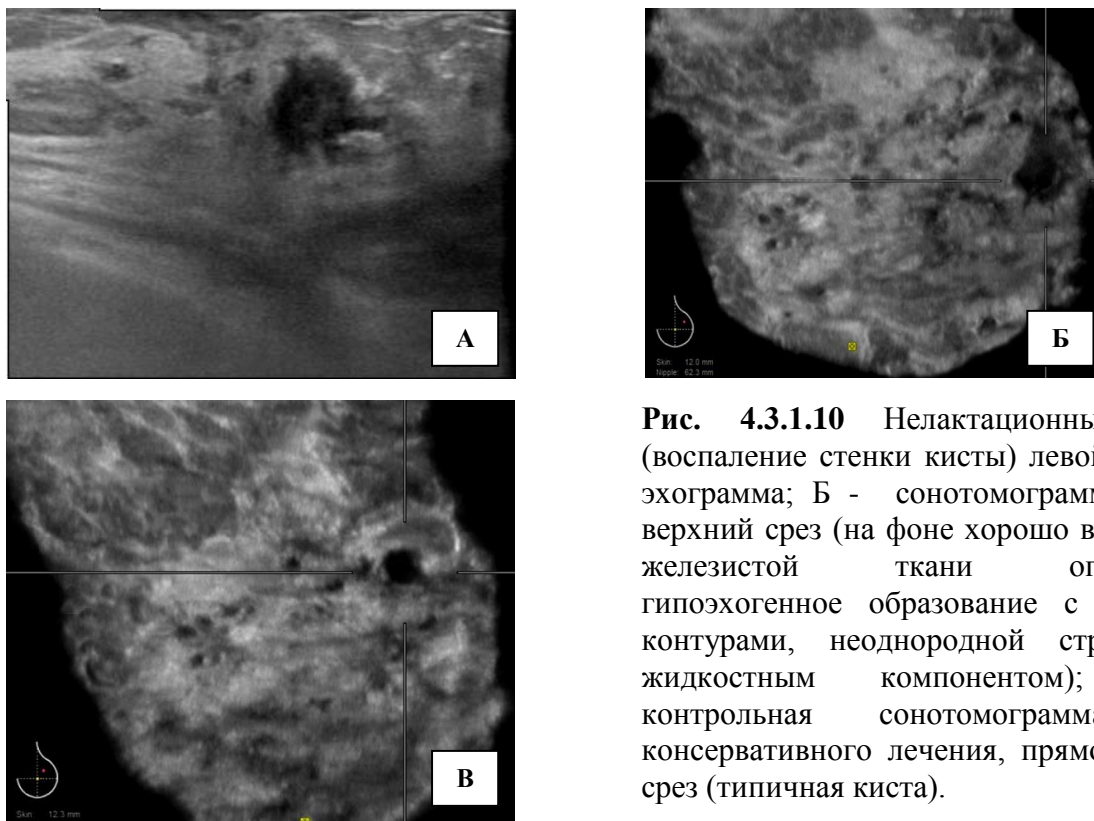


Рис. 4.3.1.10 Нелактационный мастит (воспаление стенки кисты) левой МЖ: А – эхограмма; Б - сонотомограмма, прямой верхний срез (на фоне хорошо выраженной железистой ткани определяется гипоэхогенное образование с нечеткими контурами, неоднородной структуры с жидкостным компонентом); В – контрольная сонотомограмма после консервативного лечения, прямой верхний срез (типичная киста).

Сонотомографическое изображение фиброаденом в большинстве случаев (61%) было представлено солидным, гипоэхогенным образованием с четкими ровными или дольчатыми контурами, однородной или неоднородной структуры. Отличительной особенностью фиброаденом по данным СТГ являлся характерный гиперэхогенный четко очерченный ободок – тонкая капсула (рис. 4.3.1.11).

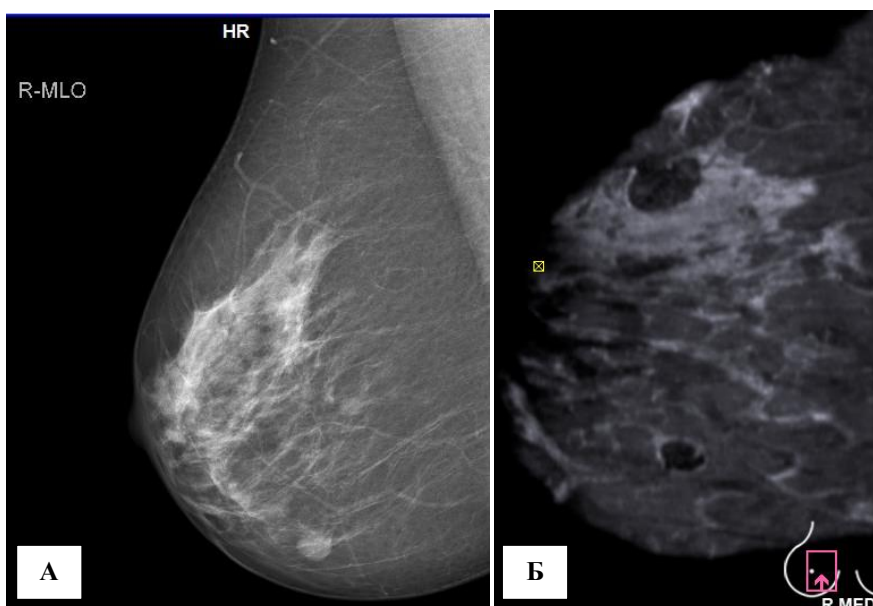


Рис. 4.3.1.11 Фиброаденомы правой молочной железы: **А** – маммограмма (четко определяется одно образование, плотная железистая и фиброзная ткань маскирует другое более крупное образование); **Б** – сонотограмма, медио-латеральный срез (за счет контраста с железистой и фиброзной тканью визуализируется два гипоэхогенных образования с четкой гиперэхогенной капсулой).

В категорию BI-RADS 1 (отсутствие изменений в МЖ) было отнесено 3 фиброаденомы, расположенных в аксиллярном отростке МЖ, ближе к подмышечной области. Вследствие невозможности полного охвата аксиллярного отростка при объемном сканировании данные образования не визуализировались.

Среди больных с «атипичными» фиброаденомами по данным СТГ были зафиксировано 27 ложноположительных заключений с присвоением категории BI-RADS 4. В этих случаях при СТГ определялись образования с нечеткими контурами, неоднородной структуры, а также выявлялся «прорыв» гиперэхогенной капсулы. Однако в отличие от злокачественного образования ни в одном случае не было симптома лучистости и тяжистости, что помогало в дифференциальной диагностике в сложных клинических случаях (рис. 4.3.1.12).

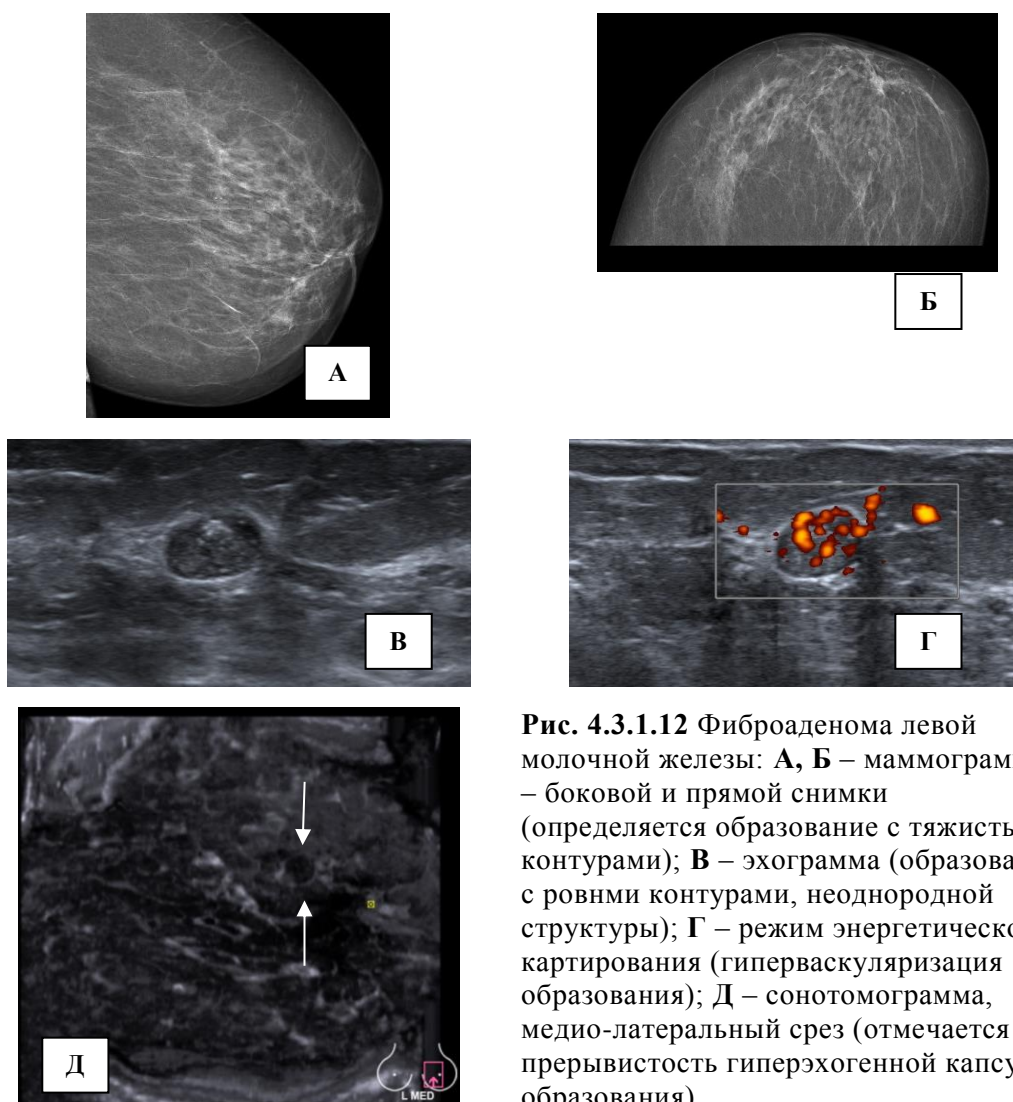


Рис. 4.3.1.12 Фиброаденома левой молочной железы: **А, Б** – маммограммы – боковой и прямой снимки (определяется образование с тяжистыми контурами); **В** – эхограмма (образование с ровными контурами, неоднородной структуры); **Г** – режим энергетического картирования (гиперваскуляризация образования); **Д** – сонотограмма, медио-латеральный срез (отмечается прерывистость гиперэхогенной капсулы образования).

Таким образом, сонотомографическая картина доброкачественных изменений МЖ характеризовалась выявлением образований с четкими ровными или дольчатыми контурами, различной эхогенности и структуры, а также отсутствием симптома «лучистости». Для кист было характерно выявление четко отграниченных анэхогенных «пустот» без капсулы, а для фиброаденом – гипозоногенного образования с ровными или дольчатыми контурами с гиперэхогенной тонкой капсулой.

4.3.2 Сонотомографическая картина злокачественных образований молочной железы

При клиническом обследовании у 46 из 171 пациентки было выявлено 54 образования злокачественной природы, 23 (42,6%) из них пальпаторно

определялись, 31 (57,4%) – не пальпировались. При осмотре МЖ втяжение соска определялось у 4,3% больных, отёк и гиперемия кожных покровов у 6,5%, втяжение кожных покровов у 2,2%.

Распределение злокачественных образований по квадрантам МЖ было следующим: верхне-наружный – 23 (42,6%); верхне-внутренний – 8 (14,8%); нижне-наружный – 6 (11,1%); нижне-внутренний – 5 (9,3%); граница верхних квадрантов – 4 (7,4%); все квадранты – 2 (3,7%), аксиллярный отросток – 6 (11,1%). В 33 (61,1%) наблюдениях образование локализовалось в правой МЖ, в 21 (38,9%) – в левой.

В нашем исследовании по частоте преобладал инфильтрирующий протоковый рак – 31 (57,4%) из 54 наблюдений. Реже были выявлены другие гистологические формы рака МЖ (рис. 4.3.2.1).

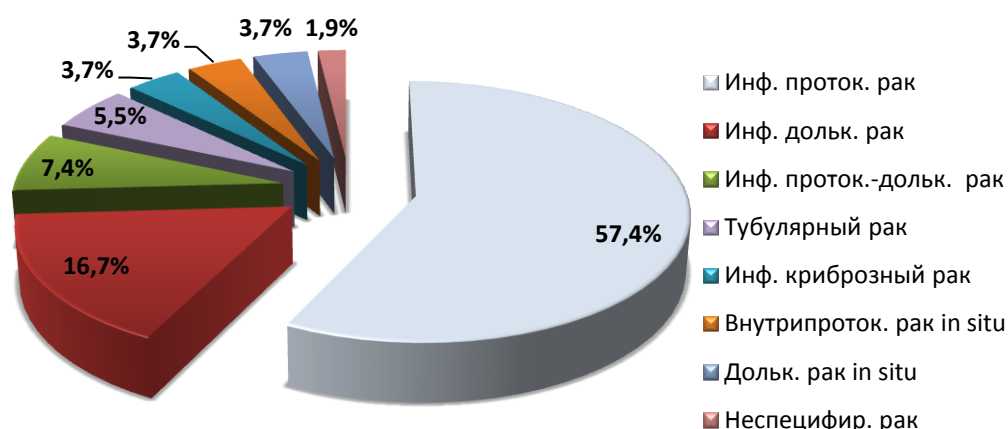


Рис. 4.3.2.1 Распределение различных гистологических форм злокачественных заболеваний МЖ у обследованных пациентов.

В группе пациентов со злокачественными опухолями МЖ РМГ была выполнена во всех случаях. Распределение наблюдений по рентгенологическому типу строения МЖ было следующим: 1-й тип (жировая инволюция) отмечался в 8 случаях (14,8%), 2-й тип – у 17 (31,5%), 3-й тип – у 22 (40,7%), 4-й тип (абсолютно плотная железа) – 7 (13%). В 35 (64,8%) из 54 наблюдений злокачественных образований на рентгенограмме был обнаружен опухолевый узел размерами от 0,5 см до 7,0 см, в 8 (14,8%)

наблюдениях оказались лишь участки сгруппированных микрокальцинатов, в 7 (13%) – локальная перестройка структуры. У 4 (7,4%) пациенток изменения на маммограмме не определялись. В межскрининговый период у женщин было выявлено 8 (14,8%) из 54 случаев РМЖ. По результатам проведенной у больных РМЖ в 46,3% определялся класс BI-RADS 4 и в 31,5% случаев – класс BI-RADS 5, в 13% - класс BI-RADS 0, в 9,2% - класс BI-RADS 3. При этом классы BI-RADS 1 и BI-RADS 2 в этой группе пациентов не были установлены ни разу.

В 29 (82,8%) из 35 наблюдений при наличии узлового образования были отмечены типичные рентгенологические признаки рака: нечеткие или лучистые контуры узла, скопления микрокальцинатов в опухоли. У 6 (17,2%) больных узел имел четкие контуры.

По данным 2D режима в 82% случаев образования имели характерные признаки злокачественного новообразования: размытость контуров за счет инфильтрации окружающих тканей, сниженная эхогенность образования, неоднородная внутренняя эхоструктура, наличие акустической тени.

При анализе доплерометрических характеристик опухолевых сосудов была отмечена большая их вариабельность. При использовании цветового доплеровского картирования (ЦДК) и более чувствительного энергетического картирования (ЭК) кровотока был выявлен в 71% случаев, из них признаки патологического кровотока при узловой форме рака выявлялись лишь в 45%. Отмечалась деформация сосудистого рисунка, различный калибр сосудов, патологическое их ветвление. У 39% больных в режиме ИД были выявлены сосуды с доплерографическими характеристиками патологического спектра кровотока. Показатель средней систолической скорости у пациентов злокачественными опухолями составил $18,2 \pm 1,8$ см/сек, IR $0,79 \pm 0,02$.

В режиме компрессионной соноэластографии при злокачественных образованиях МЖ определялся в 22,2% наблюдений второй тип эластограммы (мозаичный тип с сочетанием зон повышенной и средней

жесткости), в 31,5% - четвертый тип (гомогенный плотный узел) и в 46,3% – пятый тип (образование и окружающие ткани высокой плотности). В режиме эластометрии (ARFI-метод) скорость сдвиговой волны менее 2 м/с определялась в 7,4% случаев, колебалась в пределах от 2 до 10 м/с – в 61,1%, более 10 м/с – в 31,5% наблюдений.

У больных злокачественными опухолями эхографически было выявлено 62 аксиллярных лимфатических узла. При этом регионарные метастазы РМЖ составили 24,2% (15 наблюдений), доброкачественная аденопатия – 75,8% (47 наблюдений). Из этого числа наблюдений аксиллярная аденопатия клинически определялась у 17,3% пациентов. На основании серошкальной эхографии в сочетании с УЗА были правильно интерпретированы метастазы в аксиллярные ЛУ в 11 (73,3%) из 15 наблюдений. Определялось нарушение архитектоники ЛУ, снижение эхогенности и дезорганизация сосудистого рисунка ЛУ. У 2 пациенток определялись метастатически измененные надключичные лимфатические узлы.

Ложноотрицательными результатами комплексного обследования оказались 5 случаев РМЖ (9,3%), по данным СТГ – 7 наблюдений (13%), когда был присвоена категория BI-RADS 3.

Как известно, существует специфика эхографических изображений двух основных вариантов узловой формы РМЖ: отграниченная форма и форма с инфильтрирующим типом роста [10]. В нашем исследовании преобладали опухоли с инфильтрирующим типом роста. В режиме СТГ злокачественные опухоли были представлены образованием низкой эхогенности (100%), чаще имели неправильную форму (66,7%), лучистые контуры (85,2%), неоднородную структуру (90,7%), микрокальцинаты визуализировались в 29,6% наблюдений.

Наиболее патогномичным признаком в режиме СТГ для определения злокачественности опухоли оказался симптом «лучистости» или ретракции

окружающих тканей (рис. 4.3.2.2). С разной степенью выраженности он присутствовал в 46 из 54 (85,2%) наблюдений.

При отсутствии характерной «лучистости» у 14,8% пациенток определялись гипоэхогенные образования с нечеткими неровными контурами (рис. 4.3.2.3). Микрокальцинаты были выявлены в 16 наблюдениях из 54 (29,6%). У всех пациенток они определялись внутри образований в виде ярких точек на фоне гипоэхогенного узла при трехмерном послойном анализе срезов.

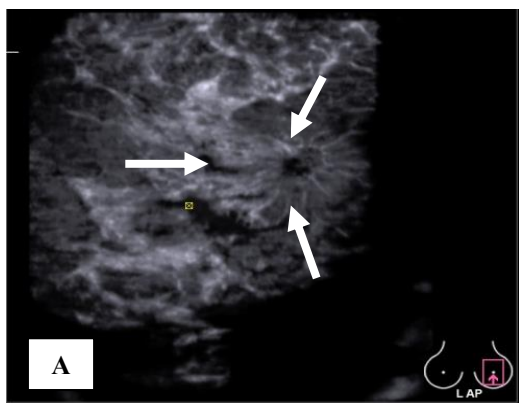


Рис. 4.3.2.2 Инфильтрирующий протоковый рак левой молочной железы: **А** – сонотограмма (гипоэхогенный опухолевый узел с выраженным симптомом «лучистости» обозначен стрелками); **Б** – маммограмма.

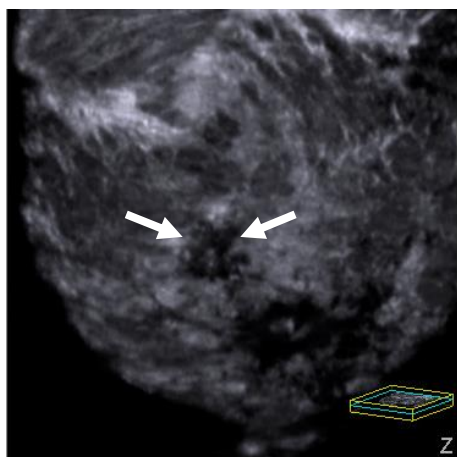
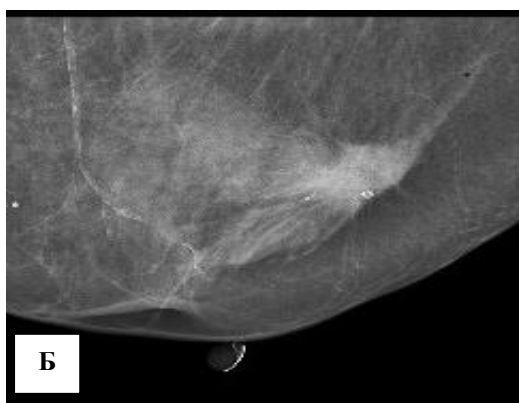


Рис. 4.3.2.3 Инфильтрирующий дольковый рак левой молочной железы: сонотограмма (гипоэхогенный опухолевый узел с нечеткими неровными контурами и микрокальцинатами в структуре обозначен стрелками.)

Отметим, что у 1 пациентки признаки рака соответствовали локальному нарушению нормальной архитектоники в зоне растущей опухоли с нарушением привычной радиальной направленности соединительнотканых элементов от основания железы к ареоле (рис. 4.3.2.4). При этом зона тяжистой перестройки была выявлена благодаря полноформатному сонотомографическому отображению всей МЖ, а также возможности сопоставления на экране рабочей станции симметричных снимков обеих МЖ.

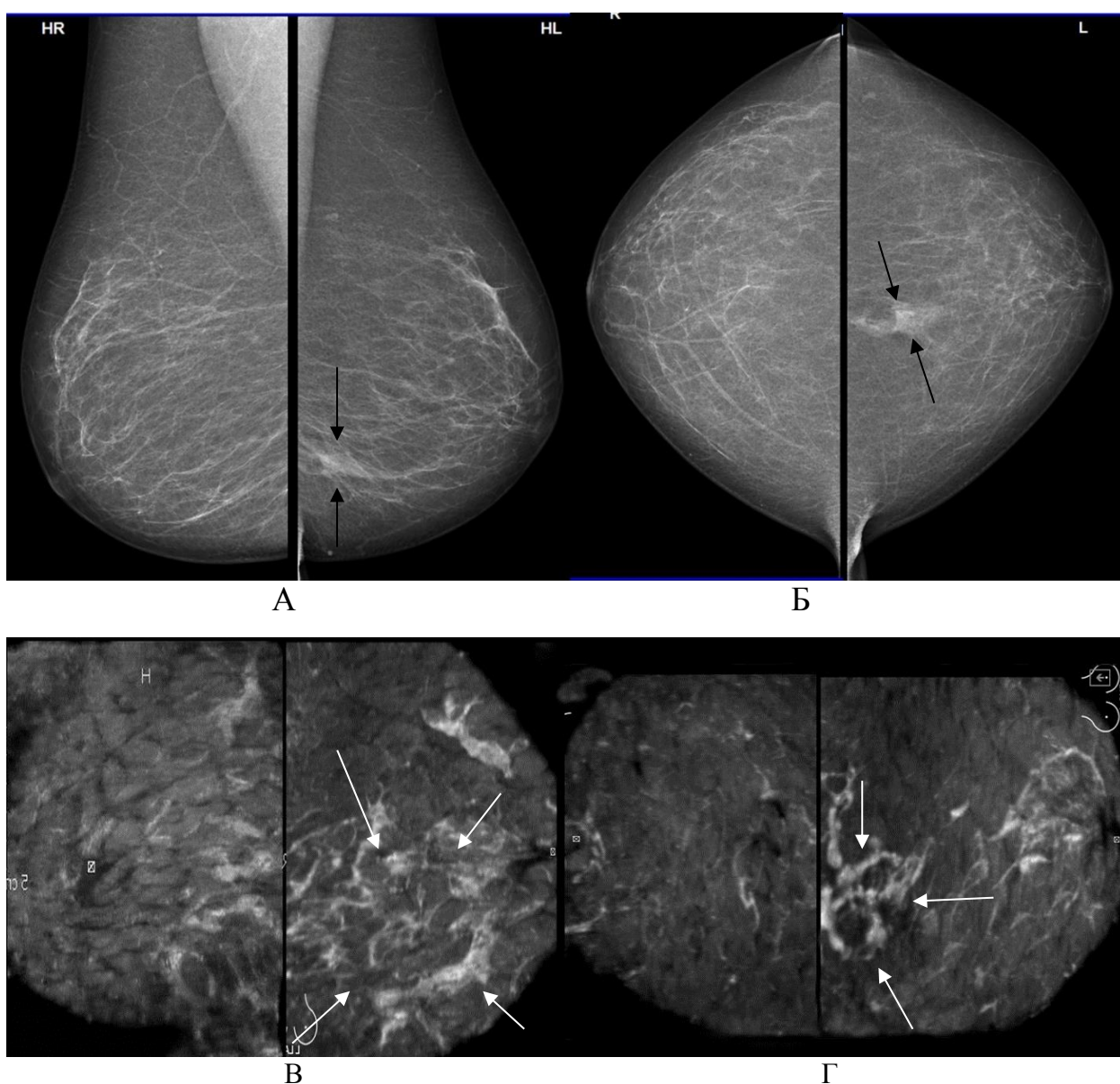


Рис. 4.3.2.4 Инфильтрирующий дольковый рак левой молочной железы: А, Б – сопоставление маммограмм в косой медио-латеральной и прямой проекции (зона

локальной перестройки обозначена стрелками); В, Г – сопоставление сонотограмм аналогичных проекций (зона локальной перестройки обозначена стрелками).

Распределение больных по молекулярным подтипам РМЖ в нашем исследовании было следующим (рис. 4.3.2.5): Люминальный А – 28 (51,8%); Люминальный В – 7 (13%); HER2 тип – 5 (9,3%); Трижды-негативный – 14 (25,9%).

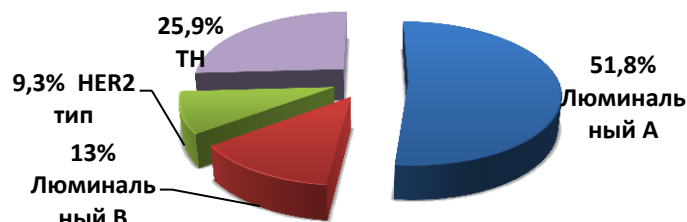


Рис. 4.3.2.5 Распределение больных РМЖ по молекулярным подтипам опухоли.

Клинико-биологические характеристики различных молекулярных типов РМЖ представлены в табл. 4.3.6.

Таблица 4.3.6

Клинико-биологические характеристики различных молекулярных типов рака молочной железы

Характеристика опухоли	Всего	Luminal A	Luminal B	HER2+	Triple negative	p
	n=54 (100%)	n=28 (51,8%)	n=7 (13%)	n=5 (9,3%)	n=14 (25,9%)	
Стадия заболевания						0,202
0 стадия (TisN0M0)	4 (7,4%)	2 (7,1%)	1 (14,3%)	0	1 (7,1%)	
I стадия (T1N0M0)	31 (57,4%)	16 (57,2%)	3 (42,8%)	4 (80%)	8 (57,2%)	
IIA стадия (T1N1M0, T2N0M0)	10 (18,5%)	6 (21,4%)	2 (28,6%)	0	2 (14,3%)	
IIIA стадия (T3N1M0)	7 (13%)	3 (10,7%)	1 (14,3%)	1 (20%)	2 (14,3%)	
IV стадия (T3N2M1)	2 (3,7%)	1 (3,6%)	0	0	1 (7,1%)	
Возраст на момент установления диагноза						0,045
<40 лет	2 (3,7%)	1 (3,6%)	0	0	1 (7,2%)	
41-50 лет	15 (27,8%)	7 (25%)	1 (14,3%)	2 (40%)	5 (35,7%)	
51-60 лет	20 (37,1%)	12 (42,9%)	1 (14,3%)	2 (40%)	5 (35,7%)	
61-70 лет	14 (25,9%)	6 (21,4%)	4 (57,1%)	1 (20%)	3 (21,4%)	
71 и более лет	3 (5,5%)	2 (7,1%)	1 (14,3%)	0	0	
Менструальная функция						0,023
Пременопауза	22 (40,7%)	11 (39,3%)	3 (42,9%)	2 (40%)	6 (42,9%)	
Менопауза	32 (59,3%)	17 (60,7%)	4 (57,1%)	3 (60%)	8 (57,1%)	
ЗГТ или КОК						0,076
да	23 (42,6%)	11 (39,3%)	6 (85,7%)	1 (20%)	5 (35,7%)	
нет	31 (57,4%)	17 (60,7%)	1 (14,3%)	4 (80%)	9 (64,3%)	
Размер опухоли						0,066

Продолжение табл. 4.3.6.

<2 см	27 (50%)	14 (50%)	4 (57,1%)	2 (40%)	7 (50%)	
2–5 см	21 (38,9%)	10 (35,7%)	2 (28,6%)	3 (60%)	6 (42,9%)	
>5 см	6 (11,1%)	4 (14,3%)	1 (14,3%)	0	1 (7,1%)	
Гистологический тип						0,018
Инф. дольковый	9 (16,7%)	6 (21,4%)	2 (28,6%)	0	1 (7,1%)	
Инф. протоковый	31 (57,4%)	16 (57,2%)	3 (42,8%)	4 (80%)	8 (57,1%)	
Инф. протоково-дольковый	4 (7,4%)	2 (7,1%)	2 (28,6%)	0	0	
Другие*	10 (18,5%)	4 (14,3%)	0	1 (20%)	5 (35,8%)	
Степень дифференциации опухоли						0,032
G1	15 (27,8%)	12 (42,9%)	2 (28,6%)	0	1 (7,1%)	
G2	25 (46,3%)	11 (39,3%)	4 (57,1%)	3 (60%)	7 (50%)	
G3	14 (25,9%)	5 (17,8%)	1 (14,3%)	2 (40%)	6 (42,9%)	
Статус РЛУ						0,081
Нет метастазов	35 (64,8%)	18 (64,3%)	4 (57,1%)	4 (80%)	9 (64,3%)	
Метастазы в ЛУ	19 (35,2%)	10 (35,7%)	3 (42,9%)	1 (20%)	5 (35,7%)	

Статистически значимой достоверности различий в стадии заболевания между исследуемыми группами выявлено не было, что свидетельствовало об однородном распределении больных в группах по данному критерию.

Частота выявления различных молекулярных подтипов РМЖ статистически достоверно зависела от следующих клинико-морфологических характеристик: возраста и менструальной функции на момент установления диагноза, гистологического типа и степени дифференциации опухоли.

У больных в возрасте 41–50 лет достоверно чаще диагностировали HER2+ и ТН подтипы РМЖ (40% и 35,7% случаев соответственно), тогда как для люминального типа А был характерен возрастной пик заболеваемости в 51-60 лет (42,9% случаев), для люминального типа В – 61-70 лет (57,1% наблюдений).

В 42,9% случаев ТН и люминального В типа диагноз был установлен в пременопаузе. У больных, которые на момент выявления находились в менопаузе, чаще других встречался люминальный А (60,7%) и HER2+ (60%) типы РМЖ. Прием гормональных препаратов в анамнезе (ЗГТ или КОК) значимо не влиял на развитие конкретного молекулярного типа РМЖ.

Статистически значимые различия между иммуногистохимическими подтипами наблюдались также при различных гистологических типах и степени дифференциации опухоли. Инфильтрирующие дольковые карциномы чаще диагностировались при люминальном В (28,6%) и люминальном А (21,4%) типах. Инфильтрирующий протоковый рак был отмечен в 80% случаев HER2+ типа и одинаково часто выявлялся при люминальном А и ТН типах (57,2% и 57,1% соответственно). Инфильтрирующий дольково-протоковый рак чаще имел место при люминальном В типе (28,6%).

В исследуемых группах высокодифференцированные (G1) опухоли чаще определялись при люминальном типе А (42,9% наблюдений). Умереннодифференцированные (G2) карциномы были характерны для люминального В (57,1%), а также HER2+ (60%) типов. В 42,9% наблюдений из группы ТН рака выявлены низкодифференцированные (G3) опухоли.

Нами не установлено статистически достоверной взаимозависимости между иммуногистохимическим фенотипом РМЖ и размером первичной опухоли, а также статусом регионарных лимфатических узлов.

Для поиска патогномичных визуальных характеристик различных молекулярных типов РМЖ все 54 наблюдения были объединены в две группы: объединенная группа люминальных (А и В) новообразований (ER+ и/или PgR+) и стероидрецептор-негативные образования HER2+ и ТН тип (ER- и PgR-). Результаты анализа сонотомографических и эхографических (с применением спектрального доплеровского исследования и эластометрии) изображений представлены в таблице 4.3.7. Достоверных различий в двух группах по форме образования, наличию микрокальцинатов, а также значениям индекса резистентности выявлено не было.

В режиме СТГ для люминальных типов РМЖ достоверно значимым оказалось выявление образований с лучистыми (звездчатыми) контурами (77,1%), с максимально выраженным симптомом «ретракции» окружающих тканей (94,3%). В 51,4% наблюдений в режиме 2D у таких образований

определялась дистальная акустическая тень (рис. 4.3.2.6). При эластометрии в 71,4% случаев скорость сдвиговой волны колебалась в пределах от 2 до 10 м/с (в среднем – $4,5 \pm 1,2$ м/с).

Таблица 4.3.7

Визуальные характеристики рака молочной железы в зависимости от рецепторного статуса опухоли

Характеристика	Всего	ER+ и/или PgR+ (люминальный А и В типы)	ER-/PgR- (HER2 тип и ТН)	p
	n=54 (100%)	n=35 (64,8%)	n=19 (35,2%)	
Форма образования				0,234
круглая	5 (9,3%)	2 (5,7%)	3 (15,8%)	
овальная	13 (24,1%)	7 (20%)	6 (31,6%)	
неправильная	36 (66,7%)	26 (74,3%)	10 (52,6%)	
Контур образования				<0,001
нечеткие	6 (11,1%)	3 (8,6%)	3 (15,8%)	
полициклические	10 (18,5%)	4 (11,4%)	6 (31,6%)	
микродольчатые (фестончатые)	7 (13%)	1 (2,9%)	6 (31,6%)	
лучистые	31 (57,4%)	27 (77,1%)	4 (21%)	
Степень выраженности симптома "ретракции" окружающих тканей				0,001
0	8 (14,8%)	2 (5,7%)	6 (31,6%)	
1	15 (27,8%)	6 (17,2%)	9 (47,4%)	
2	15 (27,8%)	13 (37,1%)	2 (10,5%)	
3	16 (29,6%)	14 (40%)	2 (10,5%)	
Микрокальцинаты				0,392
есть	16 (29,6%)	9 (25,7%)	7 (36,8%)	
нет	38 (70,4%)	26 (74,3%)	12 (63,2%)	
Акустические эффекты позади образования (2D)				0,005
дистальная тень	20 (37%)	18 (51,4%)	2 (10,5%)	
усиление эхосигнала	19 (35,2%)	9 (25,7%)	10 (52,6%)	
смешанный эффект	6 (11,1%)	5 (14,3%)	1 (5,3%)	
отсутствие	9 (16,7%)	3 (8,6%)	6 (31,6%)	
Резистивные свойства опухолевых сосудов (IR)				0,272
менее 0,8	31 (57,4%)	22 (62,9%)	9 (47,4%)	
более 0,8	23 (42,6%)	13 (37,1%)	10 (52,6%)	
Эластометрия образования (ARFI)				0,048
менее 2	4 (7,4%)	3 (8,6%)	1 (5,3%)	
от 2 до 10	33 (61,1%)	25 (71,4%)	8 (42,1%)	

более 10	17 (31,5%)	7 (20%)	10 (52,6%)	
----------	------------	---------	------------	--

В режиме СТГ для стероидрецептор-негативных типов РМЖ достоверно значимым оказалось выявление образований с неровными контурами (полициклическими 31,6%, микродольчатыми 31,6%), с минимально выраженным или вовсе отсутствующим симптомом «ретракции» окружающих тканей (79%). В 52,6% наблюдений в режиме 2D у таких образований определялось усиление эхосигнала (рис. 4.3.2.7). При эластометрии в 52,6% случаев скорость сдвиговой волны была более 10 м/с (в среднем – $10,3 \pm 3,2$ м/с).

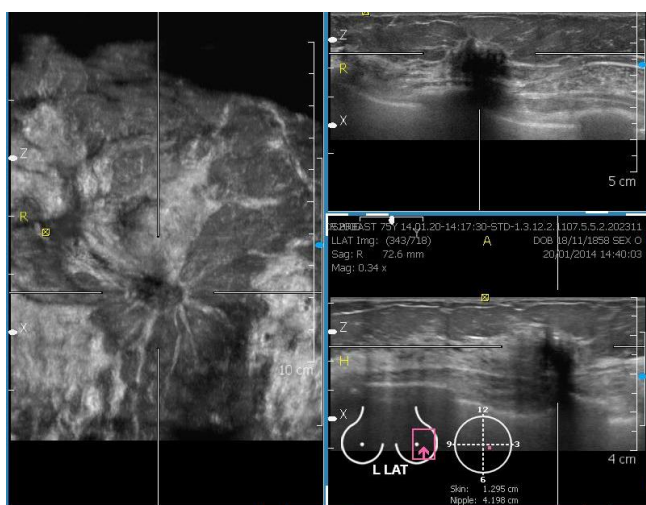


Рис. 4.3.2.6 Сонотограмма в режиме многоплоскостного изображения через опухоль. Инфильтрирующий протоковый рак левой молочной железы. Степень дифференцировки G2. Люминальный тип В. В левой части рисунка (фронтальный срез) гипоехогенное образование с симптомом «ретракции» окружающих тканей. В правой части рисунка (сагиттальная и аксиальная плоскости сканирования) за образованием определяется эффект акустической тени.

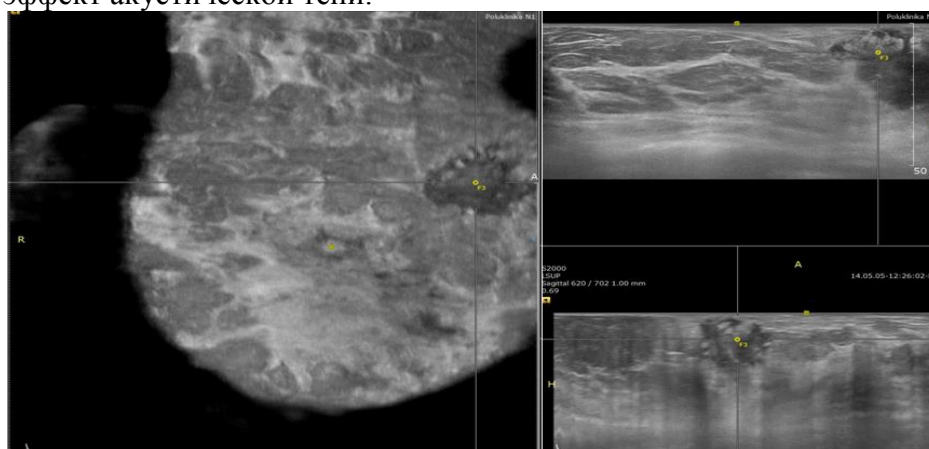


Рис. 4.3.2.7 Сонотограмма в режиме многоплоскостного изображения через опухоль. Инфильтрирующий протоковый рак левой молочной железы. Степень дифференцировки G3. Трижды негативный тип. В левой части рисунка (фронтальный срез) гипоехогенное

образование с неровными контурами, симптом «ретракции» окружающих тканей не определяется. В правой части рисунка (сагиттальная и аксиальная плоскости сканирования) за образованием определяется эффект «усиления» эхосигнала.

Таким образом, в настоящем исследовании основным проявлением РМЖ при СТГ являлось выявление гипозоногенного образования неправильной формы с лучистыми контурами и неоднородной структурой (в трети случаев с микрокальцинатами), с симптомом «ретракции» окружающих тканей. На основании этих характеристик СТГ позволила в 47 (87%) из 54 наблюдений правильно интерпретировать злокачественный характер роста образований. Кроме того, в 1 (1,9%) наблюдении РМЖ имел проявления локальной перестройки структуры и был выявлен благодаря полноформатному отображению молочной железы при СТГ, а также возможности сопоставления билатеральных сонотомограмм. Также СТГ оказалась полезной при оценке стероидрецептор-позитивных и стероидрецептор-негативных типов РМЖ.

4.3.3 Сонотомографическая картина послеоперационных рубцов и эндопротезов молочной железы

Для оценки диагностической эффективности СТГ у пациенток с рубцовыми изменениями тканей МЖ из основной группы были отобраны 24 пациентки в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст $51,8 \pm 12,05$), из которых у 15 определялись образования BI-RADS 2-5 с рубцовыми изменениями в МЖ, а также 9 пациенток – только с наличием послеоперационных рубцов (всего 30 наблюдений). Распределение пациенток в зависимости от типа хирургического лечения проиллюстрировано на рис. 4.3.3.1.

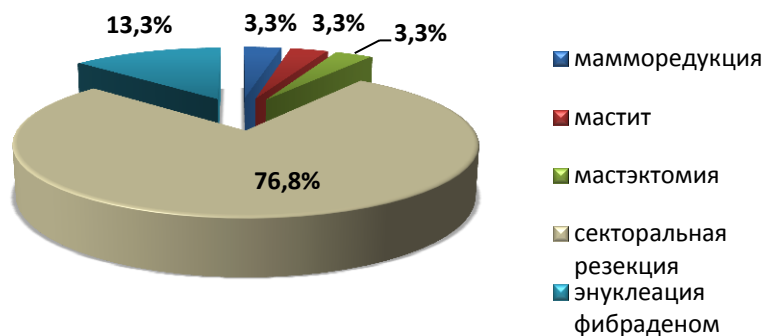


Рис. 4.3.3.1 Распределение больных с послеоперационными рубцами в зависимости от вида хирургического лечения.

Анализ сонотомограмм с рубцовыми изменениями МЖ на рабочей станции двумя специалистами независимо друг от друга включал сравнение симметричных срезов МЖ, а также поквadrантное сравнение фронтальных срезов.

При комплексном клинико-рентгеносонографическом обследовании в 8 случаях (26,7%) послеоперационного рубца была выставлена категория BI-RADS 2, в 14 (46,6%) – BI-RADS 3, в 8 (26,7%) – BI-RADS 4. РМГ проводилась у всех пациенток. При анализе рентгенологических проявлений в 26,7% случаев на маммограмме отмечалось наличие уплотненного участка звездчатой формы с радиально расходящимися тяжами; в 60% - дефекты структуры МЖ на ограниченном участке; в 13,3% - имелись локальные скопления микрокальцинатов.

При УЗИ в В-режиме рубец МЖ выглядел гипоэхогенным участком с дистальной акустической тенью, в 23,3% случаев визуализировалась тяжистость в зоне рубца, сходная по симптоматике со злокачественной опухолью.

В режиме УЗА в зоне рубцовых изменений отмечалось отсутствие васкуляризации.

По данным СТГ распределение наблюдений в зоне послеоперационного рубца МЖ было следующим: BI-RADS 2 – 11 (36,7%), BI-RADS 3 – 9 (30%), BI-RADS 4 – 10 (33,3%). При СТГ наиболее часто (63,3%) зона послеоперационного рубца характеризовалась выявлением симптома «лучистости» в одной плоскости сканирования, тогда как в других

проекциях была видна гипоэхогенная линия рубца от сосковой области вглубь ткани МЖ (рис. 4.3.3.2). При трехмерной СТГ в рубцово деформированных тканях эффект «лучистости», подозрительный на злокачественное образование, выявлялся только на фронтальных срезах. Отметим, что в отличие от опухолевых узлов при РМЖ эти изменения не наблюдались в других проекциях и срезах. На латеромедиальном или прямом верхнем срезах вместо «лучистости» прослеживалась зона рубца.

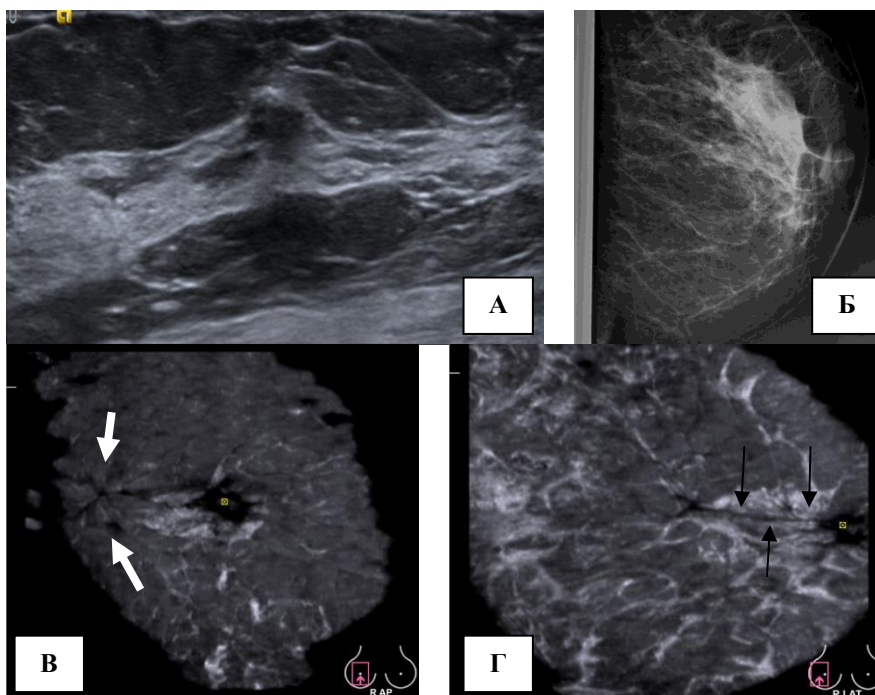


Рис. 4.3.3.2 Послеоперационный рубец правой молочной железы: **А** – сонограмма – гипоэхогенный участок с нечеткими контурами, со слабым эффектом дистальной акустической тени; **Б** – маммограмма – уплотнение с тяжистыми контурами; **В** – сонотомограмма, фронтальный срез – участок с лучистыми контурами (обозначен стрелками); **Г** – сонотомограмма, латеральный срез – гипоэхогенная линия, соответствующая рубцу (обозначена стрелками).

При сопоставлении с контрлатеральной стороной в зоне предшествующей резекции на фоне железистой ткани в 43% наблюдений определялись участки нарушения архитектоники МЖ, вызванной замещением удаленного сектора жировой тканью (рис. 4.3.3.3).

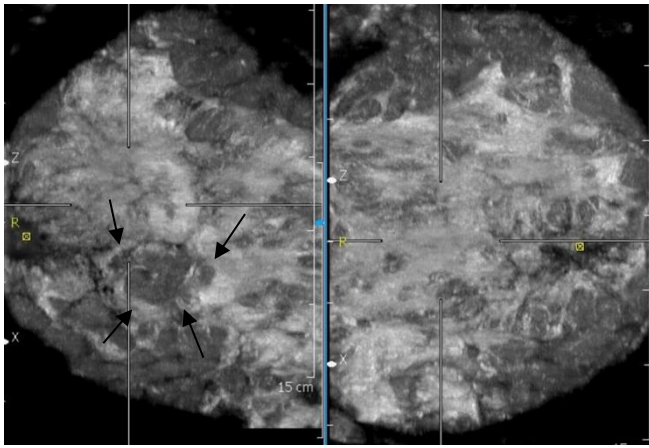


Рис. 4.3.3.3 Послеоперационный рубец правой молочной железы: Сопоставление латеральных боковых сонотограмм правой и левой МЖ: Асимметрия рисунка МЖ (зона удаленного сектора замещена жировой тканью, обозначена стрелками).

У одной пациентки с редукционной маммопластикой в анамнезе, отмечалось смещение сохраненной железистой ткани, а также нарушение архитектоники и асимметрия рисунка тканей МЖ. Определялись линейные гипоэхогенные тяжи, соответствующие зоне послеоперационного рубца (рис. 4.3.3.4).

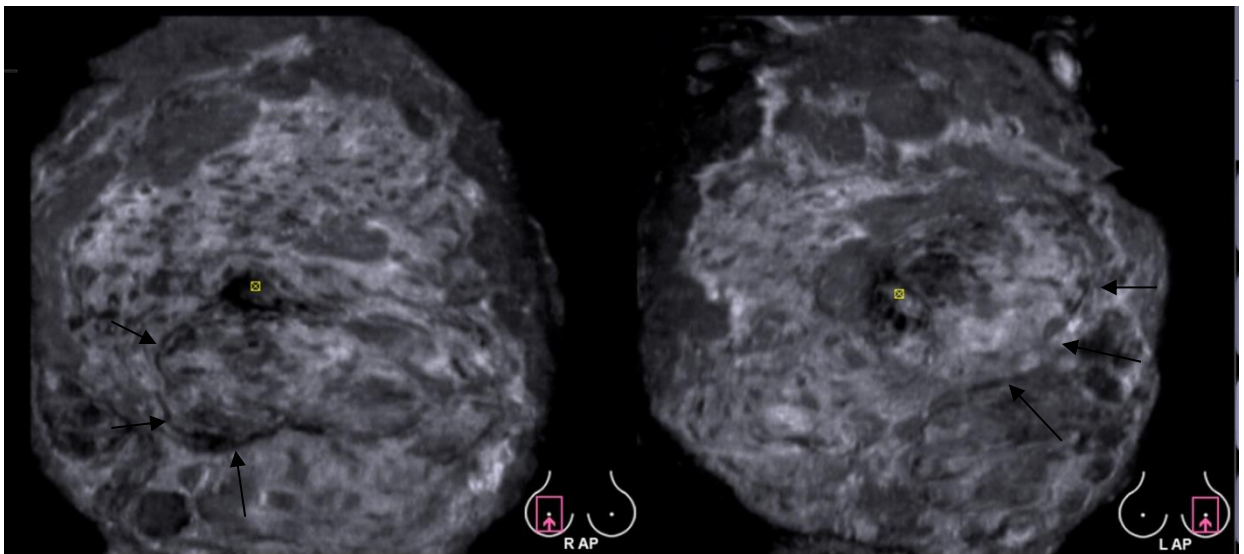


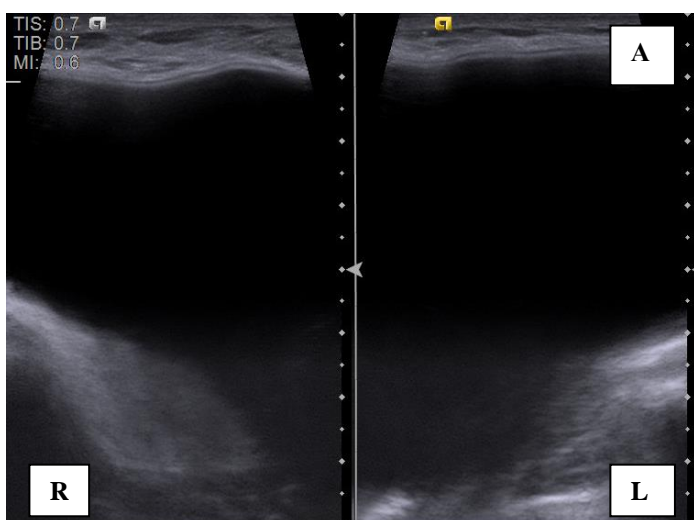
Рис. 4.3.3.4 Послеоперационные рубцы правой и левой молочной железы: Сопоставление фронтальных сонотограмм правой и левой МЖ: Асимметрия рисунка МЖ. На фоне сохраненной железистой ткани определяются линии рубца (обозначены стрелками).

При оценке наличия сонотографических признаков послеоперационных рубцов двумя исследователями значение каппы (κ) составило $0,79 \pm 0,12$ (95% ДИ 0,65-0,93), что соответствовало хорошей степени согласованности экспертов.

Для оценки диагностической эффективности СТГ у пациенток с эндопротезами МЖ в исследование были включены 7 женщин (14 наблюдений) с имплантатами. Для имплантатов использовался фронтальный срез, на аппарате выставлялся размер D+ и D++, при этом оценивался передний и задний контуры имплантата, наличие складчатости и целостности. В сомнительных случаях выполнялись дополнительные срезы – латеральные, медиальные, верхние и нижние. Затем оценивалось состояние сохраненной железистой ткани по системе BI-RADS.

При комплексном клиничко-рентгеносонографическом обследовании, а также при СТГ все наблюдения эндопротезов были отнесены к категории BI-RADS 2.

При СТГ имплантат определялся в виде анэхогенной структуры с четкими ровными контурами (рис. 4.3.3.5). В отличие от стандартного ультразвукового исследования при СТГ открылись возможности для оценки заднего контура эндопротеза. На фронтальных срезах измеряли толщину, диаметр и максимальную длину имплантата. На поверхностных фронтальных срезах оценивалась железистая ткань, окруженная гипоэхогенной жировой тканью.



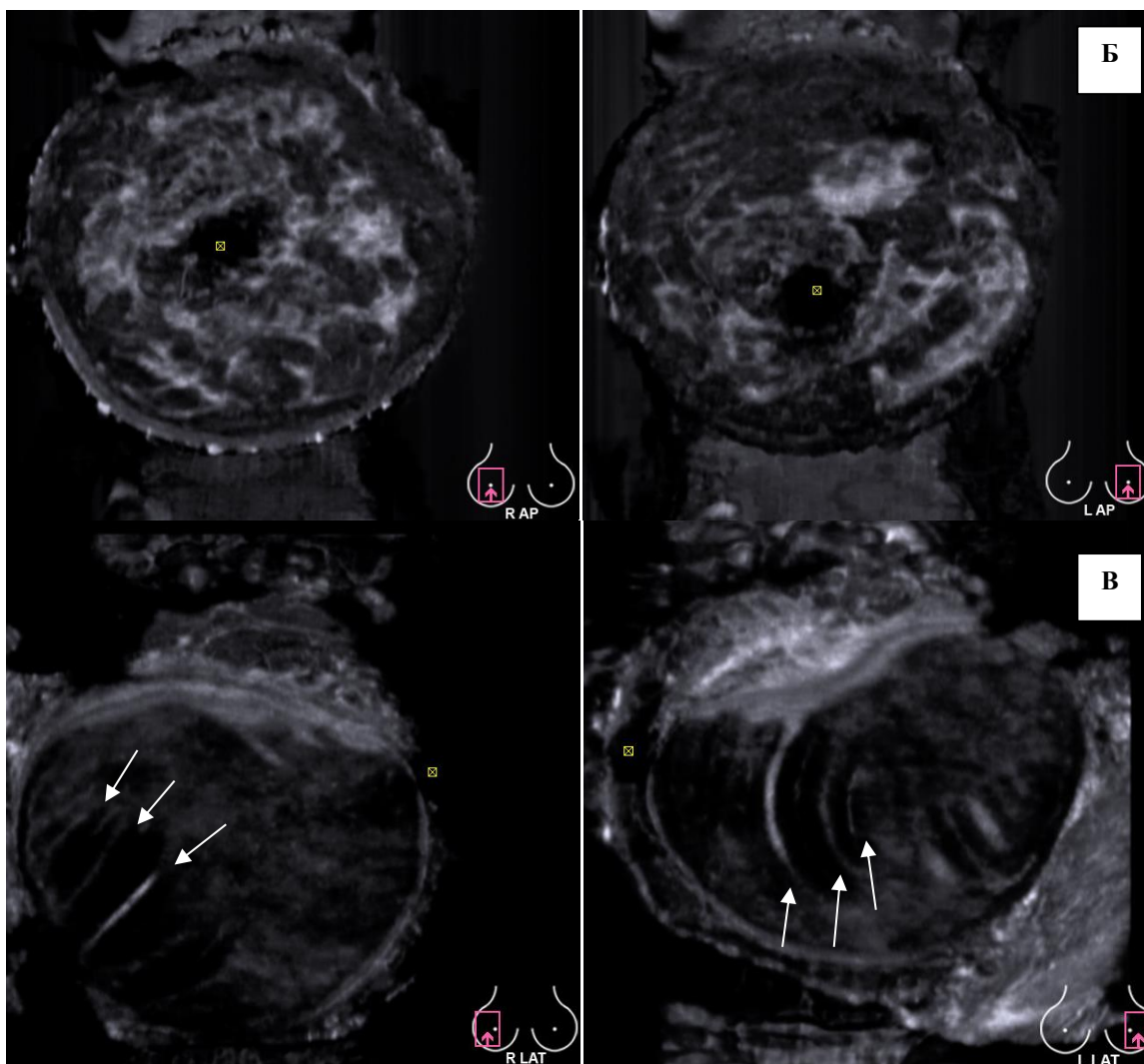


Рис. 4.3.3.5 Эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантатами: **А** – эхограммы эндопротезов правой (R) и левой (L) МЖ; **Б** – сопоставление сонотомограмм – фронтальные срезы на уровне сохраненной железистой ткани; **В** – сопоставление сонотомограмм – косые латеральные срезы, отображающие заднюю поверхность эндопротезов со складчатостью (обозначена стрелками).

У 1 из 7 пациенток на основании данных СТГ была выявлена капсулярная контрактура. У этой больной было отмечено изменение формы эндопротеза, его уменьшение (по сравнению с неизмененным эндопротезом контрлатеральной стороны), неровность контуров с образованием радиальных складок (рис. 4.3.3.6).

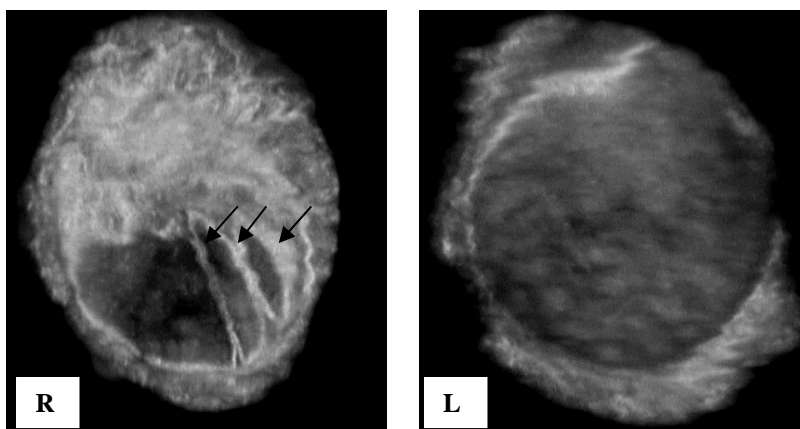


Рис. 4.3.3.6 Сопоставление сонотомограмм (фронтальные срезы) отмечается асимметрия формы эндопротеза с уменьшением его ширины справа, выраженная складчатость задней и боковой поверхности правого имплантата (обозначена стрелками).

При сравнении длительности проведения СТГ у женщин с эндопротезами и послеоперационными рубцами с длительностью исследования у больных основной группы при одинаковом размере железы была отмечена тенденция к увеличению затрат времени при проведении данного исследования в первой группе пациенток (табл. 4.3.8).

Таблица 4.3.8

Сравнительный анализ времени проведения СТГ у пациенток в зависимости от размера железы и наличия в анамнезе хирургического лечения МЖ (в т.ч. эндопротезирования)

Размер чашечки	Среднее время (мин.)	Медиана	25% квартиль	75% квартиль	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
А (осн. гр)	17,4	20	12,5	20	5,4	0,9
А (п/опер. рубцы)	17,5	17,5	-	-	10,6	7,5
В (осн. гр)	20,9	20	20	20	8,6	1,2
В (эндопр.+п/опер. рубцы)	20	20	10	20	9,2	2,8
С (осн. гр.)	23,7	20	20	30	8,0	1,3
С (эндопр.+п/опер. рубцы)	26,3	25	17,5	35	10,3	3,6
Д (осн. гр.)	24,2	20	20	30	6,7	1,0
Д (эндопр.+п/опер. рубцы)	28,7	30	20	30	8,3	2,9
Е (осн.гр)	31,8	30	20	35	15,3	3,7
Е (эндопр.+п/опер. рубцы)	37,5	37,5	-	-	17,7	12,5

При размере чашечки А и В время оказалось практически идентичным (в среднем, от 17,4 минут до 20 минут). А при обследовании пациенток с размером С, D и Е отмечалось увеличение продолжительности исследования, что было связано с необходимостью получения дополнительных срезов при исследовании эндопротезов МЖ, а также послеоперационных рубцов.

Таким образом, сонотомографическими признаками послеоперационных рубцов МЖ являлись: выявление симптома «лучистости» на фронтальном срезе, гипозохогенная линия рубца на латеро-медиальном или прямом верхнем срезах, а также асимметрия с нарушением архитектоники в оперированной МЖ. Эндопротез МЖ определялся в виде анэхогенной структуры с четкими ровными контурами, при этом СТГ позволяла точнее оценить труднодоступный для эхографии задний контур имплантата. При обследовании пациенток с послеоперационными рубцами, а также с эндопротезами время сонотомографического исследования увеличивалось в связи с необходимостью получения дополнительных срезов.

Дифференциально-диагностические возможности СТГ при сочетанной патологии МЖ (злокачественная опухоль, фиброаденома и послеоперационный рубец) на плотном рентгенологическом фоне проиллюстрированы в наблюдении.

НАБЛЮДЕНИЕ.

Пациентка Б., 50 лет. В анамнезе хирургическое лечение мастита левой молочной железы. При клиническом осмотре определялся рубец по ареоле левой молочной железы. Дополнительные образования не пальпировались. Аменорея в течение 1,5 лет.

При профилактической маммографии в обеих молочных железах отмечалась хорошо сохранившаяся железистая ткань, 3-й тип строения МЖ. В левой железе на границе верхних квадрантов ближе к грудной стенке был выявлен локальный участок фиброза, в ареолярной зоне – локальное уплотнение кожи в зоне рубца. В обеих молочных железах, больше слева,

выявлялись множественные рассеянные микрокальцинаты. На границе верхних квадрантов правой молочной железы определялся участок уплотненной структуры без четких контуров, размерами 1,3x1,0 см, по типу узловой мастопатии. Отмечалось втяжение сосков. В аксиллярной зоне справа лимфатический узел обычной структуры.

Заключение: Рентгенологические признаки двусторонней диффузно-узловой фиброзно-кистозной мастопатии по типу склерозирующего аденоза, рубцовые изменения левой молочной железы, локальный участок фиброза левой молочной железы (рис. 1). Для уточнения состояния железистой ткани было рекомендовано проведение ультразвукового исследования.

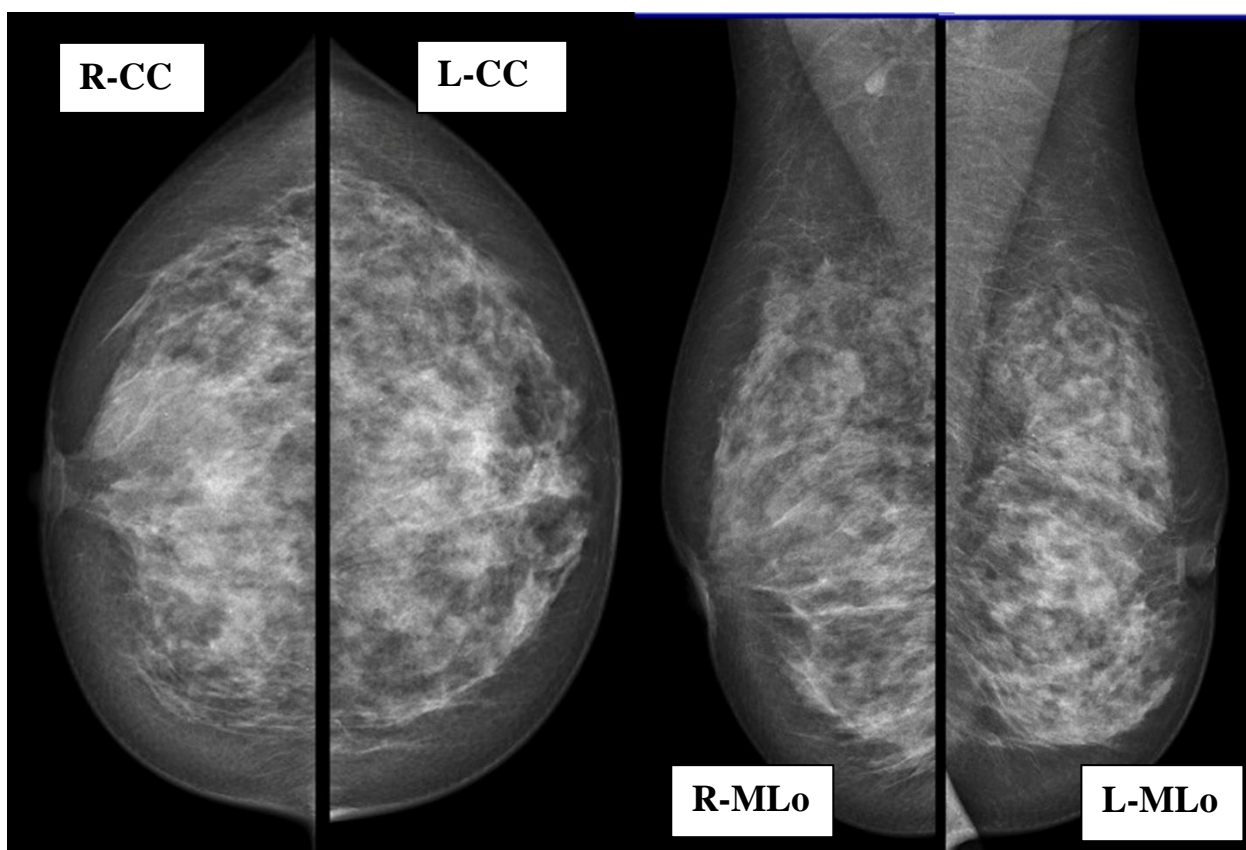


Рис. 1 Рентгеновские маммограммы: сопоставление симметричных проекций обеих желез.

При стандартном ультразвуковом исследовании в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы на глубине 1,3 см от поверхности кожи было выявлено гипоэхогенное образование округлой формы, с нечеткими неровными контурами, размерами 0,7x0,7 см, неоднородной структуры, без дистальных акустических эффектов (рис.2). В подмышечных областях

визуализировались неизменные лимфатические узлы размерами до 1,1x0,5см. При УЗ-ангиографии кровотоков в них был не изменен.

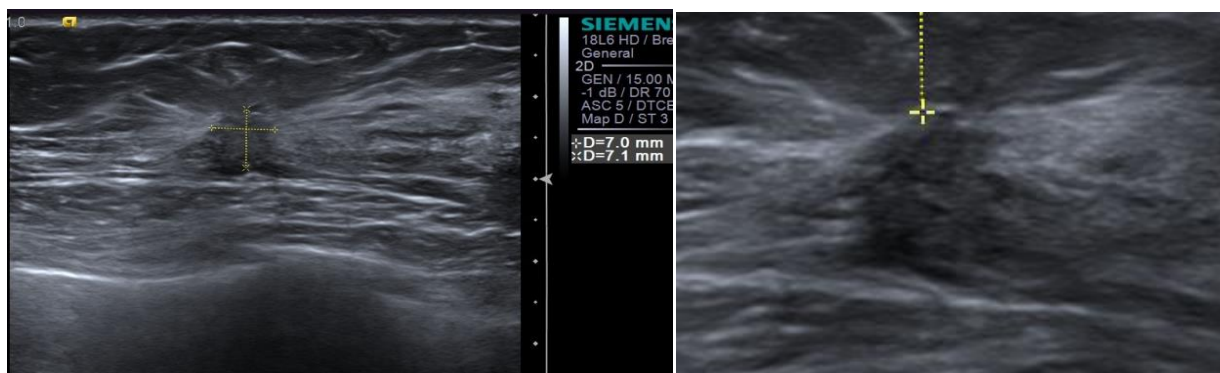


Рис. 2 Сонограмма левой молочной железы (измерение гипозоногенного образования). Увеличенный фрагмент сонограммы с образованием.

При ультразвуковой ангиографии по периферии образования определялся мощный деформированный сосуд, внутри образования сосуды четко не лоцировались. В режиме импульсно-волнового доплеровского исследования определялся неизменный артериальный спектр кровотока. $V_{сис.} = 15,8 \text{ см/с}$, $IR 0,73$ (рис. 3).

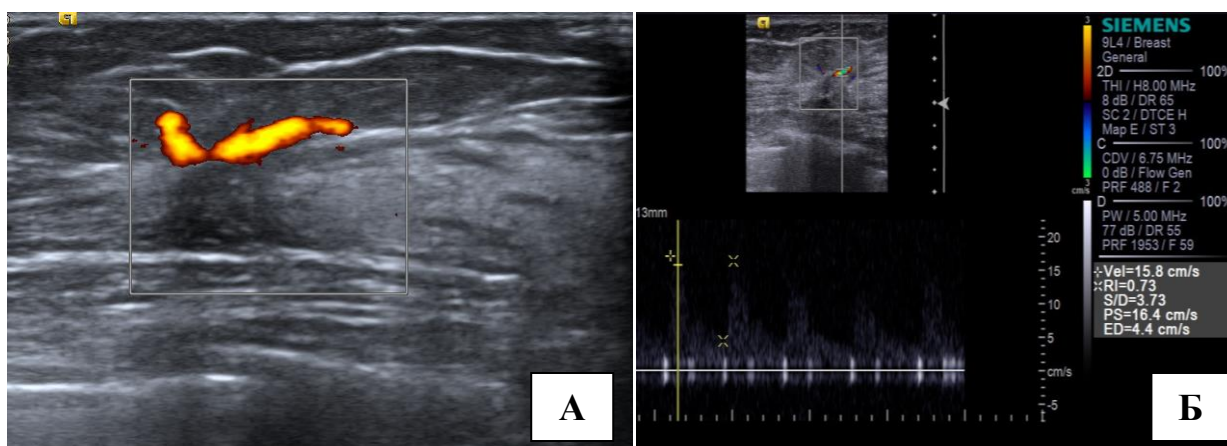


Рис. 3 Сонограмма образования левой молочной железы в доплеровском режиме: А – энергетическое картирование; Б – импульсно-волновое доплеровское исследование.

В режиме компрессионной эластографии описываемое образование, а также прилежащие к нему ткани картировались синим цветом, что соответствовало пятому типу эластограммы и свидетельствовало о высокой жесткости. Также была проведена оценка тканевой эластичности при помощи эластометрии (ARFI-метод), скорость сдвиговой волны составила 2,0 м/с (рис.4).

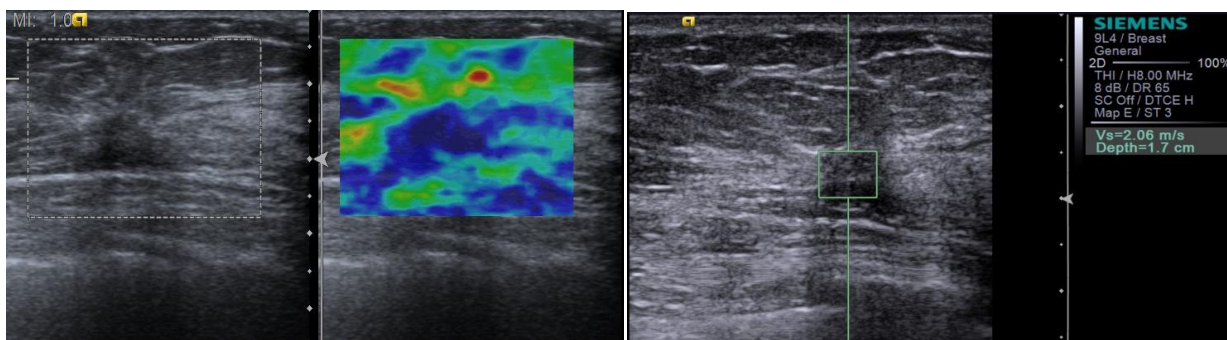


Рис. 4 Эластограммы образования левой молочной железы: А – картирование при компрессионной эластографии; Б – ARFI-метод.

По результатам проведенного ультразвукового исследования с применением дополнительных методик (УЗА и СЭГ) образование левой молочной железы было отнесено к категории BI-RADS 4Б. Пациентке проведена тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем, однако клетки рака выявлены не были.

Проведено сономотографическое исследование, выполнены по 3 скана каждой МЖ: 1 фронтальный скан (R+L), 1 медиальные сегменты (R+L), 1 верхние сегменты (R+L). Выраженность железистой ткани: правой молочной железы - около 50%, левой молочной железы - около 65% (3-й тип). В левой молочной железе с локализацией в верхне-внутреннем квадранте на 11 часах у.ц. определялось тяжистое гипоэхогенное образование, размерами 0,8x0,7x1,0см, с микрокальцинацией и эффектом выраженной лучистости во всех проекциях, на расстоянии – 2,5 см от соска, на глубине 1,3 см от поверхности кожи (рис. 5).

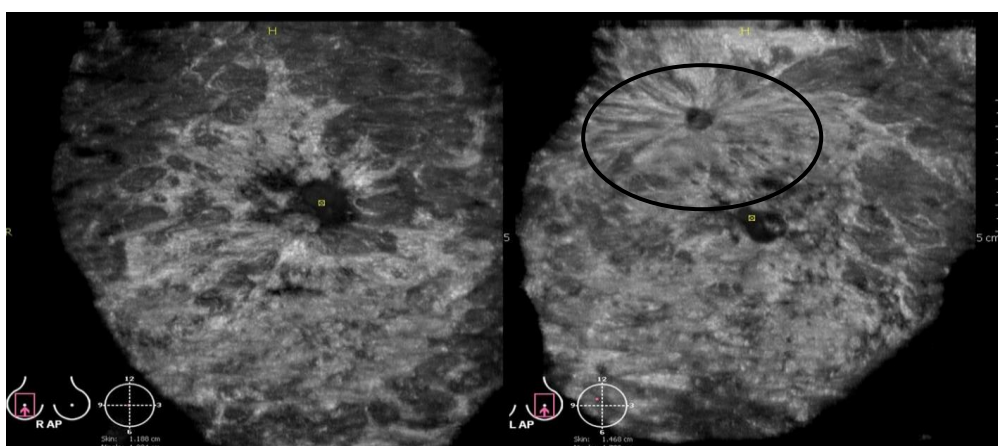


Рис. 5 Сономотограммы. Сопоставление фронтальных срезов правой и левой молочной железы. Образование левой молочной железы с выраженным симптомом ретракции окружающих тканей (обведено овалом).

На границе верхних квадрантов правой молочной железы выявлено гипозоногенное овальной формы образование, размерами 1,0x0,5см, с тонкой гиперэхогенной капсулой (фиброаденома) (рис. 6).

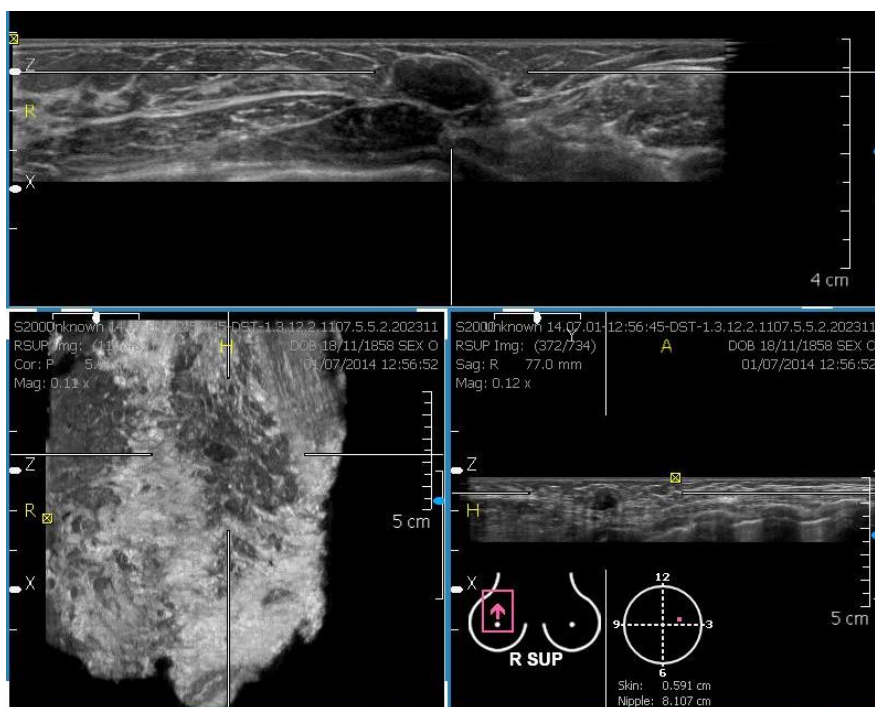


Рис. 6 Сонотомограмма в режиме многоплоскостного изображения через фиброаденому правой молочной железы. В левой части рисунка (фронтальный срез) гипозоногенное образование с неровными контурами и тонкой гиперэхогенной капсулой, симптом «ретракции» окружающих тканей не определяется.

В анамнезе у пациентки хирургическое лечение по поводу мастита левой молочной железы. СТГ позволила визуализировать и оценить состояние послеоперационного рубца в верхне-наружном квадранте левой МЖ (рис. 7).

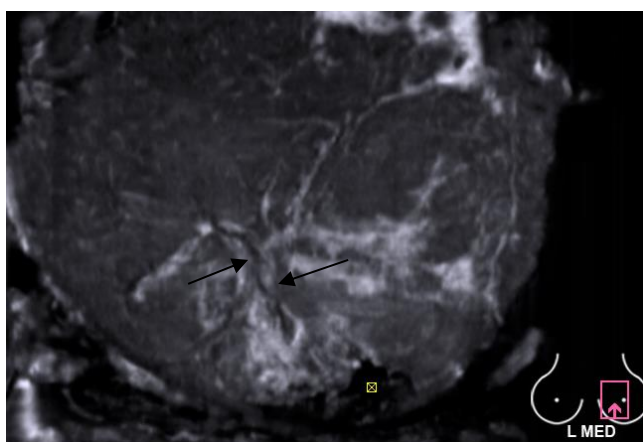


Рис. 7 Сонотомограмма (прямой верхний срез). Послеоперационный рубец представлен гипозоногенной линией (обозначен стрелками).

По результатам СТГ образование в левой МЖ было отнесено к категории BI-RADS 5. Пациентке проведена трепан-биопсия под ультразвуковым контролем, выявлен инфильтрирующий протоковый рак.

Больной выполнена радикальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией слева. По данным гистологического исследования выявлен тубулярный рак I степени злокачественности, метастазы в 16 удаленных лимфатических узлах не обнаружены. При макроскопическом описании опухолевый узел размерами 1,0x0,5x0,7см.

Таким образом, при неоднозначных рентгенологических и сонографических проявлениях непальпируемого аваскулярного РМЖ, автоматическая сонотомография позволила выявить злокачественное образование левой молочной железы, провести дифференциальную диагностику с послеоперационным рубцом, визуализировать и оценить фибroadеному правой молочной железы, а также более точно оценить размер опухолевого узла за счет использования мультисрезового и мультипланарного режимов.

ГЛАВА 5. АВТОМАТИЧЕСКАЯ СОНОТОМОГРАФИЯ И ЕЁ МЕСТО В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1. Разработка дифференциально-диагностических критериев опухолей молочной железы по данным автоматической сонотомографии

Результаты СТГ молочной железы при различных заболеваниях позволили систематизировать основные дифференциально-диагностические критерии, характерные для злокачественного и доброкачественного роста. Условно эти критерии были разделены на две группы: традиционные серошкальные ультразвуковые критерии оценки образования и оценка состояния окружающих опухоль тканей.

Частота выявления сонотомографических характеристик выявленных образований МЖ у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями представлена в таблице 5.1.1.

Для образований доброкачественной природы значимым оказалось обнаружение правильной округлой или овальной формы (53,8%), четкие и ровные контуры (49,7%), а также четкие дольчатые контуры (21,8%), однородность эхоструктуры (50,2%). Данные изменения с характеристикой доброкачественности процесса позволили отнести их к категории BI-RADS 2 и 3, с последующим динамическим контролем или подтверждающей морфологической диагностикой.

Для образований злокачественной природы достоверно значимыми признаками оказалась неправильная форма (66,7%), нечеткий лучистый контур (68,5%), неоднородность эхоструктуры (79,6%). Такая сонотомографическая картина соответствовала категории BI-RADS 4 и 5 и требовала обязательного выполнения всего комплекса неинвазивных и инвазивных исследований.

Достоверных различий среди доброкачественных и злокачественных образований по наличию капсулы (гиперэхогенного «ободка»), эхогенности

образования, наличие обызвествлений (макро- и микрокальцинатов) выявлено не было.

Таблица 5.1.1

Частота выявления сономатографических характеристик образований у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями МЖ (n=251)

Диагностический критерий образования	Доброкачественные образования (n=197)		Злокачественные образования (n=54)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Форма					
круглая /овальная	106	53,8%	18	33,3%	0,026
неправильная	91	46,2%	36	66,7%	
Контур					
нечеткий/лучистый	35	17,8%	37	68,5%	0,047
нечеткий/неровный	21	10,7%	5	9,3%	
четкий/ровный	98	49,7%	2	3,7%	
четкий/дольчатый	43	21,8%	10	18,5%	
Капсула					
гиперэхогенный ободок («хало»)	32	16,2%	24	44,4%	0,068
тонкая капсула	80	40,6%	-	-	
отсутствие	85	43,2%	30	55,6%	
Эхогенность					
гипер-, ан- и	64	32,5%	-	-	0,264
изоэхогенное	11	5,6%	-	-	
гипоэхогенное	122	61,9%	54	100%	
Структура					
однородная	99	50,2%	11	20,4%	0,047
неоднородная	98	49,8%	43	79,6%	
Обызвествления					
макрокальцинаты	43	21,8%	5	9,3%	0,239
микрокальцинаты	23	11,7%	16	29,6%	
отсутствие	131	66,5%	33	61,1%	

Воспроизводимость методики СТГ по критериям УЗ-оценки образования, разработанным для классификации BI-RADS оказалась средней, значение к для двух исследователей, просмотревших сономатограммы и оценивших диагностические критерии образований (форма, контуры, капсула, эхогенность, структура и наличие обызвествлений), составила $0,45 \pm 0,02$ (ДИ 0,39-0,5).

Частота выявления сонотомографических симптомов, отражающих состояние окружающих опухоль тканей, у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями МЖ суммирована в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2

Частота выявления сонотомографических симптомов, отражающих состояние окружающих опухоль тканей, у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями МЖ

Состояние окружающих опухоль тканей	Доброкачественные образования (n=197)		Злокачественные образования (n=54)		p
	число наблюдений	%	число наблюдений	%	
Симптом «ретракции» окружающих тканей («лучистость»)	35	17,8%	46	85,2%	< 0,0001
Симптом «компрессии» окружающих тканей	53	26,9%	0	0	< 0,0001
Отсутствие изменений со стороны прилежащих тканей	109	55,3%	8	14,8%	< 0,0001

С помощью СТГ симптом «ретракции» окружающих опухоль тканей (феномен лучистости) выявлялся убедительно на всех срезах: фронтальном, прямом (или верхнем) и боковых (латеральном или медиальном) (рис. 5.1.1).

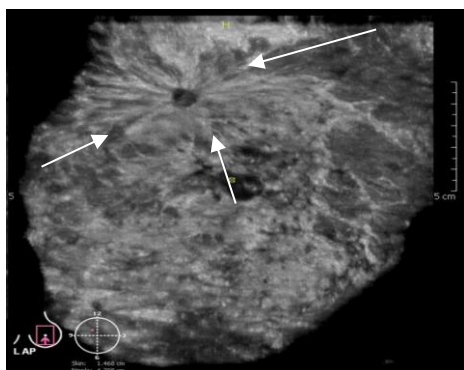


Рис. 5.1.1 Сонотомограмма левой молочной железы. Фронтальный срез. Гипоэхогенный раковый узел с выраженным симптомом «ретракции» окружающих тканей (отмечен стрелками).

Симптом «ретракции» окружающих тканей вокруг раковой опухоли, определявшийся при СТГ, не являлся распространением опухоли по

лимфатическим щелям. Сопоставление размеров злокачественных образований при СТГ без учёта «лучистости» и размеров удаленных опухолей показало их совпадение ($p=0,001$).

Нами была проведена оценка размеров злокачественных опухолей по максимальному значению в сравнении с данными морфологического исследования (табл. 5.1.3). Для этого была отобрана группа из 27 пациенток, подвергшихся хирургическому лечению и оценке макроскопического препарата удаленной опухоли.

Таблица 5.1.3

Сравнительные значения размеров опухоли (см) по данным клинического, маммографического, ультразвукового, сонотомографического и визуального морфологического исследования у пациентов с РМЖ ($n=27$)

Размеры	Пальпация	РМГ	УЗИ	СТГ	Морф. иссл.
Средний размер (см)	2,5±0,15	1,7±0,14	1,24±0,15	1,63±0,15	1,60±0,16
Максимальный размер (см)	5,0	4,0	3,0	3,3	3,5
Минимальный размер (см)	1,5	0,5	0,4	0,4	0,4
Коэффициент корреляции	0,7	0,83	0,81	0,88	-

При анализе полученных данных оказалось, что пальпаторная оценка размера опухоли наименее точная, коэффициент корреляции не превышал 0,7 ($p=0,032$). Оценка размеров опухоли по данным РМГ показала переоценку её объема преимущественно в стадии T1, коэффициент корреляции составил 0,83. УЗИ характеризовалось недооценкой в определении границ опухоли, коэффициент корреляции составил 0,81. Ошибочная трактовка размеров опухоли по данным сонографии была отмечена при распространении опухоли по протокам, при звездчатой форме узла и при выраженной акустической тени, определяющейся за узлом.

СТГ при оценке размеров злокачественных опухолей показала наивысшую корреляцию с морфологическим исследованием (коэффициент корреляции 0,88). При оценке размеров опухоли точность в пределах 3 мм наблюдалась в 80% случаев.

При трехмерной СТГ в рубцово деформированных тканях эффект «лучистости», подозрительный на злокачественное образование, выявлялся только на фронтальных срезах. И в отличие от опухолевых узлов при раке эти изменения не наблюдались в других проекциях и срезах. На латеро-медиальном или прямом верхнем срезах вместо «лучистости» прослеживалась гипоехогенная линия от сосковой зоны вглубь ткани железы - зона разреза или рубца. Сопоставляя с контрлатеральной железой выявлялась структурная деформация железистого рисунка в оперированной МЖ, причем независимо от давности операции.

В противоположность симптому «ретракции» окружающих тканей, образование доброкачественной природы, постепенно наращивая свой объем, смещало окружающие ткани, что вызывало появление симптома «компрессии» тканей МЖ (рис. 5.1.2). Данный признак отмечался только при достаточно крупных (более 2,0 см) доброкачественных образованиях МЖ, был выявлен в 26,9% наблюдений, что достоверно свидетельствовало в пользу доброкачественного характера роста ($p < 0,0001$).

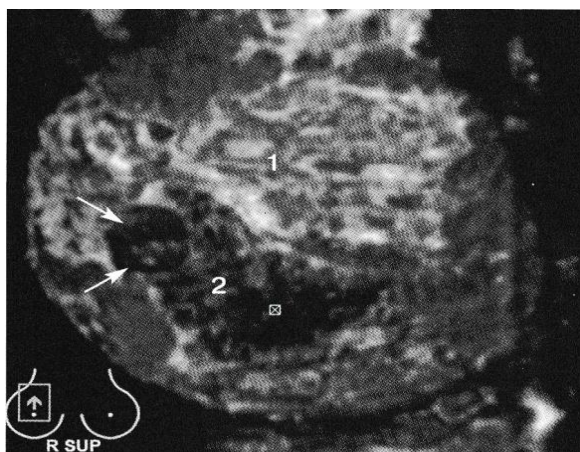


Рис. 5.1.2 Сонотограмма правой молочной железы. Фронтальный срез. Фиброаденома (отмечена стрелками). Обозначения: 1 – железистая ткань, 2 – смещение («компрессия») железистой ткани с расширенными млечными протоками фиброаденомой.

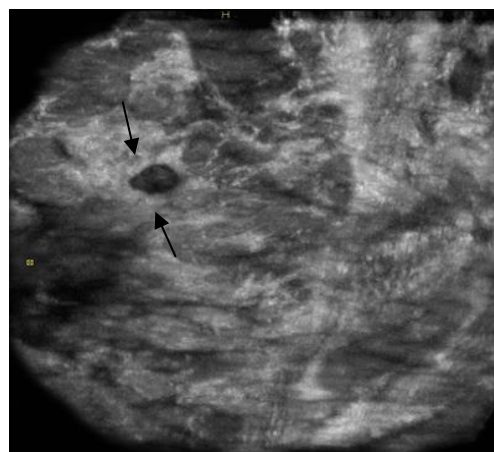


Рис. 5.1.3 Сонотограмма левой молочной железы. Медио-латеральный срез. Мелкая фиброаденома, не вызывающая изменений окружающих тканей (отмечена стрелками).

Отсутствие изменений со стороны окружающих опухоль тканей также достоверно чаще выявлялось при доброкачественных образованиях МЖ (рис. 5.1.3).

Воспроизводимость методики СТГ по критериям оценки состояния окружающих тканей оказалась хорошей, κ (каппа) для двух исследователей, просмотревших сонотомограммы и оценивших диагностические критерии (симптом «ретракции» окружающих тканей, симптом «компрессии» окружающих тканей, отсутствие изменений со стороны прилежащих тканей), составила $0,62 \pm 0,03$ (ДИ 0,58-0,69).

Таким образом, в нашем исследовании на СТГ было установлено, что для злокачественной опухоли МЖ характерно выявление образования неправильной формы (66,7%), с нечеткими лучистыми контурами (68,5%), неоднородной эхоструктуры (79,6%). В окружающих опухоль тканях определялся симптом «ретракции» (85,2%).

Для доброкачественных изменений МЖ было характерно выявление образования правильной округлой или овальной формы (53,8%), с четкими и ровными контурами (49,7%) или четкими дольчатыми контурами (21,8%), однородной эхоструктуры (50,2%). В окружающих тканях определялся симптом «компрессии» при крупных образованиях (26,9%) или отсутствие «ретракции» и «компрессии» (55,3%).

5.2. Анализ диагностической информативности автоматической сонотомографии

Исходя из задач настоящего исследования, был проведен анализ диагностической информативности основных методов, использованных при обследовании пациентов с заболеваниями МЖ.

Данные сонотомографии соответствовали патоморфологическому заключению в 190 из 251 наблюдений. В целом, чувствительность метода составила 87%, специфичность 72,6%, точность 75,7%, показатель AUC (площадь под ROC-кривой) составил 0,8, что соответствовало хорошему качеству метода. Сравнительная

информативность комплексного обследования (клинического обследования, рентгеновской маммографии и стандартного УЗИ с применением дополнительных технологий УЗА и СЭГ) и СТГ при дифференциальной диагностике заболеваний МЖ, визуализирующихся при всех методах исследования, приведена в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1

Сравнительная информативность комплексного лучевого обследования (РМГ + стандартное УЗИ с дополнительными методиками) и сонотомографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований МЖ

	Комплексное обследование	СТГ	p
Ч (95% ДИ)	90,7% (79,7-96,9%)	87% (75,1-94,6%)	0,627
Сп (95% ДИ)	80,7% (74,5-86%)	72,6% (65,8-78,7%)	0,056
T	82,9%	75,7%	0,051
AUC (95% ДИ)	0,86 (0,81-0,9)	0,8 (0,74-0,85)	0,072

Примечания: Ч – чувствительность, Сп – специфичность, T – точность,

Различия по чувствительности, специфичности и точности комплексного обследования и СТГ были не достоверны ($p > 0,05$). СТГ обладала более высокой чувствительностью при достаточно низкой специфичности, что свидетельствовало о возможности использования СТГ на этапе скрининга РМЖ.

Наряду с этим в настоящем исследовании проведена оценка чувствительности, специфичности, точности и показателя AUC для всех трех методов в зависимости от плотности МЖ (табл. 5.2.2). Было подтверждено, что чувствительность РМГ снижается у пациенток с «плотным» железистым фоном. У группы больных с рентгенологически плотным 3-м и 4-м типом МЖ чувствительность РМГ в диагностике РМЖ составила всего 65,5%, специфичность 71,6%. РМГ классифицировала 10 случаев рака как образования BI-RADS 3 – в 6 наблюдениях и BI-RADS 0 – в 4. Тогда как чувствительность СТГ у этих больных оказалась достоверно выше и составила 96,5%, а специфичность – 84,1% ($p < 0,0001$). AUC-показатель имел наивысшее среди всех методов значение 0,9, что свидетельствовало об

отличном качестве метода. Ложноотрицательным по данным СТГ оказалось одно исследование: отсутствовали признаки злокачественной природы образования. Таким образом, методика СТГ была наиболее эффективна у пациенток с плотным железистым фоном.

Обратной оказалась ситуация относительно пациентов с преобладанием жировой ткани в МЖ (1-й и 2-й типы плотности). РМГ обладала достоверно большей чувствительностью (92%) и специфичностью (84,6%). А информативность СТГ у данных больных была самой низкой: чувствительность 76%, специфичность 40,4%, AUC-показатель 0,58 соответствовал неудовлетворительному качеству метода. Данные результаты были связаны с отсутствием выраженного контраста между гипоехогенной опухолью и сходной по эхогенности жировой тканью.

Таблица 5.2.2

Сравнительная информативность рентгеновской маммографии, традиционного ультразвукового исследования и сонотографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований в зависимости от рентгенологической плотности МЖ

метод обследования	Ч (95% ДИ)	Сп (95% ДИ)	T	AUC (95% ДИ)
РМГ (ACR 3,4)	65,5% (45,7-82,1%)	71,6% (59,3-82%)	69,8%	0,69 (0,58-0,78)
РМГ (ACR 1,2)	92% (74-99%)	84,6% (71,9-93,1%)	87%	0,88 (0,79-0,95)
УЗИ (ACR 3,4)	82,8% (64,2-99,1%)	80% (72,6-86,2%)	80,5%	0,81 (0,75-0,87)
УЗИ (ACR 1,2)	80% (59,3-93,2%)	82,7% (69,7-91,8%)	81,8%	0,81 (0,71-0,89)
СТГ (ACR 3,4)	96,5% (82,2-99,9%)	84,1% (77,2-89,7%)	86,2%	0,9 (0,85-0,94)
СТГ (ACR 1,2)	76% (54,9-90,6%)	40,4% (27-54,9%)	51,9%	0,58 (0,46-0,69)

Примечание: ACR 1,2,3,4 – рентгенологический тип строения МЖ

Для оценки воспроизводимости метода СТГ был проведен анализ совпадения заключений по системе BI-RADS комплексного обследования (как «золотого стандарта» обследования) и СТГ (табл. 5.2.3). При этом значение κ (каппа) составило $0,85 \pm 0,03$ (ДИ 0,79-0,9), что свидетельствовало об очень хорошей согласованности экспертов.

Таблица 5.2.3

Сравнительный анализ результатов обследования пациентов по системе BI-RADS комплексного обследования и СТГ

Класс BI-RADS по данным СТГ	Класс BI-RADS по данным комплексного обследования					Всего
	1	2	3	4	5	
1	-	3	-	-	-	3
2	-	99	-	-	-	99
3	-	6	42	-	-	48
4	-	-	14	63	-	77
5	-	-	-	4	20	24
Всего	-	108	56	67	20	251

Согласованность заключений двух экспертов относительно классификации образований по BI-RADS при СТГ совокупно составила $\kappa=0,62 \pm 0,05$ (ДИ 0,58-0,78) – хорошая согласованность.

По исследованным группам отдельно распределение составило: для злокачественных образований $\kappa=0,82 \pm 0,07$ (ДИ 0,68-0,95) – очень хорошая согласованность (табл. 5.2.4), для доброкачественных образований $\kappa=0,39 \pm 0,05$ (ДИ 0,29-0,5) – удовлетворительная согласованность (табл. 5.2.5).

Таблица 5.2.4

Сравнительный анализ результатов СТГ пациентов по данным двух экспертов при раке молочной железы

Класс BI-RADS Эксперт 2	Класс BI-RADS Эксперт 1			Всего
	3	4	5	
3	5	2	-	7
4	2	20	1	23
5	-	1	23	24
Всего	7	23	24	54

Сравнительный анализ результатов СТГ пациентов по данным двух экспертов при доброкачественных заболеваниях молочной железы

Класс BI-RADS Эксперт 2	Класс BI-RADS Эксперт 1				Всего
	1	2	3	4	
1	3	-	-	-	3
2	-	73	11	14	98
3	-	19	22	9	50
4	-	5	8	31	44
Всего	3	99	41	54	197

Одним из преимуществ СТГ оказалась возможность точной топографической оценки выявленных образований. Наиболее важным оказался поиск дополнительных образований при мультифокальном РМЖ, получение представления о пространственном взаиморасположении опухолей, а также оценка состояния прилежащих к опухоли анатомических структур при возможном местном распространении злокачественного процесса.

В нашем исследовании у 3 пациенток была выявлена мультифокальная форма РМЖ (у 1 больной – два образования, у 2 – по три образования). СТГ позволила выявить дополнительные образования у 2 пациенток (рис. 5.2.1).

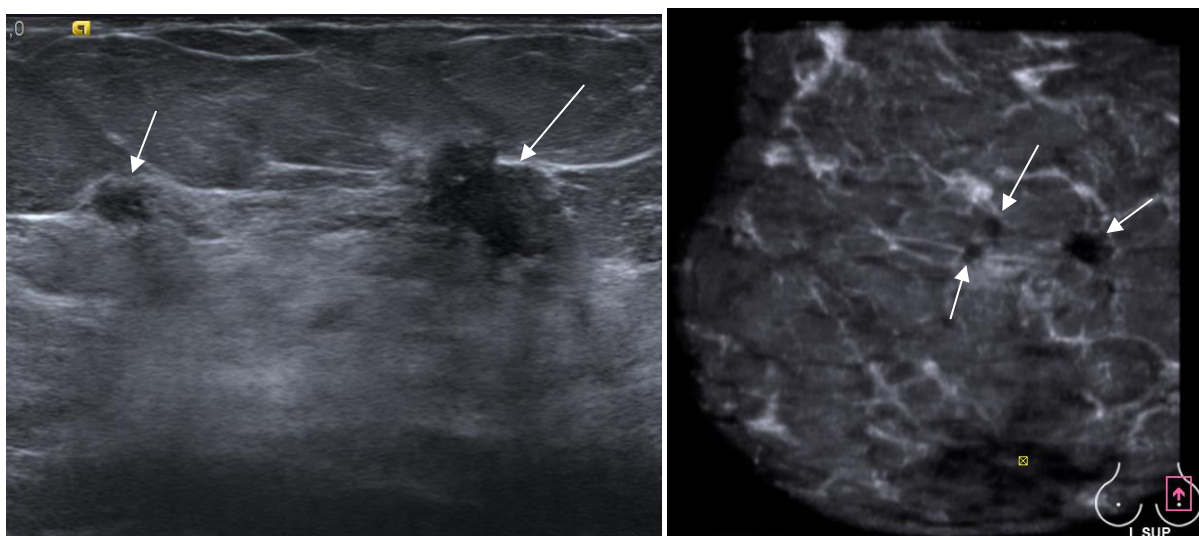


Рис 5.2.1. Мультифокальный рак молочной железы: А – эхограмма (два образования); Б – сонотомограмма: верхний прямой срез (три образования).

Апертура стандартного ультразвукового датчика составляла 4-6 см, и это окно не всегда могло визуализировать все очаги. СТГ позволила нивелировать этот недостаток, т.к. в данном исследовании использовался широкий датчик со сканирующим полем в 16 см, который за 1 скан позволял получить полноформатное изображение МЖ, а также оценить пространственное расположение очагов. Таким образом, с помощью СТГ удалось выявить дополнительные опухолевые очаги в 7,4%.

Для правильной оценки стадии РМЖ, и соответственно для корректного выбора лечебной тактики важным моментом являлось определение местного распространения опухоли с прорастанием в кожу или в грудную фасцию.

Распространение злокачественной опухоли на кожу МЖ при СТГ проявлялось изменением её толщины, исчезновением контура премаммарной клетчатки, нивелированием гипэхогенной субареолярной зоны. У 2 пациенток была выявлена инвазия опухоли в дерму соска, что на этапе клинического и лучевого комплексного обследования не вызывало сомнений и было установлено всеми методами исследования (РМГ, стандартное УЗИ и СТГ).

Весьма сложными для уточняющей диагностики представлялись клинические ситуации при глубоко расположенных образованиях, когда необходимо было оценивать состояние грудной фасции и подлежащих грудных мышц. Опухоль в процессе усовершенствованной методики СТГ смещалась при изменении положения тела пациента, что нередко затрудняло установить инвазию в подлежащие ткани или её отсутствие (рис. 5.2.2).

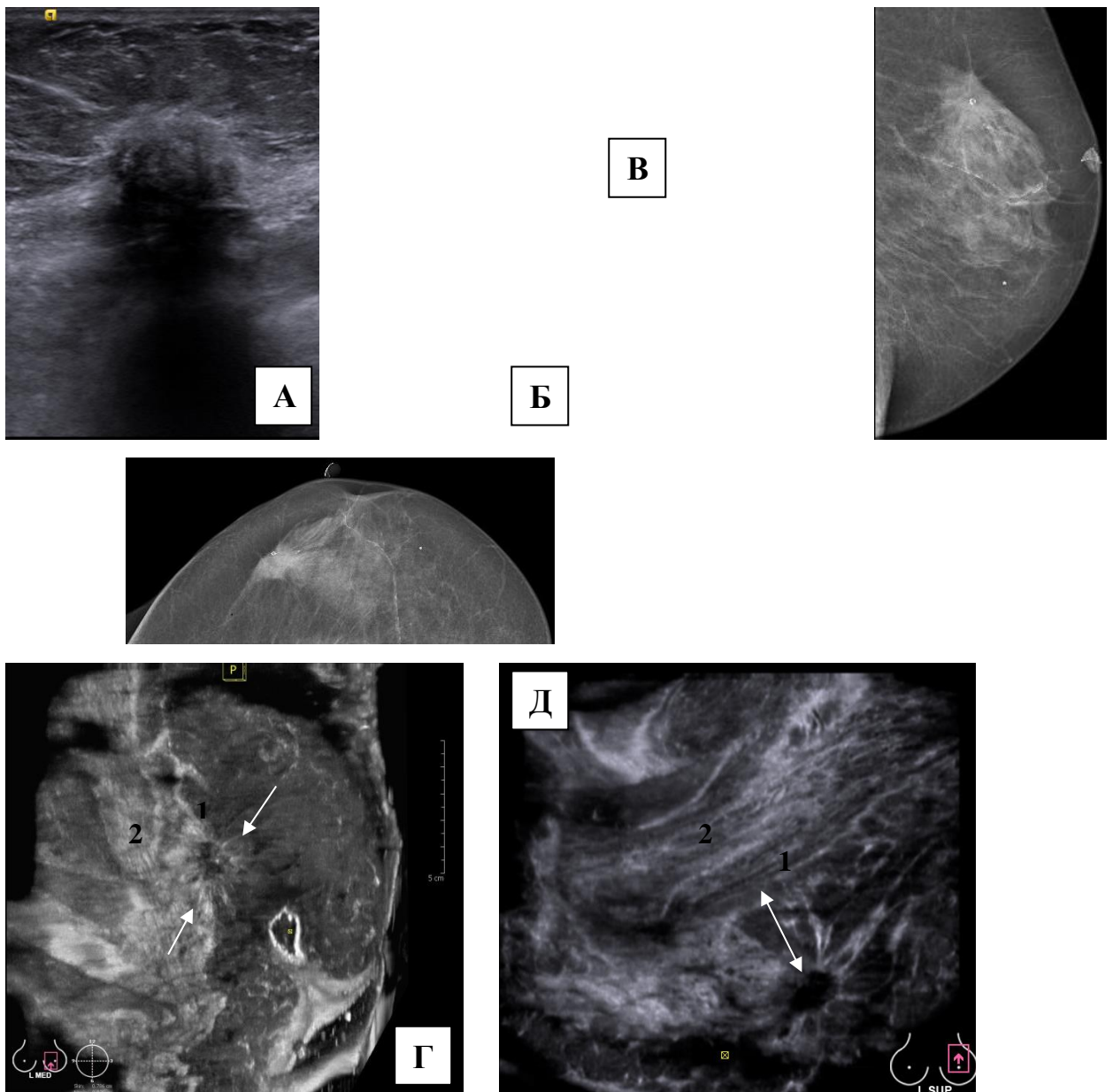


Рис 5.2.2. Инфильтрирующий протоковый рак молочной железы: А – эхограмма (опухоль расположена над грудной фасцией и мышцами, однако массивная акустическая тень не дает провести четкую оценку состояния заднего контура образования); Б, В – маммограммы в косой и прямой проекциях (плотный узел с выраженной тяжистостью, видна втянутость соска и тяжи от опухоли к соску); Г – сонотограмма: медио-латеральный срез – создается впечатление о наличии инвазии в грудную фасцию (1) и мышцы (2); Д – сонотограмма: прямой верхний срез – при смене положения опухоль сместилась вместе с железой.

Исходя из вышеизложенного, следует подчеркнуть, что точная топографическая характеристика образования, а также наиболее корректная оценка размеров опухоли (особенно при РМЖ) являются неоспоримыми преимуществами методики сонотографии.

5.3. Место автоматической сонотографии в комплексном лучевом алгоритме обследования молочных желез

Исходя из данных литературы и собственного опыта, скрининговый метод должен обладать спектром соответствующих характеристик, таких как высокая чувствительность и специфичность; минимальный вред здоровью обследуемых; должно использоваться достаточно простое в использовании и содержании оборудование; должна быть приемлемой стоимость затрат [19,34]. В этом смысле, автоматическая СТГ обладает рядом достоинств и недостатков.

Для сокращения затрат врачебного времени на проведение технических процедур аналогично с рентгеновской маммографией, когда исследование выполняют рентгенолаборанты, а врач просматривает готовые маммограммы, СТГ также может проводиться средним медицинским персоналом, а анализ сонотограмм – врачом дистанционно. Архивирование и воспроизведение цифровой информации с одной стороны сделало возможным работу врача дистанционной, но с другой стороны, определение необходимости получения дополнительных сканов, а также просмотр с помощью традиционного ультразвукового исследования требовало дополнительного вызова пациента на обследование.

За счет минимального сжатия груди во время исследования на аппарате для автоматической сонотографии Acuson S2000 ABVS обеспечивается более высокий уровень комфорта для пациентов в сравнении с традиционными маммографическими системами, в особенности при эндопротезах МЖ.

В отличие от ультразвукового исследования в 2D-режиме, при СТГ получается полноформатное изображение молочной железы на одном скане, что позволяет выявлять структурные нарушения в целом, а также проводить точное сопоставление симметричных билатеральных участков МЖ.

Методика СТГ обладает высокой чувствительностью – 87% при достаточно низкой специфичности 72,6%, что свидетельствует о лучшей

способности метода выявлять и правильно характеризовать злокачественные образования МЖ. Основным показанием для проведения СТГ является плотная железистая ткань (3-й и 4-й тип), поскольку по результатам нашего исследования, именно у таких пациенток СТГ обладала наивысшей чувствительностью (96,5%), специфичностью (84,1%) и точностью (86,2%), а также показателем AUC 0,9, что свидетельствует об отличном качестве метода. В то время как при фиброзно-жировой инволюции ведущим методом должна остаться рентгеновская маммография. Метод СТГ целесообразно применять в дополнение к РМГ как при отрицательных результатах, так и в неясных диагностических случаях или при выявленных на РМГ уплотнениях, сгруппированных микрокальцинатах. При этом проводится топографическая диагностика, когда выявленные изменения при РМГ в соответствующих проекциях находят на СТГ срезах.

Наряду с этим у женщин моложе 39 лет, где в большинстве случаев ожидается наличие плотного железистого фона, СТГ проводилась на первом этапе скрининговой программы, при необходимости исследование дополнялось традиционным УЗИ.

Высокая воспроизводимость данных СТГ обеспечивает возможность сопоставления с предыдущими данными, что наиболее актуально в скрининговых программах. С учетом возможности повторения аналогичных срезов, а также более точной оценки размеров образований при автоматической СТГ, метод предоставляет неограниченные возможности при мониторинге как доброкачественных изменений, так и оценке эффекта предоперационной химиотерапии при РМЖ.

Кроме того, СТГ в качестве диагностического (нескринингового) метода обладает важными преимуществами в оценке выявленных образований. В то время, когда радикальная мастэктомия является ведущей в лечении РМЖ, основная задача диагноста – обнаружение опухоли. С развитием органосохраняющих операций возникла клиническая необходимость в получении уточняющих данных о характере и

распространенности опухолевого процесса, а именно в определении точных размеров опухолевого очага, взаимоотношения его с кожными покровами и окружающими мягкими тканями, количества опухолевых очагов и точной их локализации. СТГ позволяет точнее оценивать данные параметры в сравнении с РМГ и традиционным УЗИ.

Одним из несомненных преимуществ методики сонотографии перед другими лучевыми методами (РМГ и МРТ) является то, что снимки при СТГ получали в положении пациентки лежа на спине, при котором и проводятся хирургические операции на МЖ. Поэтому фронтальные срезы использовались при планировании операций. Данные снимки были наиболее понятны для интерпретации не только рентгенологам, но и хирургам.

Несмотря на некоторые трудности при сканировании пациенток с макромастией дополнительные проекции и укладки с исследованием нижних и медио-латеральных отделов позволяли полностью исследовать все отделы.

Суммируя вышеизложенное и опираясь на данные литературы, мы сформулировали следующие показания к сонотографии:

- Уточняющая диагностика рака в группе пациенток с плотной молочной железой при отрицательных результатах предшествующей РМГ, а также у молодых пациенток с высоким риском выявления РМЖ;
- Исключение или подтверждение признаков «злокачественности» образований BI-RADS 3-5, выявленных при УЗИ или РМГ у женщин с высокой плотностью железистой ткани;
- Выявление мультицентричности и мультифокальности уже выявленных опухолей;
- Оценка возможного местного распространения злокачественной опухоли (состояние кожи, соска, грудной фасции и грудных мышц);
- Как метод контроля у пациенток с выявленными доброкачественными образованиями;

- Для оценки состояния послеоперационных рубцов у женщин, перенесших операции на МЖ;
- Для уточнения топографии образований и их точных размеров с целью пункционной биопсии и выбора лечебной тактики.

Несмотря на очевидные преимущества, СТГ имеет свои ограничения. Линейная сканирующая плоскость объемного датчика не позволяет отсканировать аксиллярную область. В связи с этим, при подозрении на рак на основании данных СТГ, целесообразно дополнительно проводить сканирование аксиллярных областей. Это ограничивает возможности использования СТГ при скрининге. Известно, что в ряде случаев, одним из проявлений РМЖ на сонограмме является увеличенный или измененный лимфатический узел в аксиллярной области, кроме того может встречаться рак в добавочных аксиллярных долях молочной железы.

Во время автоматического сканирования при недостаточном контакте сканирующей мембраны с кожей могут возникать артефакты непроработанности, так называемые «немые» зоны при значительной рубцовой деформации железы после секторальных резекций или лампэктомий, при выраженном втяжении соска и деформации при инфильтрирующем раке, при эндопротезах, иногда в случае выраженной болезненности при мастите. Это создавало определенные проблемы и ограничивало возможности использования СТГ у данных пациентов.

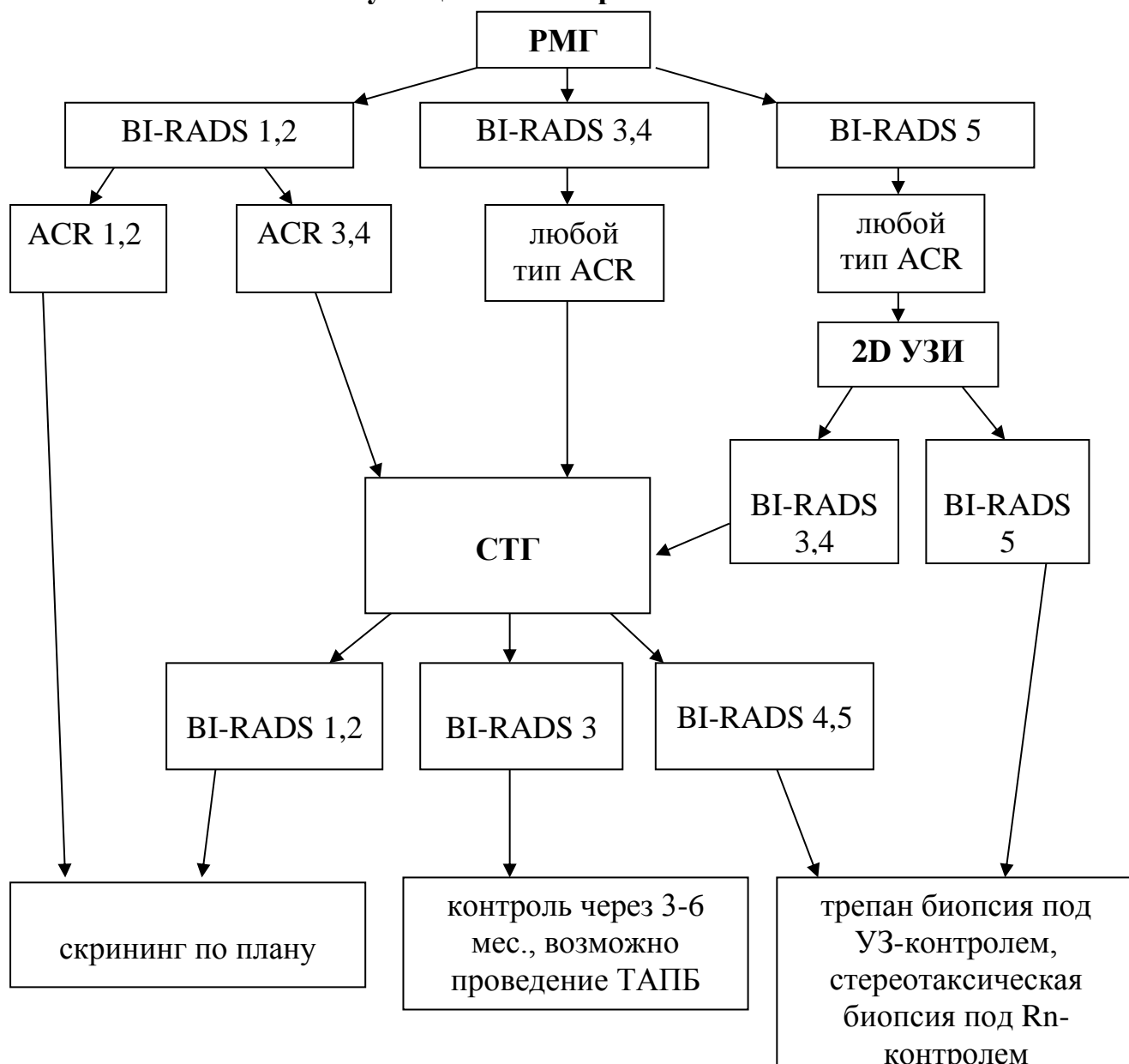
Технология СТГ, несмотря на высокую чувствительность, обладала низкой специфичностью, в 30,7% наблюдений были даны ложноположительные заключения, что требовало уточняющей диагностики в 2D-режиме традиционного ультразвукового исследования с применением дополнительных методик ультразвуковой ангиографии и эластографии.

Кроме того, СТГ является в определенной степени времязатратной технологией. Это связано с анализом и сопоставлением с данными РМГ. Отмечается прямая зависимость увеличения времени исследования при

большем размере МЖ, при наличии изменений на РМГ, при подозрении на злокачественность.

С учетом всех вышеперечисленных достоинств и недостатков, методика автоматической сонотографии является всё же перспективной и многообещающей при поиске раннего РМЖ. Несмотря на известные (рентгенологические, эхографические и доплерографические) проявления рака, он настолько разнообразен и многолик, что только комплексное обследование, где один метод дополняет другой, позволяет обнаружить специфический симптомокомплекс, свидетельствующий о малигнизации. Также необходимо учитывать, что при дифференциальной диагностике узловых образований в МЖ каждый из диагностических методов имеет свои преимущества и ограничения.

Алгоритм скрининга рака молочной железы у пациенток старше 39 лет



Таким образом, у молодых пациенток до 39 лет применение СТГ показано при подозрении на образования 3-5 категории BI-RADS, а также при скрининге в группе лиц с повышенным риском РМЖ. Место СТГ в комплексном скрининговом обследовании пациенток старше 39 лет отражено в алгоритме. Кроме того, СТГ может применяться у пациентов с выявленными образованиями МЖ для дополнительной уточняющей диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг заболеваний МЖ является одной из актуальных клинических проблем, что обусловлено лидирующей позицией РМЖ в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин во всем мире (Каприн А.Д.,2015; Харченко В.П., Рожкова Н.И.,2009). Бурный технический прогресс и необходимость максимально ранней диагностики рождает появление новых технологий, дающих наиболее полную информацию о состоянии МЖ. Но, несмотря на это, существующая программа скрининговых мероприятий оставляет нерешенными ряд вопросов выявления злокачественной опухоли у женщин с рентгенологически плотной МЖ, а также у молодых пациенток с высоким риском РМЖ. Кроме того, необходимо совершенствование дифференциальной диагностики непальпируемых образований, а также всесторонней дооперационной оценки злокачественного образования в свете применения органосохраняющих операций МЖ.

Это обстоятельство требует не только совершенствования традиционных диагностических методов, сильные и слабые стороны которых хорошо изучены, но и поиск альтернативных технологий, способных поставить уровень диагностики заболеваний МЖ на качественно новую ступень.

Ультразвуковое исследование, благодаря появлению высокочастотных датчиков, внедрению ультразвуковой ангиографии и соноэластографии, является высокоинформативным методом раннего выявления РМЖ. Однако метод чрезвычайно оператор-зависим и обладает низкой воспроизводимостью, что сдерживает его применение в качестве скрининга. Появление в

последние годы современных ультразвуковых сканеров, позволяющих проводить автоматическое трехмерное сканирование, вызвало закономерный интерес к использованию данного метода для исследования МЖ как с позиции выявления изменений в МЖ (скрининга), так и с позиций более точной оценки опухоли и её возможного распространения. Инновационные технологии автоматической СТГ обеспечивают стабильно высокое качество изображения, охватывающего всю МЖ, а также оператор-независимость и высокую воспроизводимость. Кроме того, практически во всех публикациях отмечается высокая чувствительность 83-100% СТГ в выявлении РМЖ (Shin H.J., 2015). В публикациях зарубежных авторов за последние десять лет на эту тему довольно противоречиво оценивалась информативность метода, хотя авторы единодушны во мнении, что метод нуждается в дальнейшем изучении. В России эта технология только апробируется и поэтому еще недостаточно изучена. Первый опыт использования СТГ показал обнадеживающие результаты: ни один из случаев РМЖ не был пропущен (Якобс О.Э., Рожкова Н.И., 2014). Перспективность и недостаточная изученность метода обосновывали актуальность проблемы и определяли цели и задачи исследования.

Цель настоящего исследования заключалась в усовершенствовании алгоритма лучевой диагностики рака молочной железы путем включения в него методики автоматической сонотомографии.

Задачи исследования включали: усовершенствование методики сбора объемных данных путем разработки специальных укладок для получения сопоставимых с рентгеновской маммографией срезов в соответствующих проекциях; изучение сонотомографической анатомии молочной железы в норме; оценку диагностических возможностей сонотомографии в определении железистого типа молочной железы путем сопоставления с данными рентгеновской маммографии; уточнение эхосемиотики заболеваний молочной железы по классификации BI-RADS с применением методики сонотомографии с последующей разработкой дифференциально-

диагностических критериев доброкачественных и злокачественных образований; определение информативности и места автоматической сонотомографии в комплексном лучевом алгоритме обследования молочной железы.

В основу настоящей работы положен анализ результатов комплексного обследования 216 пациенток от 20 до 78 лет, средний возраст которых составил $49,5 \pm 12,2$, в том числе 171 (79,2%) – с заболеваниями молочной железы (средний возраст $50,2 \pm 11,8$) и 45 (20,8%) – без патологии МЖ (средний возраст $47 \pm 13,5$).

Для достижения поставленной цели и реализации поставленных задач настоящего исследования пациенты были разделены на три группы.

Первая (контрольная) группа была сформирована для изучения нормальной сонотомографической картины МЖ в различные физиологические периоды у 45 пациенток, в возрасте от 20 до 77 лет, средний возраст $47 \pm 13,5$. В силу того факта, что анатомическая картина строения МЖ значимо изменяется на фоне физиологических процессов, возникла необходимость разделить первую группу на несколько подгрупп: п/гр. раннего репродуктивного возрастного периода без беременностей в анамнезе (1a); п/гр. репродуктивного возрастного периода с наличием беременностей в анамнезе (1b); п/гр. лактации (1c) и беременности; п/гр. менопаузы и постменопаузы с ЗГТ (1d) и без ЗГТ (1e).

Вторая группа (группа отработки методики) была сформирована для оптимизации стандартных укладок пациенток, рекомендованных фирмой-производителем для повышения диагностической ценности метода в различных клинических ситуациях. Группа была сформирована из 14 больных основной группы с 30 верифицированными фиброаденомами. Средний возраст пациенток составил $39,1 \pm 8,4$. У образований имелись значимые различия по размерам и по топографическим характеристикам: удаленность от соска, расположение на условном циферблате, глубина залегания относительно кожи и приближенность к грудной фасции.

Третья (основная) группа была сформирована для реализации основных задач настоящего исследования. Она включала в себя 171 пациентку (251 наблюдений) в возрасте от 20 до 77 лет, средний возраст 50,2±11,8. В 54 (21,5%) наблюдениях были выявлены злокачественные заболевания МЖ, в 197 (78,5%) – доброкачественные заболевания. Распределение по нозологическим формам было следующим: доброкачественная патология МЖ (доброкачественные дисплазии, кисты, воспалительные заболевания) – 72 (28,7%) наблюдения; доброкачественные и злокачественные опухолевые процессы – 135 (53,8%); состояние после эндопротезирования МЖ – 14 (5,6%); состояние после хирургических операций на МЖ (послеоперационные рубцы) – 30 (11,9%).

Распространенность злокачественной опухоли МЖ, классифицированная по системе TNM, была следующая: Tis – 4 (7,4%), T1N0M0 – 31 (57,4%), T1N1M0 и T2N0M0 – 10 (18,5%), T3N1M0 – 7 (13%), T3N2M1 – 2 (3,7%). Размеры злокачественных образований варьировали от 0,4 см до 10,0 см: 0,4-1,0 см – 28 (51,9%) наблюдений, 1,1-2,0 см – 18 (33,3%), 2,1-3 см – 3 (5,5%), более 3,1 см – 5 (9,3%). Таким образом, более половины (51,9%) образований злокачественной природы имели размеры менее 1,0 см, в целом до 2,0 см оказались 85,2% наблюдений.

Диагностический комплекс включал клиническое обследование, рентгеновскую маммографию, традиционное ультразвуковое исследование, а также автоматическую сонотографию.

Среди 207 наблюдений (без учета послеоперационных рубцов и эндопротезов МЖ) в 92 (44,4%) случаях уплотнения были пальпируемыми, из них в 25% выявлены злокачественные образования, в 75% – доброкачественные. В 115 (55,6%) наблюдениях выявлены непальпируемые уплотнения, из них 26,9% – злокачественные образования, 73,1% – доброкачественные.

Рентгенологическое исследование проводилось 146 (67,6%) пациенткам, из которых 46 (31,5%) больным злокачественными опухолями, 100 (68,5%) – с доброкачественными заболеваниями.

Ультразвуковое исследование МЖ и зон регионарного лимфооттока проводилось всем пациенткам, принимавшим участие в исследовании (171 из основной группы и 45 из контрольной группы).

В нашем исследовании применялась BI-RADS система оценки и интерпретации каждого маммографического и ультразвукового исследования.

Для морфологического подтверждения природы изменений проводились различные технологии интервенционной радиологии. Биопсия 54 злокачественных новообразований проводилась всем 46 пациентам. Биопсия доброкачественных образований проводилась в 89 случаях из 197 (45,2%), в остальных случаях биопсия не проводилась, заключение основывалось на данных динамического наблюдения.

Для решения поставленных задач был отработан и оптимизирован методический подход к сбору массива трёхмерных данных в режиме СТГ.

По данным литературы большинством исследователей применялась стандартная техника сканирования, включавшая выполнение трёх срезов для каждой МЖ: коронарного, латерального и медиального. Однако стандартные срезы не позволяли проводить сопоставление с данными РМГ, что оказалось критически важным для комплексного лучевого исследования МЖ.

В данном исследовании для получения СТГ срезов впервые были разработаны специальные укладки. Первым выполнялся фронтальный срез. Для получения этого среза использовалась стандартная позиция лежа на спине, с рукой, запрокинутой за голову на стороне исследования. Далее выполнялся латеро-медиальный срез. Для его получения использовалась схожая техника с РМГ, только пациентка находилась в положении лежа на боку, рука за головой. Третий верхний или прямой срез. Для его

получения пациенткой принималось полусидячее положение (или с приподнятым головным концом кушетки), рука была прижата к телу.

Если у женщин с размером груди, соответствующим чашечке А, достаточно было выполнить один фронтальный топографический срез, то при больших размерах груди - срезы 1, 2, 3 являлись обязательными у каждой пациентки.

Несмотря на ограничения использования СТГ при сканировании МЖ больших размеров, разработанные дополнительные медиолатеральный и нижний срезы позволяли получить качественные сонотомограммы при макромастии (размер чашечки бюстгалтера – D++). Медиолатеральный срез выполнялся лежа на спине, железа смещалась латерально, с максимальной латерализацией соска в сканирующем поле. Нижний срез производился также лежа на спине, руки за головой. Железа смещалась кверху, сосок смещался максимально кверху сканирующей мембраны, отступя 1 см от края.

Последовательное проведение этапов алгоритма применения СТГ обеспечивало получение максимальной диагностической информации:

1. сонотомография с использованием специальных укладок;
2. обработка серий 3D на УЗ сканере, оценка качества сонотомограмм;
3. 2D этап (аксиллярные области, уточняющая УЗ диагностика образований BI-RADS 3,4,5);
4. обработка 3D данных на рабочей станции, сопоставление с рентгеновскими маммограммами;
5. окончательное заключение с категоризацией по BI-RADS, заполнение разработанного расширенного протокола сонотомографического исследования МЖ.

Статистически значимое повышение чувствительности методики с 66,7% при стандартной технологии выполнения СТГ до 90% - при оригинальной, позволило сделать вывод в пользу целесообразности применения специальных укладок при СТГ. Воспроизводимость методики

оказалась средней, как при стандартной технологии ($\kappa=0,59\pm 0,12$) её выполнения, так и при усовершенствованной ($\kappa=0,55\pm 0,13$). Принципиальным отличием усовершенствованной методики сбора массива трехмерных данных при СТГ являлась возможность сопоставления с рентгеновскими маммограммами, что значительно облегчало поиск неясных образований, предварительно обнаруженных при РМГ.

При анализе результатов исследования в контрольной группе пациентов на основании наличия контраста различных тканей МЖ была разработана сонотомографическая эхосемиотика неизменной МЖ. Также в исследовании были оценены возможности автоматической сонотомографии в оценке железистого типа строения МЖ при сопоставлении с рентгеновской маммографией.

РМГ – общепризнанный «золотой стандарт» для оценки структуры и плотности МЖ. Также рекомендуется оценка фоновой эхоструктуры ткани МЖ при 2D УЗИ, однако такая оценка затруднительна и субъективна из-за малого акустического окна. Широкоапертурный датчик для СТГ позволял захватить максимально все отделы железы и получить отображение всего органа за 1 скан. Это преимущество и наличие контраста между жировой и железистой тканью определили возможности СТГ в плане уточнения железистого типа МЖ наравне с РМГ. При оценке коэффициента согласия между экспертами относительно типа строения МЖ по данным СТГ между экспертами было достигнуто полное согласие, коэффициент каппа κ был равен 1. Таким образом, исследование структурных особенностей МЖ при СТГ и РМГ позволило сделать вывод о сопоставимости изображений, полученных с помощью двух разных технологий.

Эхосемиотика заболеваний МЖ при СТГ характеризовалась как выявлением патологического образования подобно стандартному 2D ультразвуковому исследованию, так и новой возможности демонстрации на полноформатном снимке структурных нарушений архитектоники железы в целом. Так, РМЖ в сонотомографическом изображении имел вид узлового

образования в 98,1% случаев и перестройки структуры на ограниченном участке железы в 1,9%. Также перестройка структуры встречалась и в 43% наблюдений послеоперационных рубцов в зоне предшествующей резекции за счет замещения удаленного сектора жировой тканью.

Разработка сонотомографической эхосемиотики образований МЖ позволила систематизировать основные дифференциально-диагностические критерии, характерные для злокачественной и доброкачественной природы образований. Условно эти критерии были разделены на две группы: традиционные серошкальные ультразвуковые критерии оценки образования и оценка состояния окружающих опухоль тканей. Для характеристики образования использовалась стандартное описание по BI-RADS с учетом формы, контуров, наличия капсулы, структуры и эхогенности .

Для образований доброкачественной природы значимым оказалось обнаружение правильной округлой или овальной формы (53,8%), четкие и ровные контуры (49,7%), а также четкие дольчатые контуры (21,8%), однородность эхоструктуры (50,2%). Данные изменения с характеристикой доброкачественности процесса позволили отнести их к категории BI-RADS 2 и 3, с последующим динамическим контролем или подтверждающей морфологической диагностикой.

Для образований злокачественной природы достоверно значимыми признаками оказалась неправильная форма (66,7%), нечеткий лучистый контур (68,5%), неоднородность эхоструктуры (79,6%). Такая сонотомографическая картина соответствовала категории BI-RADS 4 и 5 и требовала обязательного выполнения всего комплекса неинвазивных и инвазивных исследований.

Достоверных различий среди доброкачественных и злокачественных образований по наличию капсулы (гиперэхогенного «ободка»), эхогенности образования, наличию обызвествлений (макро- и микрокальцинатов) выявлено не было.

Общеизвестно, что сгруппированные микрокальцинаты при РМГ могут оказаться наиболее ранним признаком РМЖ. Использование современных высокочастотных УЗ датчиков также позволяют в настоящее время визуализировать данные изменения. В исследовании J.J. Choi с соавт. (2014), из 43 наблюдений рентгенологически выявленных микрокальцинатов, 74,4% идентифицировались при СТГ, причем наиболее часто при РМЖ (96% против 44,4% - при доброкачественных заболеваниях). В нашем исследовании различия оказались не достоверными (29,6% и 11,7% соответственно, $p=0,239$), что, вероятнее всего, было связано с меньшим количеством наблюдений. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с целью оценки возможностей СТГ в выявлении микрокальцинатов МЖ.

Воспроизводимость методики СТГ по критериям УЗ-оценки образования, разработанным для классификации BI-RADS оказалась средней, значение k для двух исследователей, просмотревших сонотограммы и оценивших диагностические критерии образований по BI-RADS системе, составила $0,45 \pm 0,02$ (ДИ 0,39-0,5).

Итак, дифференциально-диагностические критерии оценки образования в МЖ при СТГ соответствовали классическим представлениям и нашли своё подтверждение в большинстве источников литературы .

Однако СТГ позволила расширить диапазон классических анализируемых признаков за счет формирования уникального фронтального среза, на котором оценивалось изображение прилежащих к опухолевому фокусу окружающих тканей МЖ. В качестве признака злокачественной природы новообразования использовался симптом «ретракции» окружающих тканей. Критерием доброкачественных процессов являлся симптом «компрессии» или отсутствие изменений.

С помощью СТГ симптом «ретракции» окружающих злокачественную опухоль тканей (феномен лучистости) выявлялся убедительно на всех срезах в 85,2% случаев РМЖ: фронтальном, прямом (или верхнем) и боковых

(латеральном или медиальном). Причиной данного феномена являлось не столько распространение опухоли по лимфатическим щелям, как фиброзные изменения в окружающих опухоль тканях. Сопоставление размеров злокачественных образований при СТГ без учёта «лучистости» и размеров удаленных опухолей показало их совпадение ($p=0,001$).

СТГ при оценке размеров злокачественных опухолей выявила наивысшую корреляцию с морфологическим исследованием (коэффициент корреляции 0,88). При оценке размера опухоли точность в пределах 3 мм наблюдалась в 80% случаев.

Однако симптом «ретракции» определялся и в 17,8% наблюдений доброкачественных заболеваний МЖ. При послеоперационном рубце эффект «лучистости», подозрительный на злокачественное образование, выявляли только на фронтальных срезах. И в отличие от опухолевых узлов при раке эти изменения не наблюдались в других проекциях и срезах. На латеро-медиальном или прямом верхнем срезах вместо «лучистости» прослеживалась гипоехогенная линия от сосковой зоны вглубь ткани железы - зона разреза или рубца. При сопоставлении с контрлатеральной железой выявлялась структурная деформация железистого рисунка в оперированной МЖ, причем независимо от давности операции.

В противоположность симптому «ретракции» окружающих тканей, образование доброкачественной природы, постепенно наращивая свой объем, смещало окружающие ткани, что вызывало появление симптома «компрессии» тканей МЖ. Данный признак отмечался только при достаточно крупных (более 2,0 см) доброкачественных образованиях МЖ, был выявлен в 26,9% наблюдений, что достоверно свидетельствовало в пользу доброкачественного характера роста ($p<0,0001$). Отсутствие изменений со стороны окружающих опухоль тканей также достоверно чаще выявлялось при доброкачественных образованиях МЖ.

Воспроизводимость методики СТГ по критериям оценки состояния окружающих тканей оказалась хорошей, к для двух исследователей,

составила $0,62 \pm 0,03$ (ДИ 0,58-0,69).

Конец XX века, ознаменовавшийся определением генетической гетерогенности РМЖ, происходящего из разных морфологических клонов опухоли, позволил внести необходимые коррективы в такой важный критерий прогноза, как гистологический тип. Благодаря этому удалось добиться значительных успехов в лечении РМЖ. Для поиска патогномоничных визуальных характеристик различных молекулярных типов РМЖ все наблюдения исследования были объединены в две группы: объединенная группа люминальных (А и В) новообразований (ER+ и/или PgR+) и стероидрецептор-негативные образования HER2+ и ТН тип (ER- и PgR-).

В режиме СТГ для люминальных типов РМЖ достоверно значимым оказалось выявление образований с лучистыми (звездчатыми) контурами (77,1%), с максимально выраженным симптомом «ретракции» окружающих тканей (94,3%). Полученные данные возникали вследствие формирования десмопластической реакции, что было характерно для медленно растущих опухолей с низкой митотической активностью, а соответственно и менее агрессивных.

Для стероидрецептор-негативных типов РМЖ достоверно значимым оказалось выявление образований с неровными контурами (полициклическими 31,6%, микродольчатыми 31,6%), с минимально выраженным или вовсе отсутствующим симптомом «ретракции» окружающих тканей (79%). В 52,6% наблюдений в режиме 2D у таких образований определялось усиление эхосигнала. Подобная картина возникала ввиду того, что HER2 и ТН типы представлены, как правило, низкодифференцированными опухолями (Grade III) с высокой митотической активностью, они более клеточные, однородные, могут содержать зоны некроза, что приводит к меньшему затуханию эхосигнала, чем в окружающих тканях, что формирует эффект «усиления» эхосигнала. Более четкий контур и в некоторых случаях трудности при проведении

дифференциальной диагностики с доброкачественными образованиями МЖ связан с более быстрым ростом и высокой агрессивностью образования, а также практически отсутствующими фиброзными изменениями в окружающих тканях.

Таким образом, наличие или отсутствие классических признаков при визуализации злокачественного образования МЖ, объясняется биологической активностью, молекулярным профилем опухоли и особенностями роста опухоли.

Исходя из задач настоящего исследования, был проведен анализ диагностической информативности основных методов, использованных при обследовании пациентов с заболеваниями МЖ.

Данные сонотомографии соответствовали патоморфологическому заключению в 190 из 251 наблюдений. В целом, чувствительность метода составила 87%, специфичность 72,6%, точность 75,7%, показатель AUC (площадь под ROC-кривой) составил 0,8, что соответствовало хорошему качеству метода. Это свидетельствовало о возможности использования СТГ на этапе скрининга РМЖ и подтверждало результаты большинства исследований, демонстрирующих очень высокую чувствительность СТГ в диапазоне 83-100%.

Различия по чувствительности, специфичности и точности комплексного обследования и СТГ были не достоверны ($p > 0,05$). Однако при анализе информативности в зависимости от плотности железистой ткани были выявлены существенные различия.

Чувствительность РМГ снижалась у пациенток с «плотным» железистым фоном, что было подтверждено множественными исследованиями. У группы больных с рентгенологически плотным 3-м и 4-м типом МЖ чувствительность РМГ в диагностике РМЖ составила всего 65,5%, специфичность 71,6%. Тогда как чувствительность СТГ у этих больных оказалась достоверно выше и составила 96,5%, а специфичность – 84,1% ($p < 0,0001$). AUC-показатель имел наивысшее среди всех методов

значение 0,9, что свидетельствовало об отличном качестве метода. Таким образом, методика СТГ была наиболее эффективна у пациенток с плотным железистым фоном.

Обратной оказалась ситуация относительно пациентов с преобладанием жировой ткани в МЖ (1-й и 2-й типы плотности). РМГ обладала достоверно большей чувствительностью (92%) и специфичностью (84,6%). А информативность СТГ у данных больных была самой низкой: чувствительность 76%, специфичность 40,4%, AUC-показатель 0,58 соответствовал неудовлетворительному качеству метода. Данные результаты были связаны с отсутствием выраженного контраста между гипоехогенной опухолью и сходной по эхогенности жировой тканью, что выражено снижает диагностические возможности ультразвукового метода при жировой инволюции МЖ.

Для оценки воспроизводимости метода СТГ был проведен анализ совпадения заключений по системе BI-RADS комплексного обследования (как «золотого стандарта» обследования) и СТГ. При этом значение каппа к составило $0,85 \pm 0,03$ (ДИ 0,79-0,9), что свидетельствовало об очень хорошей согласованности экспертов, а значит и о высокой воспроизводимости метода.

Согласованность заключений двух экспертов относительно классификации образований по BI-RADS при СТГ совокупно составила $\kappa = 0,62 \pm 0,05$ (ДИ 0,58-0,78) – хорошая согласованность. По группам отдельно: для злокачественных образований $\kappa = 0,82 \pm 0,07$ (ДИ 0,68-0,95) – очень хорошая согласованность, для доброкачественных образований $\kappa = 0,39 \pm 0,05$ (ДИ 0,29-0,5) – удовлетворительная согласованность. Таким образом, вероятность пропуска при СТГ злокачественной опухоли крайне низкая, а возможность гипердиагностики – высокая.

Одним из преимуществ СТГ явилась возможность точной оценки выявленных злокачественных образований для стадирования злокачественного процесса. СТГ максимально точно производила оценку размеров опухоли (коэффициент корреляции при сопоставлении с

послеоперационными измерениями опухоли составил 0,88). Наиболее важным оказался поиск дополнительных образований при мультифокальном РМЖ, получение представления о пространственном взаиморасположении опухолей, а также оценка состояния прилежащих к опухоли анатомических структур при возможном местном распространении злокачественного процесса.

Апертура стандартного ультразвукового датчика составляла 4-6 см и это окно не всегда вмещало все очаги. СТГ позволяла избежать данный недостаток, т.к. использовался широкий датчик со сканирующим полем в 16 см, который за 1 скан позволял получить полноформатное изображение МЖ, а также оценить пространственное расположение очагов. Таким образом, СТГ позволила выявить дополнительные опухолевые очаги в 7,4% случаев.

У 2 пациенток была выявлена инвазия опухоли в дерму соска, что на этапе клинического и лучевого комплексного обследования не вызывало сомнений и было установлено всеми методами (РМГ, стандартное УЗИ и СТГ). Более сложными для диагностики представлялись клинические ситуации глубоко расположенных образований, при которых было необходимо оценивать состояние грудной фасции и подлежащих грудных мышц. При использовании усовершенствованной методики СТГ, опухоль смещалась при изменении положения тела пациента, что позволяло в трудных диагностических случаях определить инвазию или отсутствие её в подлежащие ткани.

Данные мировой литературы относительно места СТГ в комплексной диагностике значительно разнятся. На текущий момент в США и Канаде, а также в Корее этот метод активно позиционируется, как скрининговый, у женщин вне группы риска по раку груди. Европейские исследователи считают, что СТГ наиболее оптимально проводить у женщин с уже выявленными образованиями в группе BI-RADS 3, 4, 5 не только для топографической их оценки, но и для исключения или подтверждения признаков малигнизации .

Действительно, СТГ обладает рядом преимуществ для использования её в качестве скринингового метода. Во-первых, для сокращения затрат времени врача на проведение технических процедур СТГ может проводиться средним медицинским персоналом, а анализ сонотомограмм – врачом дистанционно. Но с другой стороны, определение необходимости получения дополнительных сканов, а также досмотр с помощью традиционного ультразвукового исследования требует дополнительного вызова пациента на обследование.

Во-вторых, в отличие от ультразвукового исследования в 2D-режиме, при СТГ формируется полноформатное изображение молочной железы на одном скане, что позволяет выявлять структурные нарушения в целом, а также проводить точное сопоставление симметричных билатеральных участков МЖ.

В-третьих, практически во всех публикациях отмечается высокая чувствительность 83-100% СТГ в выявлении РМЖ, что связывают с возможностью появления на уникальном фронтальном срезе МЖ феномена «лучистости» («ретракции» окружающих опухоль тканей). Эти данные также были подтверждены в данном исследовании (чувствительность 87%).

Основным показанием для проведения СТГ всё же являлась плотная железистая ткань (3-й и 4-й тип), поскольку по результатам нашего исследования, именно у таких пациенток СТГ обладала наивысшей информативностью. Метод СТГ следовало применять в дополнение к РМГ как при отрицательных результатах, так и в неясных диагностических случаях или при выявленных на РМГ уплотнениях, сгруппированных микрокальцинатах. При этом проводилась топографическая диагностика, когда выявленные изменения при РМГ в соответствующих проекциях находят на СТГ срезах.

У женщин моложе 39 лет, в большинстве случаев, где ожидалось наличие плотного железистого фона, СТГ проводилась на первом этапе

скрининговой программы, при необходимости исследование дополнялось традиционным УЗИ.

В-четвертых, высокая воспроизводимость данных СТГ обеспечивала возможность сопоставления с предыдущими данными, что наиболее актуально в скрининговых программах. С учетом возможности повторения аналогичных срезов, а также более точной оценки размеров образований при автоматической СТГ, метод предоставлял неограниченные возможности при мониторинге как доброкачественных изменений, так и оценке эффекта предоперационной химиотерапии при РМЖ.

Кроме того, СТГ в качестве диагностического (нескринингового) метода обладает важными преимуществами в оценке выявленных образований. С развитием органосохраняющих операций возникла клиническая необходимость в получении уточняющих данных о характере и распространенности опухолевого процесса, а именно в определении точных размеров опухолевого очага, взаимоотношения его с кожными покровами и окружающими мягкими тканями, количества опухолевых очагов и точной их локализации. СТГ позволяет точнее оценивать данные параметры в сравнении с РМГ и традиционным УЗИ.

Одним из несомненных преимуществ методики сонотографии перед другими лучевыми методами является то, что снимки при СТГ получали в положении пациентки лежа на спине, при котором и проводятся хирургические операции на МЖ. Поэтому фронтальные срезы использовались при планировании операций, маркировки образований. Эти снимки были наиболее понятны для интерпретации не только рентгенологам, но и хирургам.

Таким образом, нами были разработаны следующие показания для проведения сонотографии:

- Поиск рака в группе пациенток с плотной молочной железой при отрицательных результатах предшествующей РМГ, а также у молодых пациенток с высоким риском выявления РМЖ;

- Исключение или подтверждение признаков «злокачественности» образований BI-RADS 3-5, выявленных при УЗИ или РМГ у женщин с высокой плотностью железистой ткани;
- Выявление мультицентричности и мультифокальности уже выявленных опухолей;
- Оценка возможного местного распространения злокачественной опухоли (состояние кожи, соска, грудной фасции и грудных мышц);
- Как метод контроля у пациенток с выявленными доброкачественными образованиями;
- У женщин с ранее оперированными молочными железами для оценки послеоперационных рубцов;
- Для уточнения топографии образований и их точных размеров для пункционной биопсии и выбора лечебной тактики.

Несмотря на очевидные преимущества диагностического исследования, СТГ имела свои ограничения. Линейная сканирующая плоскость объемного датчика не позволяла отсканировать аксиллярную область, что отмечалось большинством зарубежных авторов [153]. Поэтому при подозрении на рак по данным СТГ рекомендовалось дополнительно проводить сканирование аксиллярных областей. Это ограничивало возможности использования СТГ при скрининге.

Во время автоматического сканирования из-за недостаточного контакта сканирующей мембраны с кожей железы возникали артефакты непроработанности, так называемые «немые» зоны при значительной рубцовой деформации железы после секторальных резекций или лампэктомий, и выраженном втяжении соска и деформации при инфильтрирующем раке, эндопротезах, иногда в случае выраженной болезненности при мастите. Это также ограничивало возможности использования СТГ у данных пациентов.

Технология СТГ, несмотря на высокую чувствительность, обладала низкой специфичностью (72,6%), в 30,7% из 197 наблюдений доброкачественных заболеваний МЖ были даны ложноположительные заключения, что требовало уточняющей диагностики в 2D-режиме традиционного ультразвукового исследования с применением дополнительных методик ультразвуковой ангиографии и эластографии.

Кроме того, СТГ является времязатратной технологией, что связано с анализом и сопоставлением с данными РМГ. Отмечена прямая зависимость увеличения времени исследования при большем размере МЖ, наличии изменений на РМГ, при подозрении на злокачественность. Сравнивая длительность проведения СТГ у пациенток с эндопротезами и послеоперационными рубцами с продолжительностью исследования у пациенток основной группы при одинаковом размере железы была отмечена тенденция к увеличению затрат времени при проведении СТГ в первой группе пациенток.

При размере чашечки А и В время оказалось практически идентичным (в среднем, от 17,4 минут до 20 минут), что соответствовало данным других исследователей (12-22 минуты). А при обследовании пациенток с размером С, D и E отмечалось увеличение продолжительности исследования. Это было связано с необходимостью получения дополнительных срезов при исследовании эндопротезов МЖ, а также послеоперационных рубцов.

С учетом всех вышеперечисленных достоинств и недостатков, методика автоматической сонотомографии – перспективная и многообещающая при поиске раннего РМЖ. Несмотря на известные проявления РМЖ, он настолько разнообразен и многолик, что только комплексное обследование, где один метод дополняет другой, возможно обнаружить специфический симптомокомплекс, свидетельствующий о малигнизации. Также необходимо учитывать, что при дифференциальной диагностике узлового образования в МЖ каждый из диагностических методов имеет свои преимущества и ограничения.

Таким образом, у молодых женщин (до 39 лет) применение СТГ показано при подозрении на образования 3-5 категории BI-RADS, а также при скрининге в группе лиц с повышенным риском РМЖ. Применение СТГ в комплексном скрининговом обследовании пациенток старше 39 лет показано после РМГ, в случае рентгенологически плотных МЖ. Кроме того, СТГ может применяться у больных с выявленными образованиями МЖ для дополнительной уточняющей диагностики и стадирования РМЖ. Надеемся, что полученные нами данные исследования будут полезны для дальнейшего улучшения результатов диагностики этой категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованная методика сонотомографии (СТГ) с использованием специальных укладок пациента увеличивает эффективность выявления образований в молочной железе на 23,3%, при этом обладает хорошей воспроизводимостью ($k=0,55\pm 0,12$) и возможностью сопоставления сонотомограмм с рентгеновскими маммограммами.
2. Сонотомографическая анатомия неизменной молочной железы отличается от обычного 2D УЗИ полноформатным изображением тканей на коронарных срезах. Знание ее особенностей способствует возможности оценки соотношения железистого и жирового компонентов, а также получения дополнительной информации о состоянии грудной фасции и грудных мышц на аксиальных срезах, возможностью сопоставления сонотомографических визуальных данных с данными рентгеновской маммографии на косых и прямых срезах.
3. Сонотомографические типы экоструктуры молочной железы точно соответствует шкале рентгенологических железистых типов по классификации АСР (при наивысшем межэкспертном соглашении, $k=1$).
4. Возможности сонотомографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы определяются характеристикой выявленного образования и оценкой состояния окружающих его тканей. Злокачественные узловые образования при сонотомографии

демонстрируют в 85,2% симптом «ретракции», доброкачественные – в 82,2% симптом «компрессии» или отсутствие изменений окружающих тканей ($p < 0,0001$). Для стероидрецептор-позитивных типов рака молочной железы (люминальные типы А и В) характерны в 77,1% лучистые (звездчатые) контуры образования ($p < 0,001$), с максимально выраженным в 94,3% симптомом «ретракции» окружающих тканей ($p = 0,001$). Для стероидрецептор-негативных типов (HER2-тип и трижды негативный тип) характерны в 63,2% неровные контуры образования (полициклические 31,6%, микродольчатые 31,6%) ($p < 0,001$), в 79% с минимально выраженным или отсутствующим симптомом «ретракции» окружающих тканей ($p = 0,001$).

5. Применение сонотомографии показано для топографической диагностики образования на втором этапе диагностического поиска у женщин в возрасте старше 39 лет (после рентгеновской маммографии) в случае рентгенологически плотного фона молочной железы (3-й и 4-й тип строения молочной железы по классификации ACR). У молодых пациенток до 39 лет применение сонотомографии показано после традиционного ультразвукового исследования при подозрении на образования BI-RADS 3-5. Чувствительность метода сонотомографии 87%, специфичность - 72,6%, точность 75,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения качественной сонотомографической картины, а также для сопоставления с рентгеновскими маммограммами целесообразно получать фронтальный, латеро-медиальный и прямой срезы, при макромастии – дополнительные срезы (медиолатеральный и нижний).
2. При выявлении изменений в молочной железе необходимо использовать классические критерии оценки образования по BI-RADS, а также разработанные сонотомографические критерии состояния окружающих опухоль тканей, в частности, симптом «компрессии» или отсутствие изменений при доброкачественных заболеваниях и симптом «ретракции» – при злокачественных .
3. У пациентов с рентгенологически плотными молочными железами (ACR тип 3,4), а также у молодых женщин с развитой железистой тканью целесообразно проведение СТГ ввиду сравнительно низкой информативности РМГ.
4. Для предварительной оценки молекулярного типа злокачественного образования рекомендовано использовать соответствующие дифференциально-диагностические сонотомографические критерии.
5. Проведение автоматической СТГ показано для уточнения стадии РМЖ, а именно точного определения размеров новообразования, поиска

дополнительных опухолевых очагов, а также при подозрении на местнораспространенный злокачественный процесс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Гистоплоидометрическая диагностика новообразований молочной железы / Г.Г. Автандилов, С.Г. Григорьева // Руководство. Книга 1. – М.: Изд. РМАПО. – 2007. – С. 14-60.
2. Араблинский, В.М. Комплексная лучевая диагностика распространённости рака молочной железы: Метод. рекомендации / В.М. Араблинский, Е.К. Бабушкин, В. П. Демидов и др. – М., 1993. – 18 с.
3. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком / А. Банержи. – М.: Практическая медицина, 2007. – С 287.
4. Бурдина, Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.М. Бурдина. – М., 1993. – 31 с.
5. Бурдина, Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез (лекция)/ Л.М. Бурдина // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, №10. – С. 37-41.
6. Высоцкая, И.В. Современные возможности диагностики патологии молочных желез / И.В. Высоцкая, Н.В. Заболотская, В.П. Летягин и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – №1. – С. 18-26.
7. Гажонова, В.Е. Автоматическая сонотомография молочных желез (3D ABVS). Часть 1. Интеграция УЗ-метода в радиологические стандарты томографии / Гажонова В.Е., Бачурина Е.М., Хлюстина Е.М., Кулешова Т.Н. // Поликлиника. Спецвыпуск №3, «Лучевая диагностика». – 2014. – С. 42-48.
8. Денисов, Л.Е. Маммография в выполнении заболеваний молочной железы / Л.Е. Денисов // Вестн. Рентгенол. и радиол. – 1987. – №1. – С. 50-54.

9. Денисов, Л.Е. Применение ультразвукового исследования для диагностики патологических образований молочных желез / Л.Е. Денисов, И.Г. Панина // Клинич. медицина. – 1987. – Т.65, №7. – С. 116-118.
10. Заболотская, Н.В., Новые технологии в ультразвуковой маммографии. Практическое руководство. / Н.В. Заболотская, В.С. Заболотский – М.: ООО «Фирма Стром», 2010. – С 256.
11. Зубарев, А.В. Эластография – новый метод поиска рака различных локализаций / В.Е. Гажонова, Е.А. Хохлова, Е.А. Панфилова и др. // Радиология-практика. – 2008. – № 6. – С. 6-18.
12. Каприн, А.Д. Раннее выявление злокачественных новообразований – приоритетное направление в снижении смертности. – Федеральный справочник Здравоохранение России – 2014. – С. 385-389.
13. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2015. – 236 с.
14. Каприн, А.Д. Злокачественные заболевания в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2016. – 250 с.
15. Карпова, М.С. Алгоритм лучевой диагностики рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью: дис. ... канд. мед. наук / М.С. Карпова. – М., 2014. – 132 с.
16. Качанова, Т.Н. Магнитно-резонансная томография молочных желез: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.Н. Качанова. – М., 2001. – 47с.
17. Комарова, Л.Е. Скрининговая маммография рака молочной железы. За и против? / Л.Е. Комарова // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Приложение № 2. – С. 9 – 13.
18. Корженкова, Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочных желез / Г.П. Корженкова. – Москва: Стром, 2004. – 128с.
19. Корженкова, Г.П. Скрининг рака молочной железы [Электронный ресурс] / Г.П. Корженкова // Медицинская практика. – 2010. Режим доступа: <http://mfvt.ru/skrining-raka-molochnoj-zhelezy/>.
20. Куплевацкая, Д.И. Современные тенденции в развитии лучевой диагностики в онкологии / Д.И. Куплевацкая, В.И. Куплевацкий // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, №1. – С. 23-32.
21. Линденбратен, Л.Д. Маммография / Л.Д. Линденбратен, Л.М. Бурдина, Е.Г. Пинхосевич. – М.: Видар, 1997. – 123 с.

22. Маммология: национальное руководство / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 328с.
23. Нейштадт, Э.Л. Патология молочной железы / Э.Л. Нейштадт, О.А. Воробьева. – С-Пб.: Фолиант, 2003. – 208с.
24. О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы: приказ МЗ и соцразвития РФ №154 от 15.03.2006г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rudocor.net/medicine2009/bz-bw/med-amguu.htm>.
25. Озерская, О.Е. Нормальные эхографические особенности структуры молочных желез в различные возрастные периоды, при беременности и лактации / О.Е. Озерская // SonoAce International. – 2001. – №9. – С. 50–57.
26. Осипов, Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы: Режимы, методы и технологии / Л.В. Осипов. – М.: Изомед, 2011. – 312 с.
27. Пак, Д.Д. Подтипы рака молочной железы / Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова, Т.В. Данилова // Опухоли репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 13-18.
28. Портной, С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы / С.М. Портной // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Приложение № 2. – С.14-22.
29. Постнова, Н.М. Возможности соноэластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике заболеваний молочных желез / Н.М. Постнова, А.Ю. Васильев, Б.И. Зыкин и др. // Диагностическая и интервенционная радиология: материалы 5-го Национального радиологического конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2011».– 2011. – Т. 5. № 2. – С. 324-325.
30. Рассказова, Е.А. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы / Е.А. Рассказова, Н.И. Рожкова // Исследования и практика в медицине. – 2014. – № 1. – С. 45 – 51.
31. Рожкова, Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Под ред. А.С. Павлова. – М.: «Медицина». – 1993. – 222 с.
32. Рожкова, Н.И. Новая технология – соноэластография в маммологии / Н.И. Рожкова, А.В. Зубарев и др. // Медицинская визуализация. – 2010. – №4. – С. 89-99.
33. Румянцев, П.О. Статистические методы анализа в клинической практике расширенный рукописный вариант [Электронный ресурс] / П.О. Румянцев, В.А.Саенко, У.В. Румянцева, С.Ю Чекин // Режим доступа: <https://www.kantiana.ru/medicinal/help/StatMethodsInClinics.pdf>

34. Семиглазов, В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э.Топузов; под ред. Семиглазова В.Ф. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 172 с.
35. Семиглазов, В.Ф. Скрининг на рак молочной железы: действенная мера спасения жизни / В.Ф. Семиглазов // Медицинский вестник. – 2008. – №35. – С. 7-8.
36. Семиглазов, В.Ф. Скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов // Практическая онкология. – 2010. – Т.11, №2. – С. 60-65.
37. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению / В.Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2015. – Т.16, №2. – Р. 49-54.
38. Сенча, А.Н. Методики ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы / А.Н. Сенча, Е.В. Евсеева, Д.А. Петровский, Ю.Н. Патрунов, Е.Д. Сергеева – М.: Видар, 2011. – 144 с.
39. Серебрякова, С.В. Магнитно-резонансная семиотика рака молочной железы / С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, Е.А. Юхно // Опухоли репродуктивной системы. – 2009. – № 3-4. – С. 20-25.
40. Синицын, В.Е. Система описания и обработки данных исследования молочной железы. Маммологический атлас / Под ред. В.Е. Синицина – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. – 464 с.
41. Трофимова, Е.Ю. Уточнение стадии (Т) у больных раком молочной железы (корреляция между размерами узлов, определяемых при клиническом осмотре, ультразвуковом и морфологическом исследованиях) / Е.Ю. Трофимова, Г.А. Франк, Э.А. Лебедев и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №3. – С. 10-15.
42. Фисенко, Е.П. Применение классификации BI-RADS при ультразвуковом скрининге рака молочной железы. 1-е издание / Е.П. Фисенко. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2013. – 32 с.
43. Франк, Г.А. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. Практическое руководство для врачей / Под ред. Г.А. Франка, Л.Э. Завалишиной, К.М. Пожарисского. – М.: Практическая медицина, 2014. – 176 с.
44. Харченко, В.П. Клиническая маммология. Тематический сборник / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. – М.: Фирма СТРОМ. – 2005. – 196 с.
45. Чиссов, В.И. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы / В.И. Чиссов, В.А. Солодкий, Д.Д. Пак, Н.И. Рожкова, М.В. Ермощенкова, М.Н. Киреева // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена – 2013. – № 2. – С. 46 – 51.

46. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России (Заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: Центр информ. техн. и эпидемиол. исследований в области онкологии, 2012. – 262 с.
47. Чувашаев, И.Р. МРТ диагностика заболеваний и опухолей молочных желез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Р. Чувашаев. – Казань, 2009. – 84 с.
48. Чумаченко, П.А. К вопросу о морфологии молочной железы человека в детском возрасте и в период полового созревания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.А. Чумаченко. – Воронеж, 1967. – 20 с.
49. Чумаченко, П.А. Влияние функции надпочечников на развитие молочных желез в женском организме / П.А. Чумаченко, Г.П. Казанцева // Проблемы эндокринологии. – 1986. – Т. 32, №4. – С. 21-24.
50. Чумаченко, П.А. Молочная железа: морфометрический анализ / П.А. Чумаченко, И.П. Шлыков. – Воронежский государственный университет, 1991. – 160 с.
51. Якобс, О.Э. Виртуальная сонография молочной железы. Опыт клинического применения / О.Э. Якобс, А.Д. Каприн, Н.И. Рожкова, М.Л. Мазо, С.Ю. Микушин // Мед. визуализация. – 2014. – № 2. – С. 22 – 31.
52. Якобс, О.Э. Опыт использования виртуальной сонографии молочной железы / О.Э. Якобс, Н.И. Рожкова, М.Л. Мазо, С.Ю. Микушин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 1. – С. 23 – 32.
53. American College of Radiology. BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System. Breast imaging atlas: mammography, breast ultrasound, breast MR-imaging. – Virginia. Reston, 2003. – 268 p.
54. Anastassiades, O. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases / O. Anastassiades, E. Iakovou, N. Stavridou et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 1993. – Vol. 99, №3. – P. 238-243.
55. Anderson, T.J. Influence of annual mammography from age 40 on breast cancer pathology / T.J. Anderson, M. Waller, I.O. Ellis et al. // Hum. Pathol. – 2004. – Vol. 35, №10. – 1252-1259.
56. Baker, J.A. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature / J.A. Baker, J.Y. Lo // Acad Radiol. – 2011. – Vol.18, №10. – P. 1298-1310.
57. Bamber, J. EFSUMB Guideliness and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology / J. Bamber // Ultrashall in Med. – 2013. – Vol. 34. – P.164-168.
58. Bamber, J. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Basic Principles and Technology / J. Bamber // Ultrashall in Med. – 2013. – Vol. 34. – P.169-184.

59. Benjamin, O. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middleincome countries: early detection resource allocation / O. Benjamin, Anderson, Y. Cheng-Har et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113, №8. – P. 2244-2256.
60. Berg, W.A. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer / W.A. Berg, J.D. Blume, J.B. Cormack, et al.// *JAMA*. – 2008. – Vol.299. – P. 2151-2163.
61. Berg, W.A. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer / W.A. Berg, L. Gutierrez, M.S. NessAiver et al. // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233, №3. – P. 830-849.
62. Bernardi, D. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time / D. Bernardi, S. Ciatto, M. Pellegrini et al. // *Br J Radiol*. – 2012. – Vol. 85. – P. 1174-1178.
63. Bernardi, D. Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening / D. Bernardi, S. Ciatto, M. Pellegrini et al. // *Breast Cancer Res Treat*. – 2012. – Vol. 133, №1. – P. 267-271.
64. Bhothisuwan, W. Correlation of the Automated Breast Volume Scanner (ABVS) and Hand-held Breast Ultrasound (HHUS) findings / W. Bhothisuwan, P. Kimhamanon // *The Bangkok Medical Journal*. – 2012. – Vol. 4. – P.21-28.
65. Bigenwald, R. Is mammography adequate for screening BRCA mutation carriers with low breast density? / R. Bigenwald, E. Warner, A. Gunasekara et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2006. – Vol. 24, Suppl. 16. – P. 100-114.
66. Biller-Andorno, N. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board / N. Biller-Andorno, P. Jüni // *The new England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370, №21. – P. 1965-1967.
67. Boisserie-Lacroix, M. Correlation between imaging and prognostic factors: Molecular classification of breast cancers / M. Boisserie-Lacroix, B. Bullier, G. Hurtevent-Labrot, et al. // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2014. – Vol. 95. – P. 227-233.
68. Boyd, N.F. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer / N.F. Boyd, H. Guo, L.J. Martin, et al. // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. – P. 227-236.
69. Brem, R.F. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study / R.F. Brem, L. Tabar, S.W. Duffy et al. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 274, №3. – P. 663-674.
70. Buchberger, W. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup / W. Buchberger, P. DeKoekkoek-Doll, P. Springer et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1999. – №173. – P. 921–927.

71. Buchberger, W. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high resolution sonography / W. Buchberger, A. Niehoff, P. Obrist et al. // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2000. – № 21. – P. 325-336.
72. Chen, L. Comparative study of automated breast 3-D ultrasound and handheld B-mode ultrasound for differentiation of benign and malignant breast masses / L. Chen, Y. Chen, X.H. Diao et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2013. – Vol. 39, №10. – P.1735-1742.
73. Choi, J.J. Automated Whole Breast Ultrasound for the detection of suspicious microcalcifications: comparison with handheld breast ultrasound [Электронный ресурс] / J.J. Choi, S.H. Kim, S.-K. Jeh et al. // *Scientific Exhibit ECR 2014 / C-0420.* – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0420>.
74. Choi, W.J. Comparison of automated breast volume scanning and handheld ultrasound in the detection of breast cancer: an analysis of 5,566 patient evaluations / W.J. Choi, J.H. Cha, H.H. Kim et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, №21. – P. 9101-9105.
75. Chou, Y.H. Automated full-field breast ultrasonography: the past and the present / Y.H. Chou, C.M. Tiu, J. Chen et al. // *J Med Ultrasound.* – 2007. – Vol. 15. – P. 31-44.
76. Corsetti, V. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost / V. Corsetti, N. Houssami, A. Ferrari et al. // *Eur J Cancer.* – 2008. – № 44. – P. 539-544.
77. Crystal, P. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts / P. Crystal, S.D. Strano, S. Shcharynski, M.J. Koretz // *AJR Am J Roentgenol.* – 2003. – Vol.181. – P.177-182.
78. Delorme, S. Colour Doppler sonography in breast tumours: an update / S. Delorme, I. Zuna, S. Huber et al. // *Eur Radiol.* – 1998. – Vol.8. – P. 189-193.
79. Demeter, J. The role of ultrasonography in the breast screening program / J. Demeter, I. Balogh, P. Kutas // *ECR-97, March 2-7, Vienna, Austria.*
80. Dodd, G.D. Screening for the early detection of breast cancer / G.D. Dodd // *Cancer.* – 1988. – Vol.62, № 8. – P. 1783-1784.
81. Egan, R.L. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival / R.L. Egan // *Cancer.* – 1982. – Vol. 49, №6. – P. 1123-1130.
82. Ernster, V. Increases in Ductal Carcinoma in situ in relation to mammography: a dilemma / V. Ernster // *National Institutes of Health. NIH consensus development conference breast cancer screening for women ages 40—49: abstr.* – 1997. – P. 147-151.

83. Evans, E. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors / E. Evans, P. Whelehan, K. Thomson et al. // *Radiology*. – 2012. – Vol. 263, №2. – P. 673-677.
84. Ferlay, J.S.H. Cancer insidens and motarilty worldwide: Souces, methods and major patterns in CLOBOCAN 2012 / J.S.H. Ferlay, I. Soerjomataaram, R. Dikhit et al. // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. E359-E386.
85. Fischer, U. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach / U. Fischer, L. Kopka, E. Grabbe // *Radiology*. – 1999. – Vol. 213. – P. 881–888.
86. Fletcher, S.W. Breast cancer screening among women in their forties: an overview of the issues / S.W. Fletcher // *National Institutes of Health. NIH consensus development conference breast cancer screening for women ages 40—49: abstr.* – 1997. – P. 19-22.
87. Forouhi, P. Ultrasonography as a method of measuring breast tumor size and monitoring response to primary systemic treatment / P. Forouhi, J.S. Walsh, T.J. Anderson et al. // *Br. J. Surg.* – 1994. – V.81, №2. – P. 223-225.
88. Furuta, T. Significance of ultrasonic breast examination using hand-held transducer / T. Furuta, K. Miya, S. Saji // *Jpn J. Med Ultrasonics*. – 1993. – Vol.20, №10. – P. 87-95.
89. Ginsburg, O.M. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer / O.M. Ginsburg, L.J. Martin, N.F. Boyd // *Br J Cancer*. – 2008. – Vol. 99, №9. – P.1369-1374.
90. GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://globocan.iare.fr/>
91. Golatta, M. Evaluation of an automated breast 3D-ultrasound system by comparing it with hand-held ultrasound (HHUS) and mammography / M. Golatta, C. Baggs, M. Schweitzer-Martin et al. // *Arch Gynecol Obstet*. – 2015. – Vol. 291. – P. 889-895.
92. Gordon, P.B. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review / P.B. Gordon, S.L. Goldenberg // *Cancer*. – 1995. – Vol.76, №4. – P. 626-630.
93. Gøtzsche, P.C. Screening for breast cancer with mammography / P.C. Gøtzsche, K.J. Jørgensen // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – 6: CD001877.
94. Gruber, I.V. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer / I.V. Gruber, M. Rueckert, K.O. Kagan et al. // *BMC Cancer*. – 2013, №13. – P. 328

95. Hardy, K. Breast Tomosynthesis – Experts discuss their current use of the 3D mammography tool / K. Hardy // *Radiology Today*. – 2013. – Vol. 14, №6 – P. 26
96. Hashimoto, B.E. High detection rate of breast ductal carcinoma in situ calcifications on mammographically directed high-resolution sonography / B.E. Hashimoto, D.J. Kramer, V.J. Picozzi // *J Ultrasound Med*. – 2001. – Vol. 20, №5. – P. 501-508.
97. Hollerweger, A. New signs of breast cancer: high resistance flow and variations in resistance indices evaluation by color Doppler sonography / A. Hollerweger, T. Rettenbacher, P. Macheiner et al. // *Ultrasound Med Biol*. – 1997. – Vol.23. – P. 851-856.
98. Houssami, N. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer / N. Houssami, S. Ciatto, P. Macaskill et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2008. – Vol. 26, №19. – P. 3248-3258.
99. Houssami, N. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms / N. Houssami, L. Irwig, J.M. Simpson et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2003. – Vol.180. – P. 935-940.
100. Hwang, E.S. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers / E.S. Hwang, J.L. McLennan, D.H. Moore, et al. // *J Clin Oncol*. – 2007. – № 25. – P. 642-647.
101. Irshad, A. Assessing the role of ultrasound in predicting the biological behavior of breast cancer / A. Irshad, R. Leddy, E. Pisano et al. // *AJR*. – 2013. – V.200. – P. 284-290.
102. Isobe, S. Detectability of breast lesions under the nipple using an automated breast volume scanner: comparison with handheld ultrasonography / S. Isobe , M. Tozaki , M. Yamaguchi et al. // *Jpn J Radiol*. – 2011. – Vol. 29, №5. – P. 361-365.
103. Jackson, A. Dynamic Contrast – Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology / A. Jackson, D.L. Buckley, G.J.M. Parker // Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2010. – 393 p.
104. Jackson, V.P. Automated breast sonography using a 7.5-MHz PVDF transducer: preliminary clinical evaluation. Work in progress / V.P. Jackson, E. Kelly-Fry, P.A. Rothschild et al. // *Radiology*. – 1986. – Vol. 159. – P. 679-684.
105. Kaplan, S.S. Clinical utility of bilateral whole breast US in the evaluation of women with dense breast tissue/ S.S. Kaplan // *Radiology*. – 2001. – Vol. 221. – P. 641-649.

106. Kaplan, S.S. Automated whole breast ultrasound / S.S. Kaplan // Radiol Clin North Am. – 2014. – Vol. 52. – P. 539–546.
107. Kelcz, F. Quantitative Assessment of T2 Imaging information in differential diagnosis of enhancing breast lesions / F. Kelcz // Europ. J. Radiol. – 2006. – Vol.16, № 5. – P.51-53.
108. Kelly, K.M. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts / K.M. Kelly, J. Dean, W.S. Comulada, S.-J. Lee // Eur Radiol. – 2010. – Vol. 20. – P. 734-742.
109. Kelly, K.M. Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole breast ultrasound / K.M. Kelly, J. Dean, S.-J. Lee, W.S. Comulada // Eur Radiol. – 2010. – Vol. 20. – P. 2557-2564.
110. Kelly, K.M. Automated whole-breast ultrasound: advancing the performance of breast cancer screening / K.M. Kelly, G.A. Richwald // Semin Ultrasound CT MR. – 2011. – Vol. 32. – P. 273–280.
111. Kelly-Fry, E. Recommendation for wide spread application of examination of the female breast / E. Kelly-Fry, F.J. Fry, G.W. Gardner // Ultrasound in Med. & Biol. – 1977. – V.3. – P. 1085.
112. Kim, Y.S. Diagnostic value of elastography using acoustic radiation force impulse imaging and strain ratio for breast tumors / Y.S. Kim, J.G. Park, B.S. Kim et al. // J Breast Cancer. – 2014. – Vol. 17, №1. – P. 76-82.
113. Kobayashi, T. Screening of breast cancer by echography in cancer detection center / J. Jellins, T. Kobayashi et al. // Ultrasonic examination of the breast; Wiley, New York, 1983. – P. 299-300.
114. Kolb, T.M. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations / T.M. Kolb, J. Lichy, J.H. Newhouse // Radiology. – 2002. – Vol. 225, №1. – P. 165-175.
115. Konofagou, E.E. Elastography: from theory to clinical applications / E.E.Konofagou, J.Ophir, T.A.Krouskop, B.S.Garra // Summer Bioengineering Conference, Florida, 2003. – Режим доступа : <http://www.tulane.edu/~sbc2003/pdfdocs/0367.PDF>
116. Kotsianos-Hermle, D. Analysis of 107 breast lesions with automated 3D ultrasound and comparison with mammography and manual ultrasound / D. Kotsianos-Hermle, K.M. Hiltawsky, S. Wirth et al. // Eur J Radiol. – 2009. – Vol. 71. – P. 109-115.
117. Kriege, M. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition / M. Kriege, CT. Brekelmans, C. Boetes, et al. // N Engl J Med. – 2004. – Vol.351. – P. 427-437.

118. Kuhl, C.K. Contrast – enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience / C.K. Kuhl, P. Jost, N. Morakkabati et al. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – P.666-676.
119. Kuhl, W. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer / C.K. Kuhl, S. Schrading, C.C. Leutner et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, №33. – P. 8469-8476.
120. Lazarus, E. BI-RADS lexicon for US and Mammography: Interobserver variability and positive predictive value / E. Lazarus, M.B. Mainiero, B. Schepps et al. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239, №2. – P. 385-391.
121. Leach, M.O. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study [MARIBS] / M.O. Leach, C.R. Boggis, A.K. Dixon, et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol.365. – P.1769 -1778.
122. Li, N. Accuracy of an automated breast volume ultrasound system for assessment of the pre-operative extent of pure ductal carcinoma in situ: comparison with a conventional handheld ultrasound examination / N. Li, Y.X. Jiang, Q.L. Zhu et al. // *Ultrasound Med Biol*. – 2013. – Vol. 39. – P. 2255–2263.
123. 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 Biomark Prev*. – 2005. – Vol. 14, №2. – P. 343-349.
124. Liberman, L. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer / L. Liberman, E.A. Morris, D.D. Dershaw et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2003, №180. – P. 901-910.
125. Lin, X. Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound / X. Lin, J. Wang, F. Han et al. // *Eur J Radiol*. – 2012. – Vol. 81, №5. – P. 873-878.
126. Mandelson, M.T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M.T. Mandelson, N. Oestreicher, P.L. Porter et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 2000. – Vol. 92, №13. – P. 1081-1087.
127. Marinovich, M.L. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis / M.L. Marinovich, P. Macaskill, L. Irwig // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 8, №15. – P. 662-674.
128. Martin, L.J. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological

- evidence / L.J. Martin, N.F. Boyd // *Breast Cancer Res.* – 2008. – Vol. 10, №1. – P. 201.
129. Mauro, V.G. Ultrasound of the whole breast utilizing a dedicated automated breast scanner / V.G. Mauro, N.R. Zusmer, A.J. Gilson et al. // *Radiology.* – 1980. – Vol. 137. – P. 457-463.
130. Mehta, T.S. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma / T.S. Mehta, S. Raza, J.K. Baum // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 2000. – V.21. – P. 297-307.
131. Miller, A.B. The Canadian national breast cancer screening study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years / A. B. Miller, C. J. Baines, C. Wall // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2000. – Vol. 92. – P. 1490–1499.
132. Miller, A.B. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial / A.B. Miller, C. Wall, C.J. Baines et al. // *BMJ.* – 2014. – 348: g366.
133. Milz, P. Evaluation of breast lesions by power Doppler sonography / P. Milz, A. Lienemann, M. Kessler et al. // *Eur Radiol.* – 2001. – Vol.11. – P. 547-554.
134. Moon, W.K. US of Ductal Carcinoma In Situ / W.K. Moon, J.S. Myung, Y.J. Lee et al. // *RadioGraphics.* – 2002. – Vol. 22. – P. 269–281.
135. Morakkabati-Spitz, N. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI / N. Morakkabati-Spitz, C. Leutner, H. Schild et al. // *Eur Radiol.* – 2005. – № 15. – P.2009-2017.
136. Morris, E.A. Screening for breast cancer with MRI / E.A. Morris // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2003. – V. 24, №1. – P. 45-54.
137. Morrow, M. Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy / M. Morrow, C. Bucci, A. Rademaker // *J. Am. Coll. Surg.* – 1998. – Vol. 186, №3. – P. 269-274.
138. Padovano, F. Automated breast volume scanner (ABVS) as alternative method to conventional ultrasound in pre-operative localization of sonographically visible breast cancer [Электронный ресурс] / F. Padovano, C. Ciardi, E. Bufi et al. // *Scientific Exhibit ECR 2016 / C-2255.* – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2016/C-2255>.
139. Pain, J.A. Assessment of breast cancer size: a comparison of methods / J.A. Pain, S.R. Ebbs, R.P. Hern et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1992. – V.18, №1. – P. 44-48.
140. Pamilo, M. Ultrasonography of breast lesions detected in mammography screening / M. Pamilo, M. Soiva, I. Anttinen et al. // *Acta Radiol.* – 1991. – Vol. 32, №3. – P. 220-225.

141. Prat, A. Characterization of cell lines derived from breast cancers and normal mammary tissues for the study of the intrinsic molecular subtypes / A. Prat, O. Karginova, J.S. Parker et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 142, №2. – P. 237-255.
142. Rafferty, E.A. Digital mammography: novel applications / E.A. Rafferty // *Radiol Clin North Am.* – 2007. – Vol. 45. – P. 831-843.
143. Rakowski, W. Prevalence and correlates of repeat mammography among women aged 55—79 in the Year 2000 / W. Rakowski, N. Breen, H. Meissner et al. // *National Health Interview Survey. Prev. Med.* – 2004. – Vol. 39, №1. P. 1-10.
144. Ranieri, E. Ultrasound in the detection of breast cancer associated with isolated clustered microcalcifications, mammographically identified / E. Ranieri, M.R. D'Andrea, A. D'Alessio et al. // *Anticancer Res.* – 1997. – Vol. 17. – P. 2831–2835.
145. Reynolds, A. Breast density and digital breast tomosynthesis / A. Reynolds // *Radiol Technol.* – 2013. Vol. 85, №1. P. 63-82.
146. Sant, M. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality / M. Sant, S. Francisci, R. Capocaccia, et al. // *International Journal of Cancer.* – 2006. – Vol. 119, №10. – P. 2417-2422.
147. Saslow, D. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography / D. Saslow, C. Boetes, W. Burke, et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2007. – Vol.57. – P.75-89.
148. Schrading, S Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer / S. Schrading, C.K. Kuhl // *Radiology.* – 2008. – Vol.246. – P.58-70.
149. Shapiro, S. Periodic screening for breast cancer / S. Shapiro, W. Venet, P. Strax et al. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988 – 134 p.
150. Shiina, T. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method / T. Shiina, N. Nitta, E. Ueno et al. // *J Med Ultrasound.* – 2002. – № 29. – P.119-128.
151. Shin, H.J. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: differences in the sonographic and pathologic features / H.J. Shin, H.H. Kim, S.M. Kim et al. // *AJR.* – 2008. – Vol. 190. – P. 516-525.
152. Shin, H.J. Automated ultrasound of the breast for diagnosis: interobserver agreement on lesion detection and characterization / H.J. Shin, H.H. Kim, J.H. Cha et al. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197. – P. 747-754.
153. Shin, H.J. Current status of automated breast ultrasonography / H.J. Shin, H.H. Kim, J.H. Cha // *Ultrasonography.* – 2015. – Vol. 34, №3. – P. 165-172.
154. Shootman, M. The full potential of breast cancer screening use to reduce mortality has not yet been realized in the United States / M. Shootman, D. Jeffe, A. Reschke, R. Aft // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2004. – Vol. 85, №3. – P. 219-222.

155. Tabar, L. Recent results from the Swedish Two-County Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening / L. Tabar, H.H. Chen, G. Fagerberg et al. // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1997. – № 22. – P. 43-47.
156. Teh, W. The role of ultrasound in breast cancer screening: A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening / W. Teh, A.R. Wilson // Eur J Cancer. – 1998. – Vol. 34. – P.449-450.
157. Teifke, A. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T / A. Teifke, A. Hlawatsch, T. Beier et al. // Radiology. – 2002. – Vol. 224. – P. 881-888.
158. Thibault, F. Digital breast tomosynthesis versus mammography and breast ultrasound: a multireader performance study / F. Thibault, C. Dromain, C. Breucq et al. // Eur Radiol. – 2013. Vol. 23, №9. – P. 2441-2449.
159. Thomas, A. Real-time elastography—an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions / A. Thomas, T. Fischer, H. Frey, R. et al. // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 335-340.
160. Tilanus-Linthorst, M.M. BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, UK, and Canadian MRI screening trials / M.M. Tilanus-Linthorst, I.M. Obdeijn, W.C. Hop, et al. // Clin Cancer Res. – 2007. – №13. – P. 7357-7362.
161. Tomkova, L. Breast cancer staging: correlation of automated breast volume scanner (ABVS) and breast magnetic resonance imaging (MRI) findings [Электронный ресурс] / L. Tomkova, M. Zanotel, A. Linda et al. // Educational Exhibit ECR 2016 / C-0833. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2016/C-0833>
162. Tozaki, M. Accuracy of determining preoperative cancer extent measured by automated breast ultrasonography / M. Tozaki, E. Fukuma // Jpn J Radiol. – 2010. – Vol. 28, №10. – P. 771-773.
163. Tozaki, M. Optimal scanning technique to cover the whole breast using an automated breast volume scanner / M. Tozaki, S. Isobe, M. Yamaguchi et al. // Jap. J. Radiol. – 2010. – Vol. 28. – P. 325-328.
164. U.S. Food and Drug Administration Medical devices: sono-v Automated Breast Ultrasound System (ABUS): P110006 [Электронный ресурс] / Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. – 2012. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm320724.htm>.

165. Wagai, T. Screening of breast cancer by echography / T. Wagai, M. Tsutsumi // *Ultrasound and cancer. Excerpta Medica, Amsterdam.* – 1983. – P. 315-322.
166. Wang, H.Y. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations / H.Y. Wang , Y.X. Jiang , Q.L. Zhu et al. // *Eur J Radiol.* – 2012. – Vol. 81, №11. – P. 3190-3200.
167. Wang, Z.L. Comparison of automated breast volume scanning to hand-held ultrasound and mammography / Z.L. Wang , J.H. Xu, J.L. Li et al. // *Radiol Med.* – 2012. – Vol.117, №8. – P. 1287-1293.
168. Warner, E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination / E.Warner, D.B. Plewes, K.A. Hill et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P.1317-1325.
169. Watson, L. Breast cancer: diagnosis, treatment and prognosis / L. Watson // *Radiol. Technol.* – 2001. – Vol. 73. – P. 45-61.
170. Wenkel, E. Automated breast ultrasound: lesion detection and BI-RADS classification--a pilot study / E. Wenkel, M. Heckmann, M. Heinrich et al. // *Rofo.* – 2008. – Vol. 180, №9. – P. 804-808.
171. Wiberg, M.K. Comparison of lesion size estimated by dynamic MR imaging, mammography and histopathology in breast neoplasms / M.K. Wiberg, P. Aspelin, M. Sylvan et al. // *Eur Radiol.* – 2003. – V.13. – P. 1207-1212.
172. Wojcinski, S. The Automated Breast Volume scanner (ABVS): initial experiences in lesion detection compared with conventional handheld B-mode ultrasound: a pilot study of 50 cases / S. Wojcinski, A. Farrokh, U. Hille et al. // *International Journal of Women's Health.* – 2011. – №3. – P. 337-346.
173. Wojcinski, S. Diagnostic performance and inter-observer concordance in lesion detection with the automated breast volume scanner (ABVS) / S. Wojcinski, S. Gyapong, A. Farrokh et al. // *BMC Medical Imaging.* – 2013. – Vol. 13, №36. – P. 1-12.
174. Wojcinski, S. The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases / S. Wojcinski, N. Stefanidou, P. Hillemanns et al. // *BMC Women's Health.* – 2013. – Vol. 13, №47. – P. 1-11.
175. Yang, W.T. Sonographic, magnetic resonance imaging and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer / W.T. Yang, W.W. Lam, H. Cheung et al. // *J. Ultrasound Med.* – 1997. – V.16, №12. – P. 791-797.
176. Zhang, Q. Detection of breast lesions using an Automated Breast Volume Scanner System / Q. Zhang, B. Hu, B. Hu, W.B. Li // *The Journal of International Medical Research.* – 2012. – Vol. 40. – P. 300-306.

177. Zhi, H. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions / H.Zhi, B.Ou, B.Luo et al. // J Ultrasound Med. – 2007. – №26. – P. 807-815.