

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОКСАНЧУК Елена Александровна

**ДВУЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ КОНТРАСТНАЯ СПЕКТРАЛЬНАЯ
МАММОГРАФИЯ (CESM) В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ
ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ВЫСОКОЙ
ПЛОТНОСТЬЮ ТКАНЕЙ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:
академик РАН, профессор
Солодкий Владимир Алексеевич,
доктор медицинских наук
Меских Елена Валерьевна

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Рак молочной железы. Основные проблемы.....	13
1.2. Непальпируемые образования молочной железы.....	17
1.3. Плотность молочной железы.....	18
1.4. Рентгенологический метод исследования молочной железы.....	23
1.4.1. Рентгеновская маммография.....	23
1.4.2. Цифровой томосинтез.....	28
1.4.3. Компьютерная томография и гибридные методы исследования	29
1.4.4. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM)	31
1.5. Неионизирующие методы исследования молочной железы.....	34
1.5.1. Ультразвуковое исследование	34
1.5.2. Магнитно-резонансная томография	37
1.6. Нерешенные проблемы	40
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С НЕПАЛЬПИРУЕМЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Клиническое обследование.....	46
2.3. Инструментальное обследование.....	46
2.3.1. Рентгеновская диагностика.....	46
2.3.2. Ультразвуковая диагностика.....	61

2.3.3. Магнитно-резонансная томография.....	62
2.4. Интервенционные методы исследования.....	65
2.5. Статистическая обработка данных.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОК С НЕПАЛЬПИРУЕМЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ТКАНЕЙ	72
3.1. Рентгеновская семиотика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM).....	72
3.1.1 Доброкачественные изменения молочной железы.....	75
3.1.2. Злокачественные заболевания молочной железы.....	83
3.2. Клинические примеры.....	90
3.3. Анализ изменения категории BI-RADS при выполнении дополнительных методов лучевой диагностики.....	102
3.4. Оценка эффективности методов исследования.....	105
3.5. Предложения по оптимизации алгоритмов обследования женщин с непальпируемыми образованиями у женщин с высокой плотностью тканей молочной железы.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

УЗИ - ультразвуковое исследование молочных желез

КУУЗИ – контрастно-усиленное ультразвуковое исследование

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

КТ - компьютерная томография

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РМЖ - рак молочной железы

МГ - маммография

ЦДК - цветное доплеровское картирование

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

BI-RADS - система анализа и протоколирования результатов лучевых исследований молочной железы (Breast Imaging Reporting and Data System)

ACR - Американская коллегия радиологов (American College of Radiology)

NCI - Национальный институт рака (National Cancer Institute)

NCCN- Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network)

ESR - Европейское сообщество радиологов (European Society of Radiology)

CESM - двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (Contrast-Enhanced Spectral Mammography)

СС – кранио-каудальная проекция (CranioCaudal)

ЛМО – латеро-медиальная проекция (lateromedial)

PVP – положительная прогностическая ценность (Predictive Value Positive)

PVN – отрицательная прогностическая ценность (Predictive Value Negative)

FDA - управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (Food and Drug Administration)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире и является основной причиной смертности от злокачественных образований среди женщин [153]. Национальным институтом рака США (NCI) предполагается, что у 12,4% женщин в течение их жизни разовьется рак молочной железы [107].

В 2012г по данным мировой онкологической базы GLOBOCAN, основанной Международным агентством исследований рака (IARC - International Agency for Research of Cancer) было диагностировано 1,7 миллионов новых случаев рака молочной железы, а за период с 2008 по 2012 годы данный диагноз установлен 6,3 млн. женщин. С 2008г. заболеваемость РМЖ увеличилась более чем на 20%, а смертность - на 14% (522 000 тыс. женщин). Таким образом, рак молочной железы встречается у каждой 4 женщины, больной злокачественным заболеванием [67].

В России рак молочной железы является основным онкологическим заболеванием у женщин и в 2015 году составил 20,9% от всех впервые выявленных злокачественных новообразований [8].

Заболеваемость раком молочной железы в России с 2005г по 2015г выросла на 21,39%. Смертность, напротив, за данным период снизилась, прирост составил «минус» 12,53% [9].

Особенно важным является выявление рака молочной железы на ранних стадиях. Так, согласно исследованиям Национального института рака США (NCI), злокачественный процесс в молочной железе, диагностированный на стадиях 0-I, имеет 98,8-100%

выживаемость, которая снижается по мере нарастания стадийности (93% для II стадии, 72% для III стадии и 22% при IV стадии) [107].

В России с 2005 года наблюдается увеличение случаев выявленного рака молочной железы на первой и второй стадиях. Прирост за десять лет составил 10,5%, тем не менее динамика не успевает за темпами увеличения заболеваемости и более трети РМЖ продолжают диагностироваться на III-IV стадиях заболевания.

Во многом это связано с трудностями выявления непальпируемых форм рака молочной железы, которые ввиду малых размеров и глубокого расположения могут длительно не определяться. Другой сложностью в выявлении ранних форм РМЖ является высокая плотность тканей молочных желез, маскирующая ранние проявления заболевания.

На протяжении последнего столетия большое развитие получило рентгенологическое исследование молочных желез. Маммография является «золотым стандартом» исследования молочных желез и единственным методом скрининга [18, 24, 47].

В наши дни наибольшую распространенность получила цифровая рентгеновская маммография, улучшающая качество диагностики образований, в том числе и непальпируемых, будь то узлы малых размеров (менее 5-8 мм в диаметре), участки перестройки структуры ткани железы или локальные скопления микрокальцинатов, не визуализируемые ни одним иным методом исследования [12].

Большое значение в диагностике рака молочной железы занимает ультразвуковой метод исследования с функциями цветового доплеровского картирования и эластографии [6, 35, 39].

Самым чувствительным методом диагностики в настоящее время считается магнитно-резонансная томография [101]. Метод имеет ряд преимуществ, помимо большей чувствительности, чем у маммографии, он лишен лучевой нагрузки, а благодаря функции контрастного усиления, способен улавливать патологические участки кровообращения до формирования узла, видимого на маммограмме или при ультразвуковом исследовании. Однако методика дорогая и трудоемкая, требует высокотехнологичного оборудования и специализированного помещения, имеет множество противопоказаний, требует специальной подготовки персонала. При этом МРТ не выявляет наличие микрокальцинатов и перестроек структуры ткани железы.

Последней разработкой для диагностики ранних форм рака молочной железы является двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM). Методика представляет собой обычную цифровую рентгеновскую маммографию со специальным программным обеспечением для оценки контрастного усиления после внутривенного болюсного введения контрастного вещества. Снимки выполняются в двух энергетических режимах –высоком и низком. Это позволяет выявить наличие микрокальцинатов, участков локальной тяжелой перестройки структуры, как на обычных маммограммах, и в тоже время оценить наличие патологических участков кровотока, как при МРТ.

По данным зарубежной литературы, количество которой немногочисленно, но увеличивается с каждым годом, чувствительность и специфичность методов CESM и МРТ незначительно отличаются друг от друга, однако выполнение маммографии не требует соблюдения множества условий, необходимых для выполнения МРТ, что делает процедуру быстрее, проще и дешевле [95].

В России подобных исследований не проводилось. В печати имеются лишь единичная статья, посвященная описанию выполнения контрастной маммографии и основанная на зарубежных литературных источниках [19].

Учитывая высокую эффективность методики, ее простоту и доступность при отсутствии данных о ее использовании в условиях отечественного здравоохранения, о семиотической картине различных заболеваний молочных желез, проведение научного поиска по оценке возможностей двуэнергетической контрастной маммографии (CESM) в диагностике заболеваний молочных желез представляет огромный интерес.

Цель исследования– повышение эффективности диагностики непальпируемых образований молочной железы у женщин с высокой плотностью тканей.

Задачи исследования:

1. Разработать рентгенологическую семиотику доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы по данным двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM);
2. Провести сравнительный анализ эффективности (чувствительности, специфичности и точности) традиционной рентгеновской маммографии, МРТ и двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) у женщин с высокой плотностью тканей молочной железы;

3. Определить прогностическую ценность двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) в диагностике непальпируемых образований молочной железы с высокой плотностью тканей;

4. Обосновать предложения по оптимизации алгоритма обследования женщин с непальпируемыми образованиями и высокой плотностью тканей молочной железы.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM), традиционной рентгеновской маммографии и МРТ, а также определена прогностическая ценность контрастной маммографии (CESM) в диагностике непальпируемых образований молочной железы с высокой плотностью тканей.

2. Впервые по данным двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) разработана рентгенологическая семиотика различных заболеваний молочной железы.

3. Впервые обоснованы предложения по включению двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) за счет ее высокой диагностической эффективности в алгоритм обследования женщин с непальпируемыми образованиями молочной железы с высокой плотностью тканей.

4. Впервые разработаны критерии для стандартизации оценки результатов двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM).

Практическая значимость работы

Доказанная высокая эффективность и прогностическая ценность двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) дают основания для ее включения в алгоритм обследования женщин с непальпируемыми образованиями и высокой плотностью тканей молочной железы вместо традиционной рентгеновской маммографии. Использование методики позволит сократить временные затраты на установление окончательного диагноза и снизить количество неоправданных биопсий на 54,8%.

Использование двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) в диагностическом алгоритме заболеваний молочной железы с высокой плотностью тканей повышает его эффективность, позволяет уменьшить число случаев проведения МРТ для уточняющей диагностики, снижая временные и экономические затраты до момента окончательного установления диагноза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование методики двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) с учетом разработанной семиотической картин улучшает дифференциальную диагностику непальпируемых образований у женщин с высокой плотностью тканей молочной железы.

2. Применение методики двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) ввиду ее высокой прогностической ценности позволяет сократить количество дополнительных методов обследования и биопсий.

3. Оптимизирован алгоритм обследования женщин с непальпируемыми образованиями и высокой плотностью тканей молочной железы с учетом разработанных критериев стандартизации

оценки результатов двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) и доказанной высокой эффективностью и прогностической ценностью методики.

Реализация результатов работы

Разработанный стандартизированный протокол исследования и оптимизированный алгоритм обследования женщин с плотным фоном молочных желез используется в клинической практике лаборатории рентгенологических, ультразвуковых и рентгенохирургических методов диагностики заболеваний молочных желез (Федеральный маммологический центр) научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ "РНЦРР" МЗ России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, включая 2 статьи в российских научных журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и съездах: на V междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» г. Москва, 11-13 мая 2017г.; на XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017» г. Москва, 23-25 мая 2017г.; на III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» г. Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017г.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидата диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 28 августа 2017 года.

Объем и структура диссертации

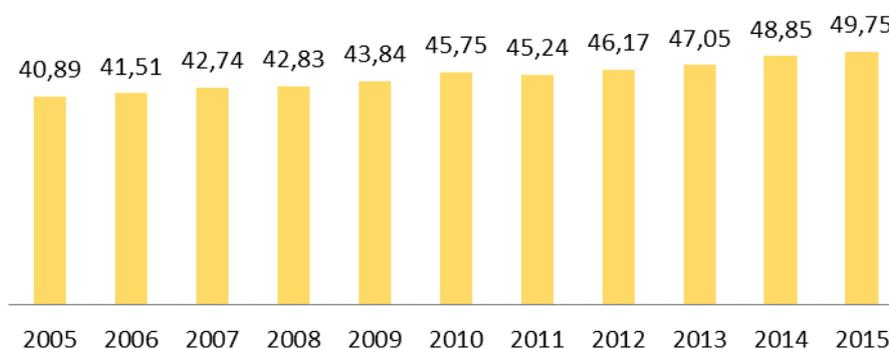
Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 12 диаграммами, 28 рисунками, 3 схемами и 15 таблицами. Список литературы включает 156 источника (27 отечественных и 129 зарубежных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Рак молочной железы. Основные проблемы.

Рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний у женщин как во всем мире, так и в России в частности. По данным канцер-регистра МНИОИ им. Герцена, в России наблюдается тенденция постоянного роста заболеваемости раком молочной железы, с 2005 по 2015 годы прирост РМЖ составил 21,39% (с 40,89 до 49,75 случаев на 100 000 населения) (диаграмма 1) [8].

Диаграмма 1. Динамика показателей заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями молочной железы в 2005-2015 гг. (стандартизованные показатели на 100 тыс. населения)



При этом пик заболеваемости приходится на возраст 40-49 лет (диаграмма 2). Одновременно с этим отмечается некоторая тенденция к увеличению выявляемости РМЖ в более молодом возрасте до 40 лет [8, 25].

Диаграмма 2. Заболеваемость женщин различных возрастных групп раком молочной железы в 2011 и 2015 годах, %.



Рост заболеваемости во многом обусловлен увеличением выявляемости злокачественных опухолей, чему способствует стремительное развитие лучевых методов диагностики молочных желез в последние годы. Появление цифровой рентгеновской маммографии и методики томосинтеза; новых ультразвуковых сканеров экспертного уровня, позволяющих провести мультипараметрическое исследование с функциями доплеровского картирования, эластографии, томосинтеза, включая «фьюжн-технологию» (Fusion) для улучшения выявления и характеристики патологических образований; компьютерной и магнитно-резонансной томографий молочных желез с использованием контрастного усиления; расширение возможностей выполнения интервенционных вмешательств под ультразвуковым и рентгенологическим или МР-контролем – все это позволяет диагностировать рак молочной железы, в том числе и на доклинических стадиях, когда прогноз заболевания значительно лучше.

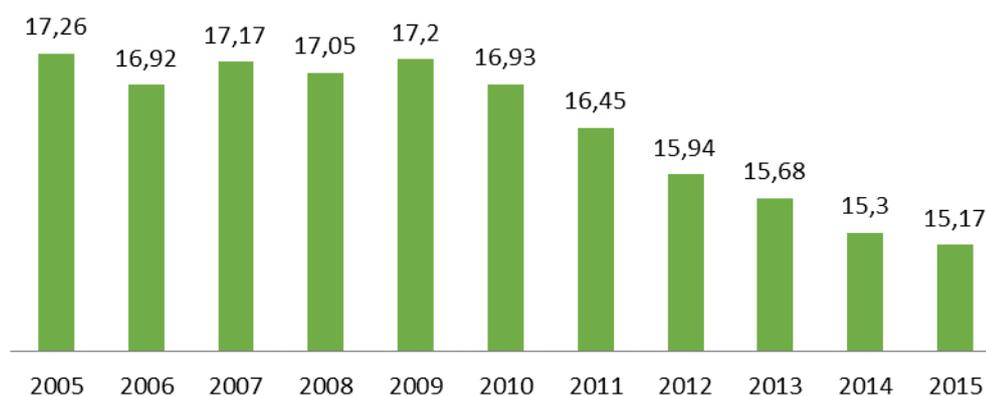
Вместе с появлением нового оборудования для исследования молочных желез бурно развивается и фармацевтическая промышленность. Современные препараты для лечения рака молочной железы обладают все

большой чувствительностью и специфичностью, не так токсичны как ранее и очень эффективны при использовании.

Таким образом, сочетание новых технологий в диагностике и лечении в комплексе приводит к снижению смертности от заболевания (диаграмма 3).

За период с 2005 по 2015 годы количество летальных случаев РМЖ уменьшилось с 17,26 до 15,17 на 100 000 населения [9].

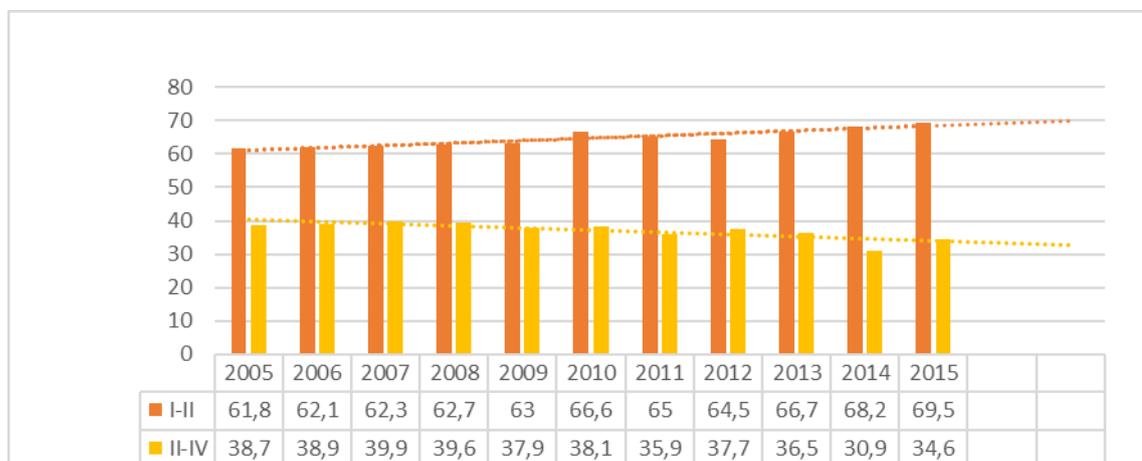
Диаграмма 3. Динамика показателей смертности от рака молочной железы в России в 2005-2015гг (стандартизованные показатели на 100 тыс. населения).



Последнее десятилетие в России характеризуется положительной динамикой роста выявления рака молочной железы на I-II стадии, как представлено на диаграмме 4 [10].

Однако, несмотря на положительные тенденции в выявлении ранних форм РМЖ, по-прежнему сохраняется высокий процент выявленных заболеваний на III-IV стадиях (до 35% в год).

Диаграмма 4. Удельный вес больных раком молочной железы I-II и III-IV стадий от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом в России в 2005-2015гг., %.



Даже в условиях полностью оборудованной клиники возможны случаи злокачественного новообразования, пропущенного при динамическом наблюдении или при профилактическом осмотре женщины. Ошибки могут быть допущены как при выполнении, так и при чтении снимка и быть связаны с недостаточной квалификацией врача, а также не правильной трактовкой данных, вследствие отсутствия единого алгоритма описания маммографических изображений.

Не нужно забывать и о том, что в 10-15% случаев РМЖ может быть рентгенонегативным, о чем свидетельствуют данные различных авторов [66, 129, 155]. Рентгенонегативные раки не имеют отображения на маммограммах, но могут определяться пальпаторно или быть визуализируемы при ультразвуковом исследовании.

Другими факторами, снижающими выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях может быть локализация опухолевого узла в ретромаммарной клетчатке, высоко в верхне-внутреннем квадранте или аксиллярной области, которые не попадают в рентгеновский снимок.

Еще одной причиной так называемого «пропуска» может быть нетипичная форма рака, проявляющегося в виде структурной перестройки, участка асимметрии или участка скопления микрокальцинатов.

Наличие плотной структуры молочных желез может значительно затруднить ситуацию. Так, по данным Бухарина Д.Г., рак молочной железы лучше диагностировался у женщин с меньшей плотностью тканей, нежели в группе пациенток, где плотность ткани была выше [3].

1.2. Непальпируемые образования молочных желез.

Выявление непальпируемых образований молочных желез представляет собой самую сложную в диагностике образований молочных желез. По данным опубликованных работ, непальпируемые образования в 9-24% случаев оказываются злокачественными [14, 70, 123, 128]. Как уже упоминалось выше, выявление ранних форм рака улучшает прогноз заболевания. В исследовании Tinnemans J.G. et al. доказывается обратная связь между размерами первичной опухоли и беспрогрессивной и общей выживаемостью [143]. Более того, размер опухоли влияет на наличие регионарных метастазов. Так, при опухолях размером не более 5мм метастазы в лимфоузлах встречались в 7,7%, при опухолях размером 6-10 мм – в 12,5%, при опухолях больше 10мм - в 29,5%. В этом же исследовании показана взаимосвязь между наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов и 10-летней общей выживаемостью: 96,4% для стадии N0 и 78,8% - для стадии N1-3.

Учитывая эти данные, выявление ранних форм РМЖ ведет к назначению менее агрессивного лечения с проведением органосохраняющих операций и отказом от обширных лимфодиссекций в сторону биопсии сторожевого лимфоузла, а также исключением химиотерапии из алгоритма лечения. Важным в корректном ведении больного является сочетанная

работа хирурга, радиолога и патолога, что помогает достичь оптимального результата и снизить смертность от рака молочной железы [58].

Однако выявление непальпируемых образований молочных желез бывает затруднено. Во-первых, они не вызывают жалоб, и женщина длительное время может не подозревать о наличии у нее опухолевого узла. Во-вторых, ввиду их малых размеров, особенно при высокой плотности ткани молочной железы, непальпируемые образования могут быть пропущены при обследовании.

Другой проблемой является выполнение морфологическое верификации непальпируемых образований молочных желез и проведение предоперационной разметки. В настоящее время существует множество вариантов биопсий молочных желез: тонкоигольная и core-биопсия под контролем УЗИ, стереотаксической приставки, МРТ. Тем не менее в ряде случаев остается необходимость в выполнении открытой биопсии, что приводит к ненужным временным и экономическим затратам, а также вероятности повторного оперативного вмешательства по данным гистологического исследования. Это обуславливает необходимость поиска высокочувствительного или высокоспецифического метода исследования молочных желез, позволяющего избегать необоснованных биопсий и хирургических вмешательств в пользу динамического наблюдения [129, 138].

1.3. Плотность молочных желез.

Несмотря на улучшение диагностики заболеваний молочных желез, особую проблему продолжает составлять выявление непальпируемых образований при плотной структуре тканей молочных желез. В данном случае термин «плотность» означает степень ослабления рентгеновского излучения при прохождении через железу и обусловлен наличием большого количества фиброзно-железистой ткани в ее структуре. Впервые

относительно молочной железы он был применен Раулем Леборном в 1953 году [89].

При этом необходимо помнить, что плотность молочных желез и уплотнения, выявляемые пальпаторно при клиническом осмотре являются разными понятиями и не коррелируют между собой.

Плотность тканей молочных желез обусловлена степенью развития фиброгландулярной ткани молочных желез, которой больше в молодом возрасте, что обусловлено циклическим воздействием гормонов молочных желез. Эстрогены увеличивают клеточную пролиферацию, прогестероны усиливают этот эффект, увеличивая объем железы за счет задержки в ней жидкости. Со снижением эстрогена и прогестерона после менопаузы циклический пролиферативный процесс заканчивается, железистая ткань подвергается инволютивным изменениям и замещается жировой тканью.

По данным Но J.M. et al. и Sprague B.L. et al. у 50-60% женщин в возрасте 40-44 лет на маммограммах выявляется высокая плотность молочных желез. Этот показатель снижается с возрастом, доходя до 20% в возрасте 70-74 лет [74, 133].

Тем не менее, под действием некоторых факторов инволютивные процессы не происходят. Например, прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе может помешать регрессии железистой ткани.

Ряд авторов (P.E. Freer, N.F. Boyd, L. Tabar и др.) считает, что высокая плотность молочных желез может повлиять на результаты обследования двумя путями: плотный фон может скрывать наличие рака молочной железы и плотный фон может являться непосредственным фактором риска развития рака молочной железы [42, 62, 135].

Впервые оценку плотности тканей молочной железы, как непосредственного фактора риска развития злокачественного процесса дал John N. Wolfe в 1976 году. В своей работе он продемонстрировал взаимосвязь

между большим количеством фиброглангулярной ткани и частотой встречаемости РМЖ. Впервые, в его работе, была предложена классификация плотности тканей молочной железы, основанная на ее количественной оценке (таблица 1) [152].

Таблица 1. Классификация плотности молочной железы по Wolfe, 1976 год.

Категория	Характеристика
•N1: (N = норма),	молочная железа состоит преимущественно из жировой ткани (низкий риск развития рака молочной железы)
•P1: (P = видимые протоки)	молочная железа состоит из жировой ткани и линейных плотностей (расширенные протоки), занимающих не более 25% молочной желез (низкий риск рака молочной железы)
•P2: (P = видимые протоки)	молочная железа состоит из линейных плотности (расширенные протоки), занимающих более 25% молочной железы. Они преимущественно локализуются в верхнем наружном квадранте, но могут быть распределены по всей груди соответствует (высокий риск рака молочной железы)
•Dy: (Dy = дисплазия)	очень плотная молочная железа (наибольший риск рака молочной железы);
•Qdy (квази дисплазия)	к этой группе относятся молодые женщины, у которых плотная структура молочных желез имеет губчатую структуру за счет жировой инфильтрации

С 80х годов прошлого века ряд исследователей (N.F. Boyd, I. Kato, P.W. Lam и др.) занимались разработкой более точных количественных методов измерения плотности ткани молочных желез. Было сформировано множество классификаций по результатам проведенных исследований [40, 41, 80, 84, 135, 152].

Например, классификация, предложенная Boyd et al. в 1995 году основана на компьютерной оценке плотности молочных желез (таблица 2) [41].

Таблица 2. Классификация плотности молочной железы по Boyd, 1995

год.

Категория	Характеристика
A	0% фиброзно-железистой ткани
B	> 0-10% фиброзно-железистой ткани
C	> 10-25% фиброзно-железистой ткани
D	> 25-70% фиброзно-железистой ткани
E	> 50-75% фиброзно-железистой ткани
F	> 75% фиброзно-железистой ткани

Разработка компьютерных автоматизированных программных обеспечений довольно активно происходит и в наши дни, однако ни одна из них так и не стала использоваться при скрининговых обследованиях. Это связано с тем, что применение компьютерной программы хоть и позволяет избежать ошибок со стороны врача-рентгенолога, нивелируя таким образом субъективный компонент оценки, но она не в состоянии распределить объем ткани в молочной железе в 2D-проекциях. Измерение плотности в таком случае зависит от укладки железы и степени подготовленности и умения рентгенолаборанта [30, 121].

В настоящее время в практике врача-рентгенолога применяется классификация BI-RADS 5й редакции, предложенная Американской коллегией радиологов [45, 139, 140]. В предшествующей модификации классификации от 2003 года проводилась количественная оценка плотности молочной железы в процентах. В настоящей версии количественная оценка была исключена.

За прошедшие 40 лет проведено большое количество исследований, посвященных высокой плотности молочных желез как непосредственного фактора риска развития РМЖ [51, 61, 73, 71, 110]. Ученые,

придерживающиеся этой версии (С.Р. Hinton et al, Р.А. Fasching et al, S.M. Conroy et al), объясняют это тем, что высокая плотность структуры молочной железы обусловлена большим количеством стромальных и эпителиальных клеток, из которых и развивается рак молочной железы. Исследователи, во главе с N.F. Boyd свидетельствуют об увеличении риска РМЖ при плотном фоне в 6 раз [40].

Другие авторов (Вае et al., Chang et al) считают, что плотность молочной железы не является фактором риска ПМЖ, а лишь оказывает маскирующий эффект, который проявляется в основном рентгенологически. Ранние формы рака молочной железы могут скрываться в большом количестве фиброгландулярной ткани, особенно при низкой плотности узла или при злокачественном процессе, проявляющемся в виде перестройки структуры тканей железы. Доказательством маскирующего эффекта является большое количество так называемых «интервальных раков» [32, 48].

Под термином «интервальный» или «межскрининговый» рак молочной железы подразумевается состояние, когда опухоль выявляется в интервале между плановыми обследованиями, то есть не распознаётся в начале своего развития по причине малых размеров или из-за того, что структура опухоли по своему строению схожа с тканью молочной железы.

Говоря о маскирующем эффекте, нельзя не привести пример, проведенного исследования Вае et al [32], в котором из 335 РМЖ 263 не были выявлены рентгенологически и определялись только по данным УЗИ.

В другом исследовании McCormack с коллегами доказывают необходимость назначения меньшего интервала между скрининговыми исследованиями или выполнение дополнительных методов обследования у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез [103]. В частности, в Соединенных Штатах Америки женщинам с высокой плотностью тканей присылается уведомление о необходимости более частого скрининга.

Таким образом, проведенные исследования по оценке высокой плотности тканей молочных желез свидетельствуют о значительном интересе авторов к данной проблеме и указывают на ряд вопросов, которые остаются не решенными, и по сей день.

Основным методом оценки плотности тканей молочных желез является рентгеновская маммография.

1.4. Рентгенологический метод исследования молочных желез.

1.4.1. Рентгеновская маммография

История развития визуализации заболеваний молочных желез началась в 1913г с работ Альберта Саломона, немецкого физика, опытно исследовавшего влияние рентгеновского излучения на ткань молочной железы, для чего использовались мастэктомические образцы. Саломон первым описал характеристику опухолевых узлов, их отличие от доброкачественных образований, мультицентрический вариант роста опухоли, а также микрокальцинаты при злокачественном процессе.

Метод рентгеновской маммографии не использовался вплоть до 30х годов XX века в виду плохой развитости аппаратуры, низкого качества получаемого изображения и высокой дозовой нагрузки [69, 145].

Уже к середине XX века была опубликована работа уругвайского радиолога Рауля Леборна, который более точно описывает рентгенологическую семиотику доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез, а также связь злокачественного процесса с микрокальцинатами, которые, по данным автора, присутствуют в 30% опухолей [89].

С конца 50х годов Коэном и его соратниками предложена концепция скрининговой маммографии, однако широкое ее использование началось

после публикации работ Роберта Игана в 1960г. В 1963-1966г проведено первое рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было оценить эффективность периодического скрининга с использованием физикального обследования и маммографии в снижении смертности от рака молочной железы. За 5 лет наблюдений было показано, что при сравнении с контрольной группой смертность снизилась на треть [136, 137]. Скрининговая рентгеновская маммография является единственным методом диагностики, демонстрирующим снижение смертности от рака молочной железы на 20-30% при проведении регулярных обследований [117].

С этих пор начинается эра скринингового исследования молочных желез. Широкое распространение получают аналоговые маммографы, с середины 70х годов XX века стали набирать популярность мобильные маммографические станции, позволяющие охватить рентгенологическим скринингом большее количество женщин, в том числе в отдаленных регионах жительство. Проводится большое количество крупных исследований, посвященных эффективности скрининговой маммографии. Основными странами, где выполняются основные научные работы стали США, Швеция, Канада и Великобритания [44, 117, 136, 156].

В 1995 году в программу скринингового исследования рекомендовано включать выполнение снимков в 2х проекциях: медио-латеральной (MLO) и кранио-каудальной (CC) (ранее использовалось лишь одна косая (MLO) проекция). По данным Wald et al. при использовании двух проекций выявляемость РМЖ увеличивается на 24% [148].

В 1976г Говард Франк, Феррис Холл и Майкл Стир описали примеры предоперационной разметки непальпируемых образований молочных желез рентгеноконтрастным гарпуном [28, 63]. С этого времени начались разработки стереоассистированных предоперационных разметок и соге-биопсий, которые в настоящее время являются неотъемлемой методикой диагностики заболеваний молочных желез.

Революцией в диагностике заболеваний молочных желез стало изобретение цифровой рентгеновской маммографии. В отличие от нее аналоговая маммография имеет ряд недостатков. Так, получение аналогового снимка заключается в фиксации изображения объекта на рентгеновской пленке точками, плотность которых отражает степень поглощения объектом рентгеновского излучения. Ввиду низких квантовых показателей рентгеновской пленки необходимо применение бóльших доз ионизирующего излучения, что повышает лучевую нагрузку на пациента. Кроме того, ограниченный диапазон яркости пленки затрудняет возможность увидеть на одном снимке мягкие и плотные ткани. Работа с пленкой требует специального помещения для ее проявки и сушки, накапливаемый архив нуждается в огромных пространствах для его хранения. Неправильное хранение и уход за пленкой приводит к порче снимков, засвечиванию пленки и появлению на ней дефектов и артефактов.

Цифровая рентгеновская маммография была одобрена FDA в США в 2000 году, быстро получила широкое распространение во всем мире и в настоящее время практически полностью заменила аналоговую маммографию.

Цифровая рентгеновская маммография обладает рядом преимуществ, позволяя получить высококачественные изображения молочных желез с более высоким контрастным разрешением и улучшенным динамическим диапазоном, отличается быстротой обработки данных и изображений по сравнению с пленочной маммографией, возможностью передачи снимков на рабочую станцию врача, длительного их хранения, а также открывает возможности для отдаленной консультации снимков и телемедицины. Выполнение цифровой рентгеновской маммографии требует гораздо меньшей компрессии железы и снижает лучевую нагрузку на 17-22% [117].

Чувствительность традиционной рентгеновской маммографии в выявлении рака молочной железы по данным различных авторов составляет

63-98%, специфичность – 90-95% [116, 132]. Данные показатели в целом одинаковы для цифровой и аналоговой маммографий [118] и снижаются до 30-48% при плотном фоне молочной железы [62]. Отмечается зависимость показателей чувствительности и специфичности от возраста пациентки, до 40 лет эти показатели значительно ниже (56% и 93% соответственно), чем после 40 лет (83% и 92%, соответственно) [10].

Известно, что маммография является единственным методом диагностики кальцинатов молочных желез, которые могут быть первичным и единственным признаком начинающегося злокачественного процесса. Так в исследовании М. Morgan et al. показано, что рентгенологически видимые микрокальцинаты встречаются в 40% злокачественных образований [104]. В 55% случаев - это непальпируемые опухоли молочных желез. По данным работы S. Pinder при скрининговой маммографии выявляется 20-25% протокового рака *in situ* [115]. Выполнение цифровой маммографии повышает чувствительность метода в выявлении микрокальцинатов, преимущественно их промежуточных форм (аморфные микрокальцинаты), являющихся признаками тяжелых дисплазий и рака *in situ* [151].

Интерпретация полученных результатов, полученных при выполнении рентгеновской маммографии осуществляется по системе BI-RADS 5го пересмотра, предложенной Американской коллегией радиологов в 2013 году.

Выявленные изменения по совокупности своих характеристик относятся к одной из категорий системы BI-RADS от 0 до 6. Категория 0 устанавливается для скрининговых обследований и требует дополнительных методов диагностики. Категории 1 и 2 соответствуют норме или доброкачественным изменениям, не требуют дополнительных вмешательств, назначается плановое обследование. Категория 3 говорит в пользу доброкачественности, требует назначения динамического контроля через 3 или 6 месяцев. Категории 4 и 5 требуют обязательного выполнения интервенционного вмешательства для морфологического подтверждения

диагноза. Категория 6 означает гистологически подтвержденный рак молочной железы, пациентка в дальнейшем направляется к онкологу для определения тактики лечения. Данная классификация способствует преемственности между врачами-рентгенологами различных диагностических центров и больниц, унифицируя алгоритм обследования и дальнейшего ведения больных с изменениями в молочных железах.

Несмотря на относительно высокую эффективность метода, цифровая рентгеновская маммография обладает рядом недостатков, таких как лучевая нагрузка, низкая чувствительность в плотных тканях молочных желез, высокая доля ложноположительных и ложноотрицательных ответов.

Ложные результаты бывают в разных возрастных группах, но чаще встречаются у молодых женщин с плотным фоном. Это объясняется тем, что при плотном окружающем фоне мелкие образования и участки перестройки структур могут быть незаметны. Считается, что порядка 20-30% злокачественных образования молочных желез остаются не выявленными по данным традиционной маммографии [78]. Ситуация может складываться обратным образом, когда уплотненные участки ткани принимаются за ложные образования, что происходит в 11-22% случаев и является причиной назначения необоснованных повторных исследований, инвазивных вмешательств, и, как следствие, ведет к тяжелым психологическим травмам пациентки, испытав которые женщина может не прийти на следующее исследование [52].

Несомненно, одним большим плюсом цифровой рентгеновской маммографии стала возможность создания на ее основе двух методик исследования молочных желез, набирающих широкое распространение во всем мире – цифрового томосинтеза и контрастной маммографии (CESM).

1.4.2. Цифровой томосинтез

В 2011 году возможности рентгенологического метода исследования молочных желез расширились в связи с появлением методики рентгенологического томосинтеза.

Томосинтез молочных желез – это дополнительная и высокоинформативная технология выявления образований молочных желез, представляющая собой 3D маммографию, снижающую неблагоприятное влияние окружающих тканей на зону интереса. Методика томосинтеза была одобрена FDA в феврале 2011 года и признана очень перспективной в диагностике рака молочной железы. В настоящее время функция томосинтеза доступна на маммографах большинства крупных фирм, занимающихся производством рентгеновской аппаратуры. Эффективность метода настолько высока, что в Соединенных Штатах Америки данный метод с 2016 года одобрен FDA в качестве скринингового.

В основе методики лежит получение серии снимков (от 11 до 25) компрессированной молочной железы в стандартных проекциях под различным углом наклона рентгеновской трубки с последующим их преобразованием в объемное изображение [31, 141]. Это позволяет с большей достоверностью оценить локализацию образования, его форму и размеры, снизить влияние на него окружающего фона, что имеет особое значение при плотном фиброгландулярном строении молочной железы (категория c-d по классификации ACR BI-RADS 2013).

В ряде случаев цифровой томосинтез позволяет диагностировать образования, не определяющиеся по данным обычной маммографии. Согласно исследованию Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, цифровой томосинтез, выполненный в одной проекции, показал большую эффективность в выявлении образований молочных желез, чем традиционная

цифровая маммография в двух проекциях [86]. Чувствительность метода по данным различных авторов составляет 90-98% [16, 64, 86, 142].

Однако цифровой томосинтез не является идеальным методом исследования и имеет ряд недостатков. Являясь рентгенологической методикой, выполнение серии из большого количества снимков увеличивает лучевую нагрузку на пациента. Исследование имеет высокую чувствительность к выявлению плотных образований с лучистыми контурами, однако образования невысокой плотности с нечеткими размытыми контурами может пропустить. Кроме того, имея преимущества в выявлении непальпируемых узловых образований, томосинтез уступает традиционной рентгеновской маммографии в выявлении микрокальцинатов.

В странах Европы и в США широко используется сочетанное применение синтезированного изображения обычной 2D маммографии с 3D томосинтезом. По данным разных исследователей, комбинация данных методик повышает выявляемость злокачественных образований на 38% и снижает количество ложноположительных результатов на 23% [50]. Неблагоприятным фактором исследования является увеличение лучевой нагрузки.

1.4.3. Компьютерная томография и гибридные методы исследования

Компьютерная томография, как один из вариантов рентгенологической диагностики заболеваний молочных желез, не получила широкого распространения в мире.

Несмотря на то, что КТ молочных желез на современных аппаратах сравнима по лучевой нагрузке с выполнением маммографии в двух проекциях, назначение повторного рентгеновского исследования после маммографии является нежелательным [38]. Использование же компьютерной томографии

в монорежиме не представляется возможным в виду низкой выявляемости кальциатов молочных желез данным методом (чувствительность МСКТ в выявлении микрокальциатов не превышает 59%, хотя узловое образования по данным КТ определяются лучше, чем при традиционной рентгеновской МГ [1, 106]. Особенно в условиях внутривенного введения контрастного препарата [91, 92]. По данным различных авторов чувствительность метода варьирует от 61% до 72% специфичность от 83% до 88%, точность 71-76% [109, 147].

Метод компьютерной томографии широко используется в гибридных методах исследования, таких как ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - это радионуклидные методы исследования, основанные на оценке накопления радиофармпрепарата в определенных зонах интереса. В сочетании с рентгеновской компьютерной томографией дают возможность в одном исследовании оценить метаболические (по данным ОФЭКТ и ПЭТ) и структурные (по данным КТ) изменения в определенных органах и тканях. Данные гибридные технологии появились в начале 2000х годов и активно развиваются в настоящее время, приобретая все большее применение в онкологической практике. Однако ввиду больших доз излучения и высокой стоимости применение данных методик в маммологии остается ограниченным.

Работы, посвященные ОФЭКТ/КТ молочных желез малочисленны, однако по данным некоторых авторов методика показывает довольно высокую чувствительность при диагностике местнораспространенного рака молочной железы [125] и отечно-инфильтративной формы заболевания [27]. Чувствительность ОФЭКТ/КТ в выявлении рака молочной железы в среднем доходит до 98,3%, специфичность – 85,7%. Показатели снижаются при опухолях малого размера (до 1,5см) [4]. В последнее время широкое распространение получает применение ОФЭКТ/КТ для поиска сторожевых

лимфоузлов с целью отбора пациентов для сохранной лимфодиссекции [65, 88].

ПЭТ в режиме всего тела используется с целью онкопоиска, проведения стадирования, выявления прогрессирования или ответа на проводимую химиотерапию. Последние годы появился ряд работ, посвященных ПЭТ/КТ-маммографии, отличающейся высокой чувствительностью и позволяющей выявлять узлы размером от 3мм [43, 59, 100, 124, 154].

1.4.4. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM)

Идея контрастной маммографии существует довольно давно, с конца XX века проводились первые исследования, посвященные данной методике.

Первый контрастный препарат появился в 1931 году. Последующее бурное развитие фармакологии привело к появлению большого количества контрастных веществ разной характеристики и направленности [7, 13]. В настоящее время различают рентгеноконтрастные (РКС), магнитно-резонансные контрастные (МРКС) и ультразвуковые контрастные средства (УЗКС) [20].

Существует 2 типа контрастной маммографии: дигитальная субтракционная маммография и двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM).

Дигитальная субтракционная маммография представляет собой исследование, состоящее из двух последовательно выполняющихся снимков молочной железы в одной и той же проекции до и после введения контрастного препарата. Технология исследования заключается в вычитании одного снимка из другого с последующей оценкой накопления контрастного вещества, его локализации и интенсивности.

Большим недостатком данного метода является необходимость повторной укладки молочной железы для выполнения снимков после введения контрастного вещества. Помимо увеличения лучевой нагрузки вдвое, возрастает риск двигательных артефактов вследствие невозможности уложить железу для повторного снимка точно так же, как в первый раз. Учитывая все это, данный метод не получил широкого распространения.

Ситуация изменилась после разработки методики двуэнергетической маммографии. Данное исследование проводится на обычном маммографе с использованием специального программного обеспечения Senobright CESM, разработанного компанией GE Health Care. В мире первые исследования данной методики начались с 2011г.

Контрастная маммография (CESM) имеет ряд преимуществ перед традиционной рентгеновской маммографией и МРТ, которая на данный момент считается самым чувствительным методом диагностики заболеваний молочных желез, так как позволяет оценить строение молочной железы, наличие асимметрий, структурных перестроек ткани и скоплений микрокальцинатов (как при обычной маммографии), а также оценить наличие кровотока в подозрительных областях (как при МРТ).

С каждым годом появляется все больше информации, посвященной контрастной маммографии (CESM).

По данным исследований, проведенными Dromain et al. двуэнергетическая спектральная маммография характеризуется лучшими показателями выявляемости рака молочной железы по сравнению с традиционной рентгеновской маммографией или маммографией в комбинации с ультразвуковым исследованием, чувствительность метода составляет порядка 93-95% [56]. В исследовании Luczynska et al. так же показано, что чувствительность метода выше, чем обычной маммографии и может достигать 100% даже при плотном фоне молочной железы [98]. В

исследовании 199 случаев, проведенном Lalji et al. сообщается о повышении чувствительности рентгенологического метода исследования при использовании контрастной маммографии (CESM) до 96,6%, а специфичности до 69.7% (+33,8% при сравнении с традиционной маммографией) [85]. При этом качество диагностики при использовании контрастной маммографии (CESM) не зависит от опыта специалиста.

Одним из преимуществ метода является высокая чувствительность в выявлении микрокальцинатов, сравнимая со стандартной рентгеновской маммографией. Использование контрастной маммографии (CESM) по данным Cheung Y.C. et al. дает дополнительное преимущество в выявлении злокачественных микрокальцинатов за счет оценки патологического кровотока, повышая диагностическую чувствительность до 90.9%, а специфичность до 83,78% [48, 49].

Существует ряд работ, посвященных сравнительной характеристике МРТ и контрастной маммографии (CESM). Одной из первых появилась публикация F. Thibault с соавт. (2011). В исследовании приняли участие 54 пациентки с 82 злокачественными образованиями в молочных железах (74 инвазивных рака, 8 раков *in situ*, 33 одноузловых рака, 21 мультицентрический процесс). Полученные результаты были следующими: чувствительность CESM была незначительно меньше в сравнении с МРТ (94% и 100% соответственно), однако специфичность CESM превосходила МРТ за счет меньшего количества ложноположительных заключений (1 при CESM и 5 при МРТ) [144]. Исследование Elliot et al. показало, что контрастная маммография (CESM) по чувствительности сравнима с МРТ, но более эффективна в выявлении мультицентрического поражения молочных желез [72]. Похожие результаты получены и по данным Blum K.S. et al [37].

Аналогичные данные были представлены в работе M. Jochelson в 2014 году. Было показано, что контрастная маммография (CESM) увеличивает чувствительность цифровой маммографии, а также имеет меньшую

чувствительность, но большую специфичность перед МРТ. В статье высказывается мнение о конкурентной способности контрастной маммографии (CESM) и МРТ из-за более низкой стоимости исследования [77].

Большое исследование проведено группой польских радиологов во главе с Е. Łuczyńska (2015) свидетельствовало, что контрастная маммография (CESM) является высокочувствительной и высокоспецифичной методикой в выявлении злокачественных образований молочных желез. Особое внимание авторы обращают на более высокую прогностическую ценность метода [97].

Согласно данным M.B.I.Lobbes et al. контрастная маммография (CESM) не уступает МРТ в определении размеров первичной опухоли [93], а по данным M. Jochelson с соавт. не выявлено разницы в определении мультицентричности и мультифокальности злокачественного процесса в молочных железах [76].

В России не проводилось исследований по использованию контрастной маммографии (CESM) в диагностике заболеваний молочных желез. Существует обзорная статья, основанная на материалах Европейской школы по контрастной маммографии по этой методике [19].

1.5. Неионизирующие методы исследования молочных желез

1.5.1. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование является неотъемлемым методом диагностики заболеваний молочных желез, играя лидирующую роль у женщин молодого возраста с высокой плотностью молочных желез, а также в период беременности и лактации. В старшей возрастной группе УЗИ молочных желез является дополнительным методом исследования к рентгеновской маммографии, позволяющим провести уточняющую

диагностику узлового образования, с большой специфичностью дифференцировать жидкостное образование от солидного, оценить их васкуляризацию и плотность [11, 134].

По данным различных авторов чувствительность ультразвукового метода при высокой плотности тканей молочных желез колеблется в пределах 73-93%, специфичность - 62-88% [54, 99, 119, 131]. Использование УЗИ в комбинации с рентгеновской маммографией повышает чувствительность и специфичность обоих методов исследований до 92,9% и 87% соответственно [130].

Ультразвуковое исследование молочных желез обладает рядом преимуществ: быстрота, отсутствие лучевой нагрузки, высокая чувствительность при плотном фоне молочных желез. Важным преимуществом УЗ-метода исследования молочных желез является возможность оценить состояние регионарных лимфоузлов, существенно превосходя данные пальпации и рентгеновской маммографии в определении природы и объема поражения регионарных лимфатических узлов, которые, по данным мировой литературы, в 55% случаев метастатического поражения не пальпируются и не выводятся в рентгеновский снимок [53].

Недостатками ультразвукового метода исследования молочных желез являются: невозможность полностью визуализировать орган, низкая информативность метода при большом объеме железы и при выраженной жировой инволюции, операторозависимость. Важным является крайне ограниченная возможность визуализации микрокальцинатов, которые могут быть единственным признаком раннего рака молочной железы. Чувствительность метода при выявлении микрокальцинатов снижается до 48% [113, 134].

По мере развития ультразвукового метода диагностики были разработаны дополнительные функции для улучшения визуализации

образований и проведения дифференцированной диагностики, такие как цветное доплеровское картирование (ЦДК) и эластография (ЭГ).

Режим ЦДК используется для оценки васкуляризации образования, что в большинстве случаев улучшает дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований в молочных железах. Применение ЦДК повышает чувствительность метода до 93-99%, специфичность до 83-97% при наличии онкологического процесса [5, 46].

Эластография (ЭГ) – перспективный метод оценки качественного и количественного анализа сжимаемости тканей железы. В настоящее время существует два принципиально отличающихся варианта измерения эластичности тканей железы: компрессионная эластография и эластография сдвиговой волны.

Применение эластографии повышает специфичность ультразвукового исследования, позволяет более точно оценить размеры опухолевого узла, а также выявлять и производить биопсию изменений в железе, не определяющихся в В-режиме.

По данным различных авторов, эластография имеет специфичность меньшую или сравнимую (75%) с ультразвуковым исследованием в В-режиме, но более высокую чувствительность (95,2%) [2, 6, 57, 68].

Последней разработкой на основе ультразвука стало контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) молочных желез, позволяющее с большей точностью охарактеризовать выявленные изменения и повысить специфичность ультразвукового метода исследования. Чувствительность, специфичность и точность контрастного УЗИ составляют 95.7% (82.5–99.2%), 77.5% (69.9–79.5%) и 84.1% (74.5–86.7%) соответственно [29, 111].

Использование контрастного усиления позволяет качественно визуализировать очаговые образования в тканях молочной железы, а

высокочастотные датчики, используемые на современных ультразвуковых аппаратах, позволяют увидеть минимальные накопления контрастного вещества [15, 57].

1.5.2. Магнитно-резонансная томография

В диагностике заболеваний молочных желез наибольшее распространение среди методов с контрастным усилением получила МРТ.

Магнитно-резонансная томография широко используется во всем мире в качестве дополнительного метода исследования для выявления, дифференциальной диагностики и стадирования рака молочной железы. Более того, по данным некоторых авторов (Waugh et al. 2016), применение МРТ со специальной автоматизированной системой позволяет не только выявить наличие злокачественного новообразования, но и с помощью определенных таблиц выявить дольковый или протоковый тип опухоли, а также наличие или отсутствие в ней чувствительность к эстрогену и прогестерону [150]. МРТ, как и рентгеновская маммография является комплексным, воспроизводимым, операторонезависимым методом, и как УЗИ не ограничен плотностью ткани железы.

По данным мировой литературы в настоящее время МРТ является самым чувствительным методом исследования молочных желез, превосходя рентгеновскую маммографию и УЗИ. В различных исследованиях чувствительность метода составила 93-100% [10, 21, 33, 36, 105]. Наряду с высокой чувствительностью метода отмечается относительно низкая специфичность 73-80% (специфичность маммографии 90-95%) [90, 94, 149].

Большим недостатком метода является низкая чувствительность в выявлении микрокальцинатов молочных желез, снижающаяся до 87% при данной патологии, специфичность МРТ в диагностике микрокальцинатов доходит лишь до 68% [34]. Кроме того, МРТ мало эффективна в

дифференциальной диагностике образований менее 5мм в диаметре. Как следствие, метод менее эффективен в диагностике протокового рака *in-situ* (DCIS) [82, 146]. Тем не менее, МРТ молочных желез с динамическим контрастным усилением рекомендовано как Национальной онкологической сетью США (NCCN), так и Американским сообществом онкологов (ACS) в качестве скринингового для женщин с $\geq 20\%$ риском развития РМЖ в течение жизни и при генетической предрасположенности к раку молочной железы [81, 108].

Магнитно-резонансная томография показывает высокую чувствительность в диагностике мультицентрического и мультифокального рака молочной железы [26, 83, 112, 122]. Выявление множественных очагов злокачественного процесса играет важную роль при планировании объема хирургического лечения [17].

Применение МР-маммографии в диагностике заболеваний молочных желез началось в 1980х годах, методика проведения МРТ с динамическим контрастным усилением была предложена в 1989 года американским радиологом Kaiser W.A. [79].

Для МРТ используются специальные парамагнетические контрастные средства в основе которых лежит редко земельный металл гадолиний (Омнискан, Дотарем, Гадовист, Магневист). Первое магнитно-резонансное контрастно вещество было создано фирмой Вуер (Германия) в 1988 году.

Использование гадолиниевых контрастирующих препаратов повышает чувствительность метода к опухолевому ангионеогенезу, позволяет оценить усиленную васкуляризацию, которая может быть признаком злокачественности процессов в молочной железе независимо от плотности ткани молочной железы. Так как опухоль стимулирует рост большого количества сосудов с патологическим эндотелием и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, повышается перфузия тканей. Это

приводит к накоплению в опухоли большего количества контрастного вещества, чем в здоровых тканях, что оценивается серией томограмм с использованием преконтрастных снимков без и с жироподавления, а затем серией динамических постконтрастных снимков для определения накопления и вымывания контрастного вещества.

Оценка полученного изображения осуществляется по системе ACRBI-RADS 5го издания, 2013г. Все образования описываются согласно определениям классификации, кроме того учитываются кривые накопление-время [22, 23].

Несмотря на высокую чувствительность, метод имеет ряд недостатков и ограничений, главной из которых, как уже упоминалось выше, является низкая чувствительность к микрокальцинатам. МРТ мало эффективно в определении характера очагов контрастного накопления менее 5мм в диаметре. Слишком маленькие, они описываются по локализации, форме, контурам с дальнейшим назначением дополнительных методов исследования.

Магнитно-резонансная томография дорогостоящий метод диагностики, требующий специального оборудования и помещения для создания магнитного поля. МРТ имеет довольно большой список противопоказаний, среди которых наличие металлических предметов в организме человека, гиперкинез, аллергия на гадолиний-содержащие контрастные препараты, хроническая почечная недостаточность, наличие кардиостимуляторов и инсулиновой помпы, клаустрофобия, беременность и лактация, большой вес пациентки (более 120-150 кг).

1.6. Нерешенные проблемы.

Анализируя данные зарубежной и отечественной литературы о диагностике непальпируемых (в первую очередь злокачественных) образований молочных желез у женщин с высокой плотностью тканей, можно с уверенностью говорить о необходимости усовершенствования существующих методов диагностики.

Раннее выявление рака молочной железы является основополагающим условием выживаемости и качества жизни пациентов. И, несмотря на активное развитие диагностических технологий в маммологии, все еще остаются случаи пропущенного РМЖ, чаще всего вследствие малого размера образования и высокой плотности тканей молочной железы.

Ни один из существующих методов исследования молочных желез не обладают 100% эффективностью. Цифровая рентгеновская маммография повышает чувствительность метода при сравнении с аналоговой маммографией, однако малоэффективна при плотной молочной железе. Методика цифрового томосинтеза позволяет выявлять мелкие узловые образования, но низкочувствительна при выявлении микрокальцинатов.

Ультразвуковое исследование молочных желез с ЦДК и ЭГ является важным методом диагностики при высокой плотности тканей молочных желез, однако в большинстве случаев не позволяет выявить начальные формы РМЖ, проявляющиеся структурными перестройками ткани и участками скопления микрокальцинатами.

Магнитно-резонансная томография молочных желез, несмотря на высокие показатели чувствительности, отличается относительно невысокой специфичностью и не выявляет наличие микрокальцинатов, которыми может быть представлен рак *in situ*. Помимо указанных недостатков, МРТ молочных желез является трудоемкой, длительной и дорогостоящей процедурой,

доступной, обычно, только в специализированных лечебно-профилактических учреждениях.

Аналогичные недостатки имеют и гибридные методы исследования молочных желез, прибавляя еще и высокую лучевую нагрузку.

В отличие от МРТ, предлагаемая методика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) при аналогичных значениях эффективности является простой, легко воспроизводимой и относительно дешевой.

Научные исследования, посвященные контрастной маммографии малочисленны (CESM) и принадлежат исключительно зарубежным авторам. Учитывая перспективность методики, необходимо проведение дополнительных исследований в условиях отечественного здравоохранения с целью отработки, оценки ее эффективности и определения показаний к применению. Важным является создание стандартизованных критериев оценки изображений, получаемых при контрастной маммографии (CESM) и разработка рентгенологической семиотики выявленных изменений, ранее не рассматриваемых ни в одном из существующих исследований, что определяет актуальность и значимость данной научной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

С декабря 2016 года по июль 2017г включительно в Федеральном маммологическом центре ФГБУ «РНЦРР» МЗ России было обследовано 8680 пациенток. 4551 женщине (52,4%) была выполнена маммография обеих молочных желез в двух стандартных проекциях: кранио-каудальной (СС) и латеро-медиальной (LMO).

Из этого числа маммограмм на 1629 (35,7%) представлен плотный фон (категория С-D по классификации ACR BI-RADS 2013). У 1345 (82,6%) пациенток пальпаторно узловых образований не определялось. При дальнейшем диагностическом поиске образования в молочных железах были выявлены у 1170 (87%) женщин, видимые на маммограммах только в 236 (20,2%) случаев.

Распределение выявленных изменений по категориям ACR BI-RADS 2013 представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных по категориям ACR BI-RADS (2013).

Категория BI-RADS	Количество выявленных случаев	
	абс	%
2	744	63,6
3	284	24,2
4	133	11,4
5	9	0,8
Всего:	1170	100

114 (27,3%) пациенткам из 417 с категорией BI-RADS 3-4 и высокой плотностью тканей молочных желез проводились дополнительные исследования – двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) или МРТ (CESM – 75 человек, МРТ – 39 человек).

Таким образом, для проведения исследования были сформированы три группы: контрольная группа стандартных методов обследования (цифровая РМГ и УЗИ), куда вошли 303 пациентки. И 2 исследуемые группы: пациентки, которым с целью уточняющей диагностики выполнялось контрастная маммография (CESM) (n = 75) и пациентки с уточняющей диагностикой в виде МРТ (n = 39).

В группе МГ+УЗИ было выявлено 303 образования, в группе CESM+УЗИ – 83 образования, в группе МРТ+УЗИ – 45 образований.

В контрольной группе средний возраст составил 47 лет (от 28 до 69 лет). Для группы CESM+УЗИ – 43,5 года (от 25 до 68 лет), для МРТ+УЗИ – 44 года (от 25 до 68 лет) года. В таблице 4 представлено распределение по возрастным группам.

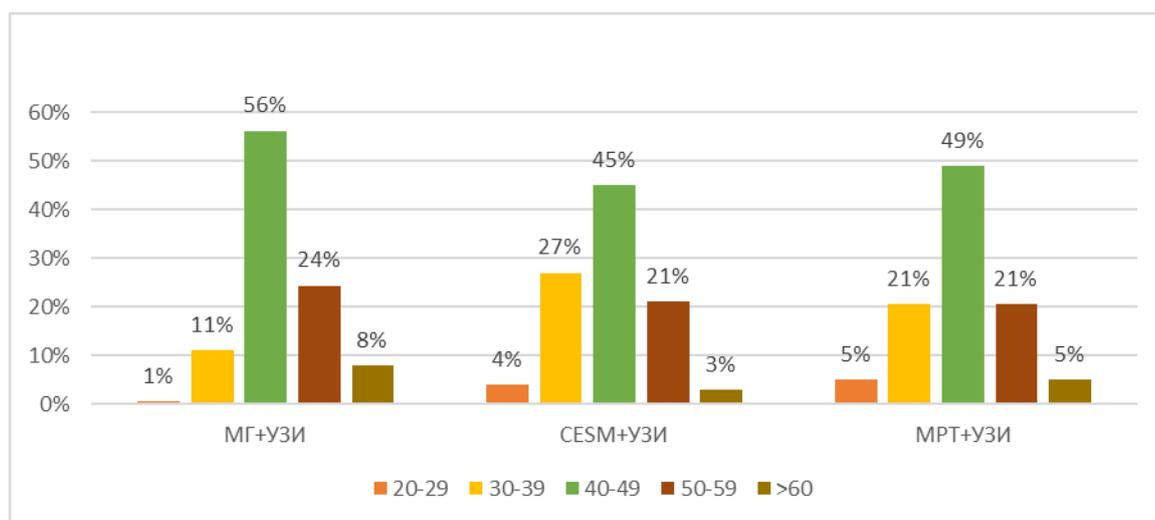
Таблица 4. Распределение пациенток исследуемых групп по возрастам.

Возраст	CESM + УЗИ		МРТ + УЗИ		РМГ + УЗИ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29	3	4	2	5	2	0,5
30-39	20	27	8	20,5	33	11
40-49	34	45	19	49	170	56,2
50-59	16	21	8	20,5	74	24,4
>60	2	3	2	5	24	8

На диаграмме 5 так же отражена сравнительная характеристика исследуемых групп по возрастам. На представленных графиках видно, что практически половину всех обследованных пациенток составили женщины в возрасте 40-49 лет. Пациентки в возрастной группе 50-59 и 30-39 лет

составили равное количество обследованных женщин в группах CЕСM+УЗИ (27% и 21% соответственно) и МРТ+УЗИ (21% в каждой группе). В контрольной группе больных в возрасте 50-59 лет было на 13% больше, чем в группе 30-39 лет, что объясняется назначением рентгеновской маммографии при стандартном маммологическом обследовании не ранее 35 лет. Этим же можно объяснить и более низкий процент пациенток в возрасте 20-29 в группе традиционных методов исследования, когда рентгеновская маммография выполнялась только по показаниям. Малое количество пациентов в возрасте старше 60 лет объясняется снижением плотности ткани молочной железы в постменопаузальном периоде и встречается относительно редко.

Диаграмма 5. Распределение больных в исследуемых группах по возрастам.



Все выявленные образования классифицировались по системе BI-RADS ACR 5го пересмотра от 2013. При образованиях, отнесенных в категорию BI-RADS 3-4 по данным комплексного обследования всем пациенткам выполнялась биопсия для верификации диагноза. Результаты полученных данных по результатам биопсий по нозологическим формам приведены в таблице 5 и на диаграмме 6.

Таблица 5. Частота встречаемости различных образований в исследуемых группах.

Образование	CESM + УЗИ		МРТ + УЗИ		РМГ + УЗИ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Киста	7	8,45	1	2,2	40	13,1
Интрамаммарный лимфоузел	1	1,2	1	2,2	0	0
Фиброаденома	10	12	8	18	55	18,2
Фибросклероз	7	8,45	2	4,4	22	7,1
Фиброзно-кистозная болезнь	41	49,4	24	53,2	180	59,6
Рак	17	20,5	9	20	6	2
Всего:	83	100	45	100	303	100

Диаграмма 6. Распределение выявленных изменений в исследуемых группах.



На диаграмме 6 хорошо видно, что большую патологию составила фиброзно-кистозная мастопатия (59,6% для контрольной группы, 53,2% для группы МРТ+УЗИ и 49,4% для группы CESM+УЗИ). Злокачественные новообразования были выявлены в 2% случаев в группе МГ+УЗИ. В группах CESM+УЗИ и МРТ+УЗИ злокачественные процессы были выявлены в каждом пятом случае. Доброкачественные образования (кисты, фибросклероз, фиброаденомы) составили порядка 30% для групп CESM+УЗИ и МРТ+УЗИ и 40% для группы традиционных методов обследования.

2.2. Клиническое обследование

При клиническом осмотре учитывались жалобы (боли, их характер и интенсивность, наличие уплотнений и образований, изменения кожи и соска, наличие и характер выделений из сосков), данные анамнеза (семейная онкологическая история, наличие травм и операций на молочных железах, гинекологический статус, применение гормональной терапии, сопутствующие заболевания).

Всем пациенткам на первом этапе проведен физикальный осмотр в положении стоя с поднятыми вверх и опущенными вниз руками. Оценивались размеры, форма, симметричность молочных желез, состояние кожных покровов и сосково-ареолярного комплексов, проверялось наличие секрета из сосков. Затем проводилась пальпация молочных желез с поднятыми вверх и опущенными руками, при необходимости – в горизонтальном положении. Обязательно исследовалась аксиллярная область, а также над- и подключичные области на предмет увеличенных лимфоузлов или иных узловых образований.

В исследовании принимали участие только пациентки, у которых при пальпации узловых образований не определялось.

2.2. Инструментальное обследование

2.2.1. Рентгеновская диагностика

Цифровая рентгеновская маммография

Исследование проводилось на цифровой маммографической системе Amulet (Fujifilm, Япония), с плоскопанельным детектором прямого преобразования (FPD) с разрешением пикселей 50 мкм. Размеры детектора составляли 24x30см. Полученное изображение автоматически передавалось

на радиологическую информационную станцию с программным обеспечением фирмы Vidar.

Маммография для каждой молочной железы выполнялась в двух стандартных проекциях: прямой (кранио-каудальной СС) и косой (латеро-медиальной MLO). При необходимости исследование дополнялось снимками в боковой проекции (латеро-медиальная LM) и прицельными снимками.

Исследования проводились в вертикальном положении пациентки, лицом к рентгеновской трубке. При выполнении снимков в прямой проекции высота цифрового детектора регулировалась таким образом, чтобы нижний край детектора располагался на уровне нижней переходной складки железы и плотно прилегал к грудной стенке. Молочная железа оттягивалась вперед и укладывалась на приемник таким образом, чтобы избежать формирования складок, сосок выводится на контур. Затем железа компрессировалась специальной прозрачной пластиной и выполнялся снимок. Рентгеновский луч проходит сверху вниз через центр молочной железы.

При правильной укладке железы в прямой проекции на снимке определяется изображение всей молочной железы в латеральной и медиальной ретромаммарной жировой ткани и тенью большой грудной мышцы по краю маммограммы.

Более информативной является косая латеро-медиальная проекция. Данный снимок лучше показывает ретромаммарное пространство, аксиллярную область и верхне-наружный квадрант. При правильном выполнении исследования видна вся ткань молочной железы и подмышечная область, подгрудная складка расправлена и располагается снизу. Сосок выведен на контур. Основным критерием правильности укладки является визуализация большой грудной мышцы по боковой стенке снимка от уровня соска.

Для выполнения исследования женщина разворачивалась лицом к маммографу, рентгеновская трубка и цифровой детектор наклонялись под углом 45°, перпендикулярно большой грудной мышце. Железа вытягивалась и компрессировалась таким образом, чтобы сосок попал на контур и выполнялся снимок. Луч проходит от латеральной верхней точки к нижней медиальной.

Прежде всего оценивалась рентгенологическая плотность молочных желез с использованием системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы) 5го пересмотра, предложенной Американской коллегией радиологов в 2013 году, согласно которой плотность желез подразделяется на 4 категории: A, B, C, D. (Таблица 6)

Таблица 6. Классификация ACR, BI-RADS 5го пересмотра, 2013г. Категории плотности ткани молочной железы

Категория	Характеристика
Категория А.	преобладает жировая ткань, чувствительность метода (маммографии) высокая;
Категория В.	определяются рассеянные участки фиброзно-железистой ткани высокой плотности;
Категория С.	железы неоднородной плотности, небольшие объемные образования могут быть замаскированы плотной фиброзной тканью;
Категория D.	железы очень плотные, чувствительность метода низкая.

После определения плотности тканей молочных желез, оценивали наличие узловых образований, их локализацию, размеры, форму, структуру и контуры. Устанавливалось наличие или отсутствие кальцинатов, их распространённость, размеры и формы, степень подозрительности относительно злокачественности. Выявлялись участки асимметрии и перестройки структуры. Терминология для описания изменений в молочных железах представлена в таблице 7.

Таблица 7. Терминология ACR BI-RADS, 2013.

Выявленное изменение	Характеристика
Узловое образование	<p>Форма</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ овальная, ✓ круглая, ✓ неправильная; <p>Контуры</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ округлые, ✓ дольчатые, ✓ нечеткие, ✓ тяжистые, ✓ спикурообразные; <p>Плотность</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ высокая, ✓ промежуточная, ✓ низкая, ✓ жиросодержащее образование.
Кальцинаты	<p>Типично доброкачественные</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ в коже, ✓ в сосудах, ✓ крупные по типу «попкорна», ✓ линейные по типу «дороги», ✓ округлые, ✓ со светящимся центром, ✓ «milk of calcium», ✓ в рубцовой ткани. <p>Подозрительные на злокачественность</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ аморфные, ✓ крупные гетерогенные, ✓ плеоморфные, ✓ гетерогенные линейные и ветвящиеся <p>Распространение</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ диффузные, ✓ регионарные, ✓ сгруппированные, ✓ линейные, ✓ сегментарные.
Структурные перестройки и асимметрии	<p>Асимметрии</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ крупные, ✓ очаговые, ✓ развивающиеся
Изменения, ассоциированные со злокачественным процессом	<p>Втяжение соска Втяжение кожи Истончения кожи Утолщение кожи Аксиллярная лимфаденопатия Тяжистая перестройка структуры Кальцинаты</p>
Локализация	<p>Сторона Квадрант Глубина Расстояние от соска</p>

Таблица 8. Классификация ACR BI-RADS, 2013 год.

Категория	Характеристика
BI-RADS 0.	Незаконченное обследование Невозможно прийти к однозначному выводу по результатам визуализации, необходимо дообследование. Эта категория правомерна при скрининговых обследованиях.
BI-RADS 1.	Норма Нормальные результаты маммографии, нет образований, нарушений архитектоники или подозрительных кальцинатов.
BI-RADS 2.	Доброкачественные изменения Интервал наблюдения как при норме.
BI-RADS 3.	Наиболее вероятно доброкачественное образование До 98% вероятности того, что процесс доброкачественный, контрольная визуализации через 3 месяца для образования, 6 месяцев для микрокальцинатов.
BI-RADS 4.	Образование подозрительное на злокачественное 4a пальпируемое солидное образование частично округлой формы с сонографическими признаками фибroadеномы, пальпируемой кисты или абсцесса молочной железы. Вероятность злокачественности низкая (до 10%) и после выполнения биопсии возможно наблюдение. 4b образование и скопление микрокальцинатов с промежуточной вероятностью злокачественности. Рекомендовано выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии или core-биопсии. Для определения дальнейшей тактики оценивается сочетание клинических характеристик образования и заключений патогистологии. Округлой формы образование с нечеткими контурами может наблюдаться в случае фибroadеномы или должно быть хирургически удалено в случае папиллярного образования. Вероятность злокачественности 11-50%. 4c включает образования солидного характера с нечеткими контурами и/или наличием сгруппированных плеоморфных кальцинатов. Вероятность злокачественности 51-95%.
BI-RADS 5.	Высоко подозрительный на злокачественный процесс Все выявленные признаки указывают на наличие рака молочной железы, необходимо проведение биопсии или операции.
BI-RADS 6.	Гистологически верифицированный злокачественный процесс в молочной железе

Согласно совокупности всех выявленных данных, все обнаруженные изменения относились к одной из категорий системы BI-RADS 5го пересмотра, разработанной Американской коллегией радиологов в 2013 году (таблица 8).

Двуэнергетическая контрастная спектральная маммография
(CESM)

Исследование проводилось на цифровом маммографе Senographe Essential GE Healthcare (General Electric, США) с использованием плоскопанельного детектора на основе йодида цезия, размером поля 24x31 см, матрицей изображения 2394x3062 с шагом пикселей 100 мкм и специального программного обеспечения, производящего быстрое получение и обработку изображений сразу в двух энергетических режимах (рисунок 1).

Рисунок 1. Маммографическая рабочая станция Senographe Essential GE Healthcare (GE, the USA).



В качестве анода во всех исследованиях используется родий. Для получения низкоэнергетических снимков применяются молибденовые и родиевые фильтры при пиковом киловольтaje (kVp) в диапазоне от 27 до 31, как при обычной цифровой рентгеновской маммографии. Для получения изображения с высокой энергией используется родиевый и дополнительный медный фильтры для увеличения видимости низких концентрация йода при пиковом киловольтaje (kVp) 46-47.

Особенностью нашего исследования стал "up-grade" аппарата Senographe Essential GE Healthcare, установленного в нашем центре в 2007г. Усовершенствование заключалось в установке нового программного обеспечения, что оказалось экономически выгодным и позволило продлить срок службы оборудования.

Противопоказаниями к выполнению исследования было: период беременности и лактации, наличие индивидуальной непереносимости йодсодержащих препаратов, почечная недостаточность. Исследование также не выполнялось пациенткам с силиконовыми имплантатами в молочных железах.

Методика выполнения двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM)

Исследование проводится после внутривенного болюсного введения контрастного вещества с использованием силового инжектора Medrad® Stellant® (Bayer AG, Германия). В качестве контраста используются водорастворимые низкоосмолярные неионные йодсодержащие препараты (иопромид, омнипак, ультравист 370 и др.) (рисунок 2).

Рисунок 2. Силовой инъектор Medrad® Stellant® (Bayer AG, Germany).



Выполняется однократная внутривенная инъекция контрастного вещества из расчета 1-1,5 мл/кг массы тела со скоростью 1,5 мл/с. Катетер устанавливается в кубитальную вену на руке. Одновременно с введением контраста запускается отсчет времени исследования. В среднем введение контрастного препарата занимает 1,5-2 минуты.

Далее рентгенолаборант выполняет маммографическое исследование в стандартных проекциях. Последовательность выполнения исследования выглядит следующим образом:

Первая - кранио-каудальная (прямая) проекция незаинтересованной молочной железы;

Вторая- кранио-каудальная (прямая) проекция заинтересованной молочной железы (предполагается наличие патологического очага);

Третья - латеро-медиальная (косая) проекция заинтересованной молочной железы (предполагается наличие патологического очага);

Четвертая - латеро-медиальная (косая) проекция незаинтересованной молочной железы.

Данная последовательность соблюдается для обеспечения максимального накопления контрастного вещества в зоне интереса для

лучшей ее визуализации. Общая продолжительность исследования не превышает 7 минут.

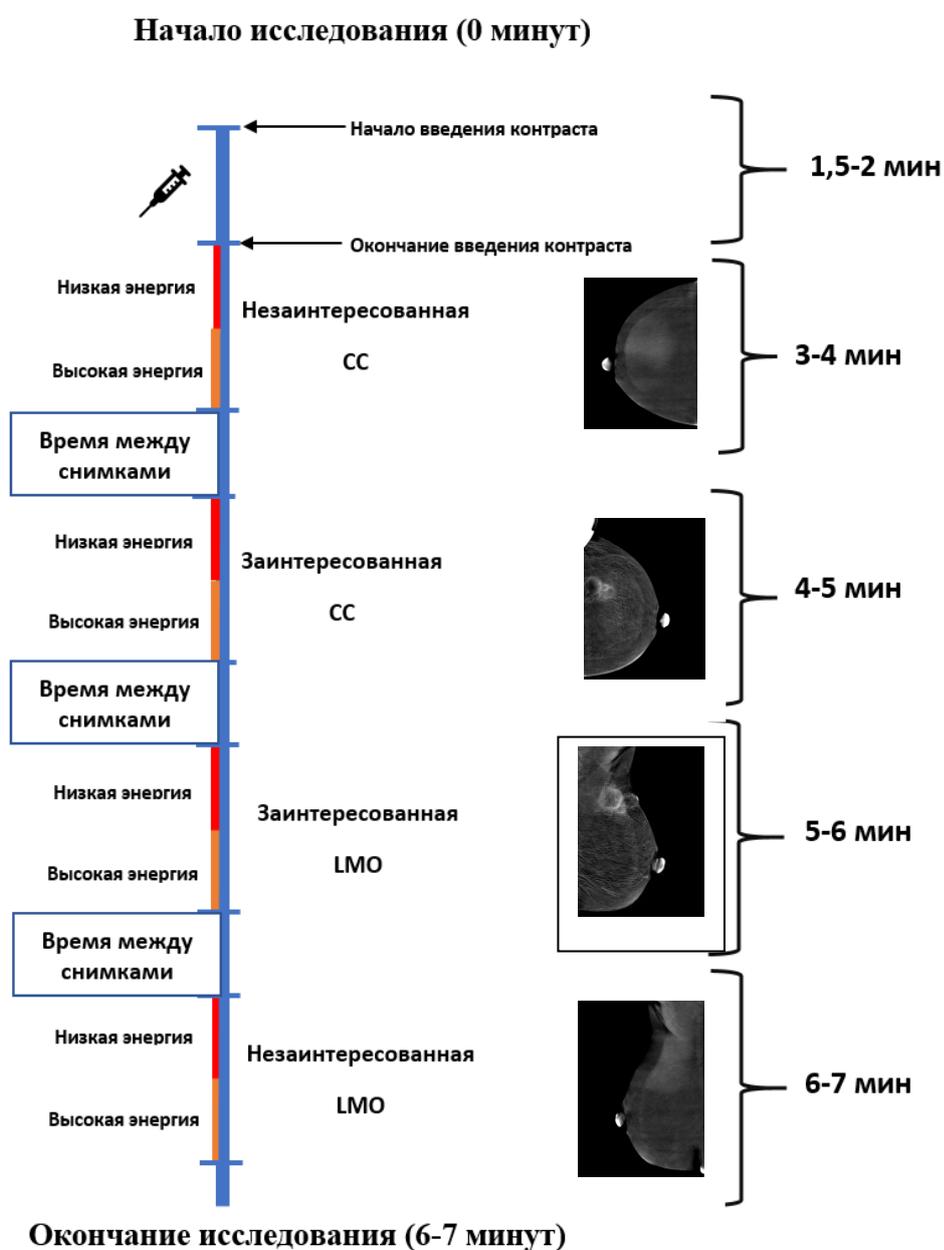
Во время одной кратковременной компрессии (не более 15 секунд) последовательно, с очень коротким интервалом около 1,5 секунд, программное обеспечение CESM автоматически выполняет пару снимков (низкой и высокой энергии) для каждой проекции. Это уменьшает вероятность двигательных артефактов и несоответствия между двумя снимками. Схематичная последовательность выполнения контрастной маммографии (CESM) представлена на рисунке 3.

После выполнения снимков специальный процессор выполняет обработку изображений с информацией о накоплениях контрастного вещества в молочных железах, которые затем переносятся на рабочую станцию врача.

При этом общая рентгеновская доза, получаемая пациентом при одномоментном выполнении пары снимков с низкой и высокой энергией в зависимости от толщины молочной железы и тканевого состава (от 0 до 100% железистой ткани) приблизительно соответствует 1,2 дозы, получаемой при стандартной цифровой рентгеновской маммографии (средняя доза при выполнении снимка с низкой энергией эквивалентна средней дозе одной обычной маммографии, доза высокой энергии составляла примерно 1/5 от дозы обычной маммографии).

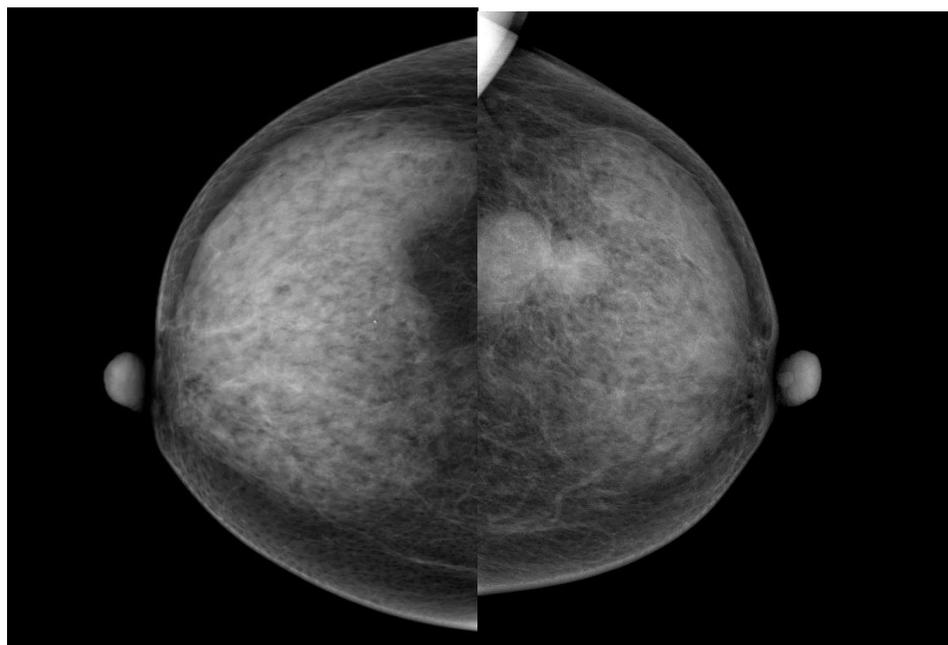
Рисунок 3. Схематическое изображение этапов проведения исследования двуэнергетической спектральной контрастной маммографии (CESM).

Методика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM).



Оценка полученных результатов

Оцениваются два набора снимков: низкоэнергетический, соответствующий традиционной рентгеновской цифровой маммографии и субтракционный снимок, полученный путем вычитания высокоэнергетического изображения из низкоэнергетического (рисунок 4).



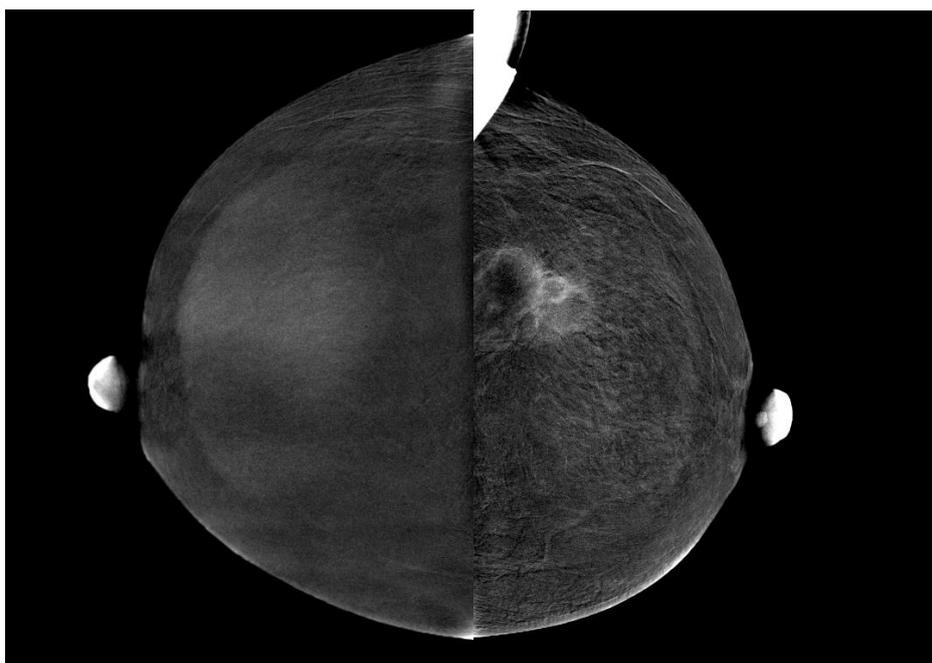
А

Б



В

Г



а

б



в

г

Рисунок 4. Изображение, получаемые при двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM). А – низкоэнергетическое изображение, правая молочная железа, СС. Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория D), узловых образований не определяется. Б - низкоэнергетическое изображение, левая молочная железе, СС. Плотный железистый фон (категория D), в верхне-наружном квадранте определяются два рядом расположенных опухолевых узла с тяжистыми очертаниями. В - низкоэнергетическое изображение, правая молочная железе, LMO. Плотный железистый фон (категория D),

узловых образований не определяется. Г - низкоэнергетическое изображение, левая молочная железа, ЛМО. Плотный железистый фон (категория D), в верхне-наружном квадранте определяются два рядом расположенных опухолевых узла с тяжистыми очертаниями, один из которых прилежит к коже.

а – субтракционное изображение, правая молочная железа, СС. Слабое диффузное накопление контрастного вещества. б - субтракционное изображение, левая молочная железа, СС. В верхне-наружном квадранте определяется кольцевидное накопление контраста с увеличением глубины цвета в центральных отделах. в - субтракционное изображение, правая молочная железа, ЛМО. Слабое диффузное накопление контрастного вещества. г - субтракционное изображение, левая молочная железа, ЛМО. В верхне-наружном квадранте определяется кольцевидное накопление контраста с увеличением глубины цвета в центральных отделах.

Оценка проводилась согласно разработанному нами стандартизированному протоколу исследования.

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание низкоэнергетического изображения:

1. Структура представлена:

- железистая ткань;
- фиброзная ткань;
- смешанная;
- жировая ткань;

2. Степень выраженности:

- выражена;
- средней степени выраженности;
- слабо выражена;
- не выражена;
- указать по категории ACR;

3. Ассиметрия:

- есть /нет

4. Сосудистый рисунок:

- нарушен /не нарушен;
- гиперваскуляризация: есть/нет;

5. Кожа:

- утолщена /не утолщена;
- отек: есть/нет;

6. Подкожно-жировая клетчатка:

- изменения: есть/нет;

7. Сосок:

- втяжение: есть/нет;

8. Перестройка структуры:

- есть/нет;
- локализация (квадрант);
- размеры;

9. Кальцинаты:

- локализация (по квадрантам);
- крупные/средние/микро;
- одиночные/множественные;
- форма кальцинатов («попкорн», «мокрый сахар» и т.д.);
- сгруппированные/не сгруппированные;
- диффузно расположенные /рассеянные;
- указать размеры/площадь (в случае сгруппированных);

10. Тень образования:

- есть/нет; количество;
- локализация (квадрант);
- форма: округлая/овальная; правильная/неправильная; однородная/неоднородная;
- контуры: четкие/нечеткие; полициклические/тяжистые/лучистые;
- включения кальция: есть/нет, микро/макро);

11. Аксиллярная область

- Тень образования: есть/нет;
- форма: округлая/овальная; правильная/неправильная;
- контуры: четкие/нечеткие; полициклические/тяжистые/лучистые;
- включения кальция: есть/нет; микро/макро;
- Лимфоузлы: - есть/нет; размеры

Описание контрастного (субтракционного) изображения:

1. Указать локализацию, где накапливается контрастный препарат:

- Правая молочная железа/левая молочная железа

- квадрант /или квадранты

2. Указать степень накопления контрастного вещества в молочной железе в соответствии с системой BIRADS:

- высоко интенсивная /неинтенсивная (категория 5/4)

- средняя (категория 3)

- низкая (категория 2)

- не накапливает (категория 1)

3. Форма накопления:

- округлая

- овальная

- кольцевидная

- неправильная

- диффузная

4. Структура:

- однородная/неоднородная

5. Контруры полученного изображения:

- четкие/нечеткие

6. Оценить степень накопления (яркость) контрастного вещества, используя стандартизованные показатели программы VIDAR по шкале от 1 до 5:

1-железистая ткань/жировая ткань

2-мастопатия

3-доброкачественное образование

4-узловая форма мастопатии/фибросклероз/рак?

5-рак

7. Аксиллярная область:

- Лимфоузлы: есть/нет

- накапливают контрастное вещество/не накапливают

- интенсивность накопления: высокая/низкая

3. Сопоставление полученных изображений

Например: выявленное высокоинтенсивное накопление контрастного препарата в молочной железе сочетается с участком скопления микрокальцинатов

4. Заключение:

плотность по ACR, яркость по VIDAR, категория BIRADS

5. Рекомендации:

- контрольное обследование

- биопсия

- консультация хирурга

2.3.2. Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах экспертного класса Siemens Acuson 2000 (Siemens AG, Германия) и Esaote MyLab™ ClassC (Esaote SpA, Италия) с линейными мультисекторными датчиками 8-15 МГц.

УЗИ молочных желез проводилось в горизонтальном положении пациентки с поднятыми вверх руками и обычно начиналось с верхне-наружного квадранта одной из молочных желез и одноименной аксиллярной области, для чего женщина располагалась на противоположенном боку. Датчик располагался перпендикулярно коже, довольно плотно, но без компрессии и последовательно перемещался от периферии железы к соску. Затем пациентка укладывалась на спину и обследовались внутренние квадранты обеих молочных желез, и, наконец, верхне-наружный квадрант и аксиллярная область второй молочной железы.

Во время исследования оценивалось состояние кожи, подкожно-жировой клетчатки, структура железы и соотношение железистой, жировой и фиброзной тканей.

При выявлении патологических изменений учитывалась их локализация, форма, контуры, эхогенность, структура, размеры, наличие или отсутствие микрокальцинтов.

С целью уточняющей диагностики при выявлении патологического очага дополнительно применялись опции цветного доплеровского картирования и эластографии.

Полученные данные оценивались по классификации ACR BI-RADS US 2013, предложенной Американской коллегией радиологов для ультразвуковых методов исследования.

2.3.3. Магнитно-резонансная томография

МРТ молочных желез выполнялось на аппарате Vantage ATLAS (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и с использованием поверхностной мамма-катушки.

Пациентки в пременопаузе проходили исследование между 5-12м днями менструального цикла. Исследование проводилось в горизонтальном положении пациентки, лежа на животе, руки укладывались вдоль тела. Молочные железы максимально глубоко заводились в катушку без значительного сдавления во избежание наличия двигательных артефактов. Парамагнетик (Магневист) в количестве 20 мл подавался через катетер, установленный в кубитальной вене, посредством автоматического инжектора со скоростью 1,5-3 мл/сек.

МР-маммография начиналась с преконтрастных T2ВИ, T2FatSat (в аксиальной, сагитальной и, при необходимости, фронтальной проекциях) и T1ВИ (аксиальной проекции). Желательным условием было попадание в поле обзора аксиллярных областей, надключичных ямок, грудной стенки и переднего средостения.

Обязательной последовательностью являлась T2FatSat – взвешенное динамическое контрастное усиление (3D AX Dynamic Fast). Кроме того, в завершении исследования выполнялся ряд специфических секвенций в аксиальной, сагитальной, а в некоторых случаях и в фронтальной проекциях (AX 3D T1 FatSat, Post T1FatSat, AX 3D Post Gd).

Продолжительность исследования от 40 до 60 минут.

Затем выполнялась постпроцессорная обработка полученных изображений с выполнением цифровой субтракции, построением МР-реконструкция (проекций максимальной интенсивности), а также динамических кривых накопления и выведения контрастного вещества.

Полученные данные оцениваются согласно классификации ACR BI-RADS MRI 2013, представленной в Таблице 9.

Таблица 9. Классификация ACR BI-RADS MRI, 2013.

Категория	Определение	Вероятность злокач-ти	Рекомендации
BI-RADS 0	Обследование не окончено	-	Обследование
BI-RADS 1	Норма	0%	Обычный МРТ скрининг
BI-RADS 2	Доброкачественное образование	0%	Обычный МРТ скрининг
BI-RADS 3	Вероятно доброкачественное образование	<0, но ≤2%	Наблюдение через 6 месяцев
BI-RADS 4	Образование, подозрительное в отношении злокачественности	2-95%	Биопсия
BI-RADS 5	Высоко подозрительное в отношении злокачественности	≥95%	Биопсия
BI-RADS 6	Подтвержденный злокачественный процесс	-	Хирургическое лечение

Разделение на категории, производят по сумме баллов, выставленных при описании выявленных изменений. Критерии оценки выявленных изменений приведены в таблице 10.

Таблица 10. Терминология и классификационная схема ACR BI-RADS MRI, 2013.

Количество фиброзно-железистой ткани	- практически полностью жировая ткань; - единичные участки фиброзно-железистой ткани; - гетерогенная фиброзно-железистая ткань; - практически полностью фиброзно-железистая ткань.
Фон, контрастное усиление	- уровень (минимальное, слабое, умеренное, выраженное); - симметрия (симметричный, асимметричный).
Тип образования	- фокус (точка накопления так мала (<5мм), что не может быть охарактеризована; - узел (образование с ограниченными контурами); - не узловое накопление (область накопления контрастного вещества без четких контуров)
Узел	- форма (овальная, округлая, неправильная); - края (четкие, нечеткие, неправильные, тяжистые);

	- характер накопления (гомогенный, гетерогенный, кольцевидное и др)
Неузловое накопление	- распространение (очаговое, линейное, сегментарное, регионарное, многоочаговое, диффузное); - характер накопления (гомогенное, гетерогенное, сливающиеся и др)
Неконтрастируемые находки	Кисты, послеоперационные изменения (серомы, гематомы), неконтрастные узлы, перестройки структуры, сигналы от инородных тел
Ассоциированные черты	- изменения соска (втяжение, инвазия); - изменения кожи (втяжение, инвазия, отечность, истончение); - аксиллярная лимфаденопатия; - структурная перестройка тканей; - инвазия в грудные мышцы или грудную стенку
Жирсодержащие образования	Лимфоузлы, норма, жировой некроз, гамартома, послеоперационные серомы и гематомы
Локализация	- локализация; -глубина
Оценка кинетической кривой	- первичная фаза (медленная, средняя, быстрая); - отсроченная фаза (постоянная, плато, вымывание)

При оценке динамических параметров контрастирования выделяют три типа графической зависимости (диаграмма 7):

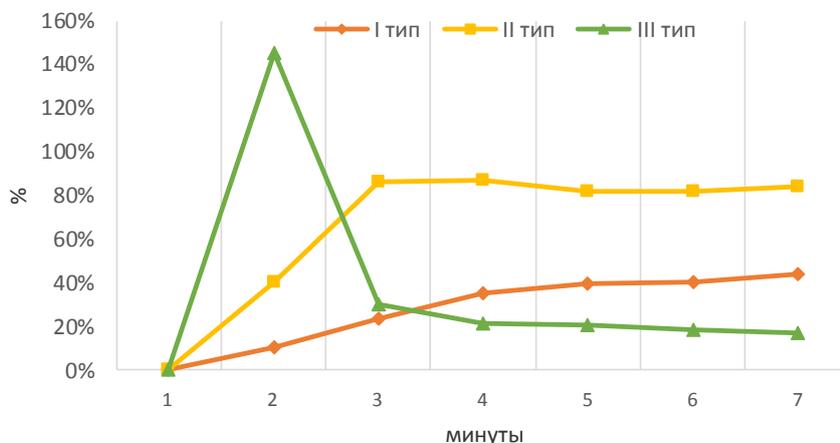
I тип – линейное нарастание интенсивности МР-сигнала во время всего исследования;

II тип – нарастание интенсивности МР-сигнала в течение первых 2-3 минут с последующей фазой плато;

III тип – максимальное нарастание интенсивности МР-сигнала в первые минуты с последующим резким снижением интенсивности сигнала.

I тип кривой более характерен для доброкачественных образований. II и III типы кривых характерны для злокачественных процессов в молочных железах.

Диаграмма 7. Типы кривых изменения интенсивности сигнала при динамическом контрастном усилении (кривые «интенсивность – время»).



2.4. Интервенционные методы исследования

При выявлении изменений, оцененных категорией BI-RADS 3-5 выполнялось инвазивное вмешательство.

Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ультразвукового исследования.

Исследование выполнялось в горизонтальном положении пациентки на спине или на боку в зависимости от расположения образования, с заведенными за голову руками. В патологический очаг под контролем УЗИ вводилась игла 21G и проводилась медленная аспирация.

Полученный материал наносился на предметные стекла и направлялся на цитологическое исследование.

Трепан-биопсия (core-биопсия) узлового образования молочной железы под контролем ультразвукового исследования с использованием системы «пистолет-игла».

Процедура выполнялась в горизонтальном положении пациентки. После предварительного обезболивания кожи и подлежащих тканей раствором анестетика (ропивакаин, лидокаин, новокаин) скальпелем выполняется разрез кожи длиной до 0,5см. Под УЗИ контролем к образованию подводилась игла и выполнялся «выстрел», во время которого происходит забор образца ткани из очага интереса.

Биопсия проводилась с помощью специального пистолета фирмы Manan (PROMAG 2.2) с глубиной «выстрела» 15мм и 22мм и игол диаметром 12- gauge и 14-gauge.

Полученный материал направляется на цитологическое и гистологическое исследования.

Трепан-биопсия (core-биопсия) узлового образования молочной железы под контролем цифровой стереотаксической приставки с использованием системы «пистолет-игла».

Данное вмешательство использовалось для образований, определяющихся только рентгенологически. Исследование проводится на аппарате Senographe Essential GE Healthcare (General Electric, США) с использованием специализированной цифровой стереотаксической приставки. После предварительной разметки на коже в проекции предполагаемого образования, пациентка усаживается на стул, лицом к аппарату. Железа укладывается на детектор изображения таким образом, чтобы размеченный участок попал в середину окошка на компрессионной пластине. Затем выполняется серия снимков с увеличением в прямой проекции и под углами +15° и -15°.

В полученных снимках специальным курсором отмечается зона интереса, избегая кровеносных сосудов. Автоматически производятся расчеты и позиционер выдвигается в нужное положение. Затем производят обезболивание кожи и подлежащих тканей, делают небольшой разрез кожи до 0.5см длиной. В позиционер устанавливается пистолет с взведенной иглой и выполняется «выстрел», происходит забор материала.

Биопсия проводилась с помощью специального пистолета фирмы Manan (PROMAG 2.2) с глубиной «выстрела» 15мм и 22мм и игл диаметром 12- gauge и 14-gauge.

Полученный материал направляется на цитологическое и гистологическое исследования.

Ввиду выполнения контрастной маммографии (CESM) и core-биопсии под контролем стереотаксической приставки на одном аппарате, при необходимости исследования выполнялись друг за другом со сменой приставок, что приводило к уменьшению времени до установления окончательного диагноза.

2.5. Статистическая обработка данных

Оценка методов лучевой диагностики производилась на основании определения их чувствительности, специфичности и точности.

Чувствительность (Se) - это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов. Показывает вероятность выявить заболевание, если оно имеется в действительности. Чем выше чувствительность, тем чаще будет выявляться заболевание, тем эффективнее метод. С другой стороны, если высокочувствительные методы диагностики оказываются отрицательными, то наличие заболевания

маловероятно. Таким образом, эти методы могут применяться на ранних стадиях диагностики с целью сузить круг поисков.

Определяется по формулам:

$$1) Se = \frac{TP}{D} \times 100\%$$

где TP – истинно положительные результаты исследования;

D - количество всех заболевших.

$$2) Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

Где TP – истинно положительные результаты исследования;

FN – ложноотрицательные результаты исследования.

Специфичность (Sp) - это способность диагностического метода не давать положительный результат при отсутствии заболевания, который определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. Показывает вероятность не выявить заболевание, если оно не имеется. Чем специфичнее метод, тем надежнее подтверждается заболевание, тем эффективнее метод. Высокоспецифический метод исследования применяется на втором этапе диагностике при суженном количестве диагнозов, для более точного определения диагноза. С другой стороны, высокоспецифичные методы исследования допускают более частый пропуск заболевания.

Определяется по формулам:

$$1) Sp = \frac{TN}{D} \times 100\%$$

где TN – истинно отрицательные результаты исследования;

D - количество всех здоровых.

$$2) Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

Где TN – истинно отрицательные результаты исследования;

FP – ложноположительные результаты исследования.

Точность (Ac) – доля истинно верных заключений среди всех обследованных пациентов (как положительных, так и отрицательных). В зарубежной литературе этот термин называется *diagnostic efficiency (De)* – *диагностическая эффективность*. Показывает сколько всего верных диагнозов установлено с помощью данного метода.

Определяется по формулам:

$$Ac = \frac{TP + TN}{D + D^-} \times 100\%$$

где TN – истинно отрицательные результаты исследования;

TP – истинно положительные результаты исследования;

D⁻ - количество всех заболевших.

D⁺ - количество всех здоровых.

$$Ac = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \times 100\%$$

Где TN – истинно отрицательные результаты исследования;

TP – истинно положительные результаты исследования;

FP – ложноположительные результаты исследования;

FN – ложноотрицательные результаты исследования.

Истинно положительный/отрицательный результат – случай положительного/отрицательного совпадения предварительного и заключительного результатов.

Ложноположительный/отрицательный результат – случай положительного/отрицательного несовпадения предварительного и заключительного результатов.

Прогностическая ценность метода (predictive value – pv) – вероятность наличия/отсутствия болезни при условии известного результата диагностического метода. Прогностическая ценность рассчитывается на основании данных чувствительности и специфичности.

Прогностичность положительного результата (predictive value positive, PVP) является частотой его совпадения с окончательным диагнозом, насколько вероятно наличие болезни при положительных результатах исследования. Зависит от чувствительности метода.

Определяется по формулам:

$$1) PVP = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

где TP – истинно положительные результаты исследования;

FN – ложноотрицательные результаты исследования.

Прогностичность отрицательного результата (predictive value negative, PVN) - является частотой его совпадения с отсутствием заболевания, насколько вероятно, что заболевание отсутствует при отрицательных результатах исследования. Зависит от специфичности метода.

Определяется по формулам:

$$1) \quad PVN = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

где TN – истинно отрицательные результаты исследования;

FP – ложноположительные результаты исследования.

Для выбора пороговых значений количественных параметров диагностических методов использовался ROC-анализ. Для анализа использовался пакет статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 23 для Windows.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОК С НЕПАЛЬПИРУЕМЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ ТКАНЕЙ

3.1. Рентгеновская семиотика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM).

Рентгенологическая семиотика заболеваний молочных желез давно стандартизирована и широко используется в практике врачей-рентгенологов. В настоящее время для описания изображений, полученных при традиционной рентгеновской маммографии, используется терминология системы BI-RADS пятого пересмотра от 2013 года, утвержденная Американской коллегией радиологов (American College of Radiology, ACR). Эта система является международным стандартом и в России получила широкое применение. Однако стандартизованные протоколы заключений зачастую отстают от новых цифровых технологий в различных областях лучевой диагностики, в том числе маммографии. Новая методика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM), получившая свое признание в США и в Европе в 2011 году до сих пор не имеет семиотической трактовки полученных данных. В настоящее время попытки оценить полученные изображения с помощью системы BI-RADS в отношении степени накопления контрастного вещества при CESM были достаточно условны и субъективны.

Методика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) представляет собой симбиоз традиционной цифровой рентгеновской маммографии с субтракционным наложением второго «лекального» изображения, где нивелируются детали изображения и отчетливо видно накопление контрастного препарата в зоне патологического очага.

Чтение снимков начинается с низкоэнергетических изображений. Как и при традиционной рентгеновской маммографии оценивается кожа молочной железы и ее сосково-ареолярный комплекс на предмет их утолщения или втяжения. Далее просматривается премаммарная и ретроромарная клетчатки, оценивается их прозрачность, которая может снижаться при отеке железы, выявляются возможные образования или участки асимметрии в пределах клетчатки. Характеризуется структура молочной железы и ее плотность (категории А, В, С и D по классификации BI-RADS ACR 2013). На этом фоне определяется наличие или отсутствие узловых образований, участков асимметрии и перестройки структуры ткани молочной железы, наличие кальцинатов. Выявленные изменения характеризуют согласно терминологии системы BI-RADS (ACR, 2013) по контурам, форме, распространенности и прочим категориям.

Дополнительно с низкоэнергетическими снимками, врач-рентгенолог описывает субтракционные изображения, на которых присутствуют только участки накопления контрастного вещества без структур железы.

В нашем исследовании выявленные накопления контрастного вещества оценивались как очаговые и диффузные. При выявлении очагового накопления описывались контуры образования, его форма, размеры и локализация. Особое значение для контрастной маммографии (CESM) имела степень накопления контрастного вещества в образовании, характеризующая усиленный кровоток в нем. В мировой литературе не было найдено ни одного метода объективной оценки степени контрастного накопления, во всех существующих исследованиях она оценивалась на усмотрение врача-рентгенолога.

Нами предпринята попытка объективно оценить насколько сильно накапливается контрастное вещество в выявленном образовании. Для этого

использовалась функция оценки средней (avg) глубины цвета, представленная в программном обеспечении фирмы VIDAR (Россия).

Рентгеновское изображение является монохромным и негативным и, чем «белее» выглядит зона накопления контрастного вещества в тканях молочной железы на снимке, тем выше глубина цвета этого участка (тем оно «чернее»). В зависимости от степени накопления контрастного вещества все выявленные изменения были разделены на высоко-, средне-, и низкоконтрастные и не контрастные.

Анализ субтракционных маммограмм показал следующую тенденцию: средняя (avg) глубина цвета для высококонтрастных образований находилась в интервале 2140,00-2068,81 (среднее значение – 2111,66). Для среднеконтрастных очагов средняя глубина цвета в интервале – 2086,15-2032,81 (среднее значение – 2076,38). Низкоконтрастные образования показали среднюю глубину цвета в интервале 2088,84-2008,62 (среднее значение – 2043,44) (таблица 11).

Таблица 11. Характеристика средних значений глубины цвета очага накопления контраста в молочной железе

	низко-контрастные	средне-контрастные	высоко-контрастные
Средне арифм.	2043,44	2076,38	2111,66
Max	2088,84	2086,15	2140
Min	2008,62	2032,81	2068,81
Ср. кв. отклонение	24,28	17,69	28,3

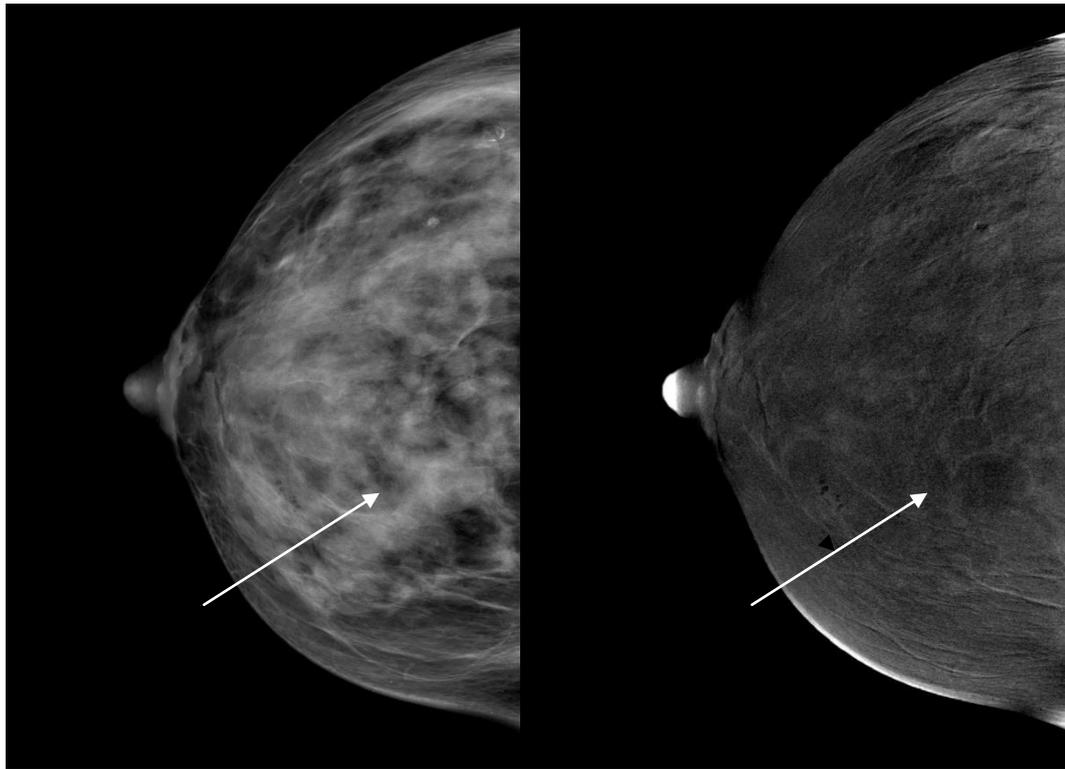
Согласно разработанному стандартизированному протоколу обследования нами описана следующая семиотическая картина различных патологий молочных желез.

3.1.1. Доброкачественные изменения молочных желез

Киста

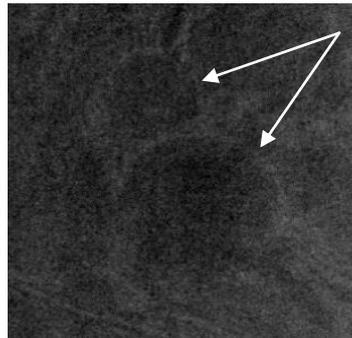
Кисты – одно из наиболее часто встречающихся образований в молочных железах. Среди контрастных маммограм, выполненных в нашем центре, кисты встретились у 7 (8,5%) женщин. На низкоэнергетических снимках кисты на плотном фоне железы чаще всего не определяются. В других случаях данные образования могут визуализироваться на снимках в виде тени мягкотканного узлового образования с четкими ровными контурами.

Кисты на субтракционных снимках имеют довольно характерный вид очагового образования с четкими ровными контурами, неконтрастным центром и низкоконтрастным ободком, так называемое "кольцевидное" накопление контрастного вещества (67% выявленных кист) (рисунок 5). В более редких случаях кисты могут быть представлены низкоконтрастными очаговыми образованиями с четкими ровными округлыми или овальными контурами (22,2%) – avg 2030,16. 11% кист на субтракционных снимках не определялась.



A

B



C

Рисунок 5. Множественные кисты молочных желез. А – правая молочная железа, кранио-каудальная проекция, низкоэнергетическое изображение. Выраженная фиброно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория D). На этом фоне определяются тени множественных образований с округлыми четкими ровными контурами. В - правая молочная железа, кранио-каудальная проекция, субтракционное изображение. С – субтракционное изображение, прицельный снимок. Определяются множественные образования с кольцевидным контуром, слабо накапливающим контрастное вещество по периферии (стрелка).

Фиброденома

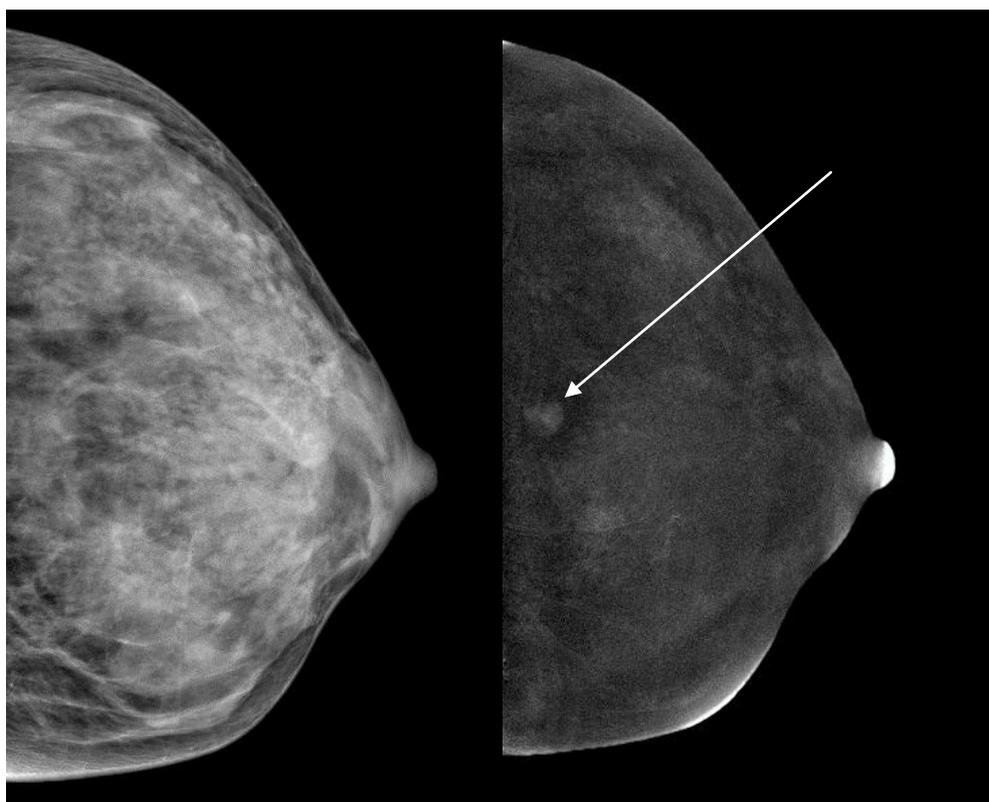
Фиброаденома – доброкачественное узловое образование молочных желез. В нашем исследовании фиброаденомы встречались в 10 (12%) случаях.

На низкоэнергетических снимках фиброаденомы могут быть представлены тенью узлового образования с четкими ровными контурами. В некоторых случаях на снимках с низкой энергией фиброаденома может быть не выявлена.

На субтракционных снимках 30% наблюдений фиброаденомы не определялась. В остальных случаях к данной категории образований относились очаговые накопления контрастного вещества округлой или овальной формы, которые характеризовались четкими контурами на 40% и нечеткими на 30% снимков.

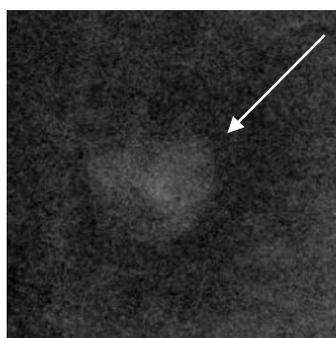
По интенсивности накопления контрастного препарата фиброаденомы относились в средне- и низкоконтрастным (средняя (avg) глубина цвета в очаге 2043,44 и 2076,38).

Примеры изображения фиброаденом по данным двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) представлены на рисунках 6-7.



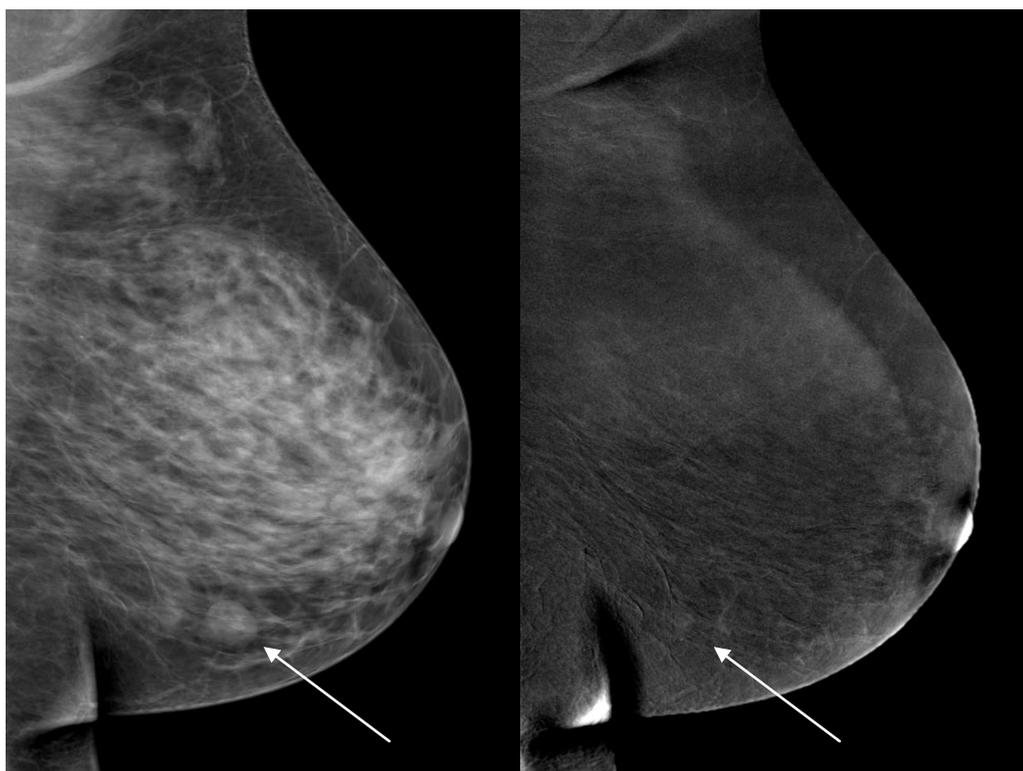
A

B



C

Рисунок 6. Фиброаденома левой молочной железы. А – низкоэнергетический снимок, кранио-каудальная проекция (СС). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория D), на фоне которой узловых образований не определяется. В – субтракционный снимок, кранио-каудальная проекция (СС). На границе верхних квадрантов определяется очаговое накопление контрастного вещества. С – субтракционное изображение, прицельный снимок. Очаг низкоинтенсивного накопления контрастного вещества (avg 2054,91) с четкими ровными контурами (стрелка).



А

В

Рисунок 7. Фиброаденома левой молочной железы. А – низкоэнергетический снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия (категория С), на фоне которой в проекции нижних квадрантов определяется узловое образование с четкими ровными контурами овальной формы (стрелка). В – субтракционный снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). Накопления контрастного вещества не определяется.

Фибросклероз

Фибросклероз среди всех выявленных нозологических форм составил 8,5% (7 случаев). На низкоэнергетических снимках фибросклероз был представлен участками тяжистой перестройки и/или скоплениями микрокальцинатами (рисунок 8).

На субтракционных снимках у 28% пациенток с фибросклерозом накопление контрастного вещества не отмечалось. Выявленные накопления

имели неправильную или округлую формы с нечеткими неровными контурами, низкой (57%) или средней (14%) интенсивности.

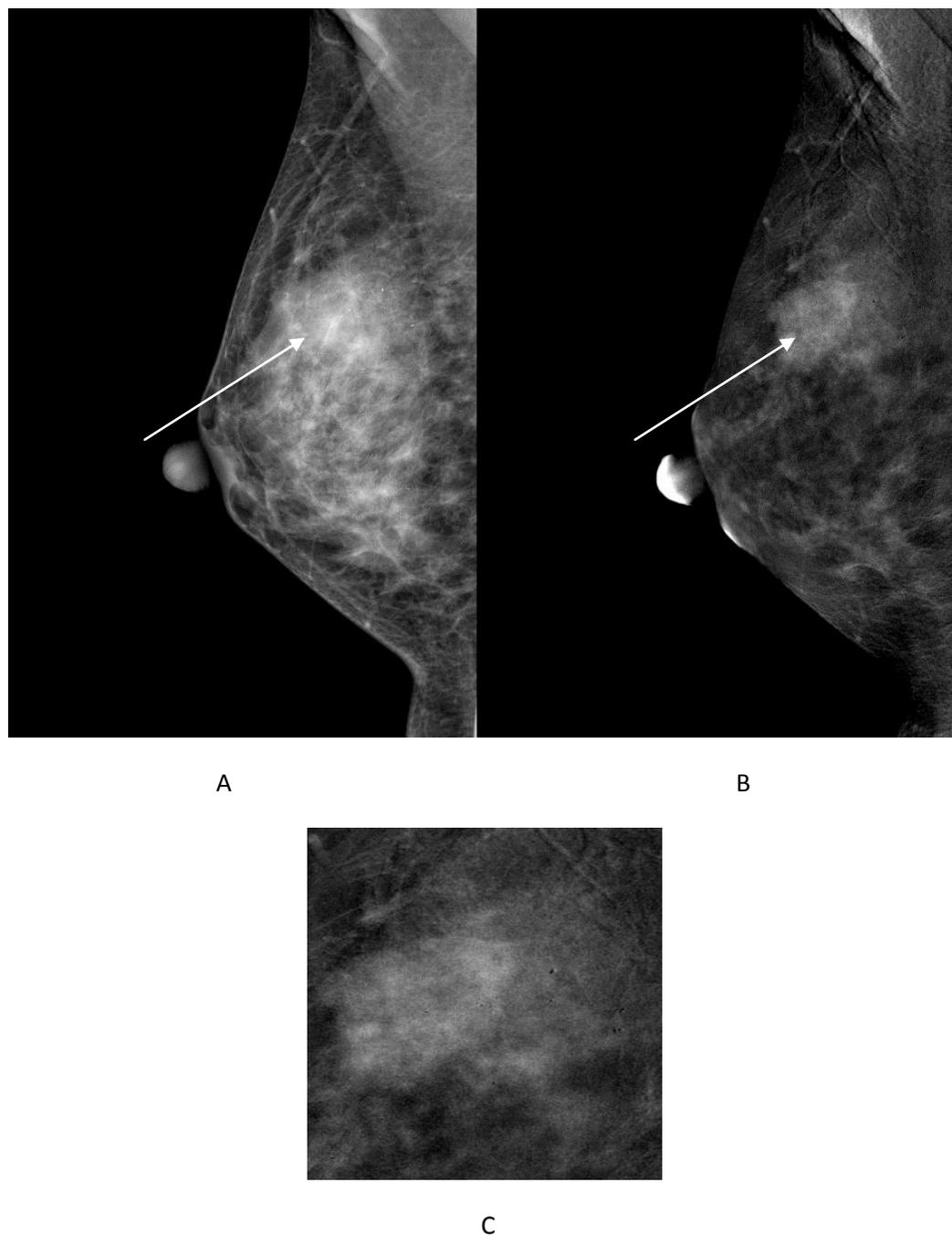


Рисунок 8. Фибросклероз правой молочной железы. А – низкоэнергетический снимок, латеро-медialная проекция (ЛМО). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория D), на фоне которой узловых образований не определяется. В верхне-наружном квадранте участок скопления плеоморфных микрокальцинов (стрелка). В – субтракционный снимок, латеро-медialная проекция (ЛМО). В верхне-наружном квадранте определяется очаговое накопление контрастного вещества, соответствующее участку скопления микрокальцинов (стрелка). С – субтракционное изображение, прицельный снимок. Очаг среднеконтрастного неоднородного накопления контрастного вещества (avg 2065) с нечеткими неровными контурами.

Узловая мастопатия

Узловая мастопатия в нашем исследовании была представлена в единичном случае. Очаговое накопление контрастного вещества имело среднюю интенсивность накопления контрастного вещества (avg 2085,92), нечеткие неровные контуры, неправильную форму образования. Данные черты затрудняли дифференциальную диагностику со злокачественным образованием молочной железы (рисунок 9).

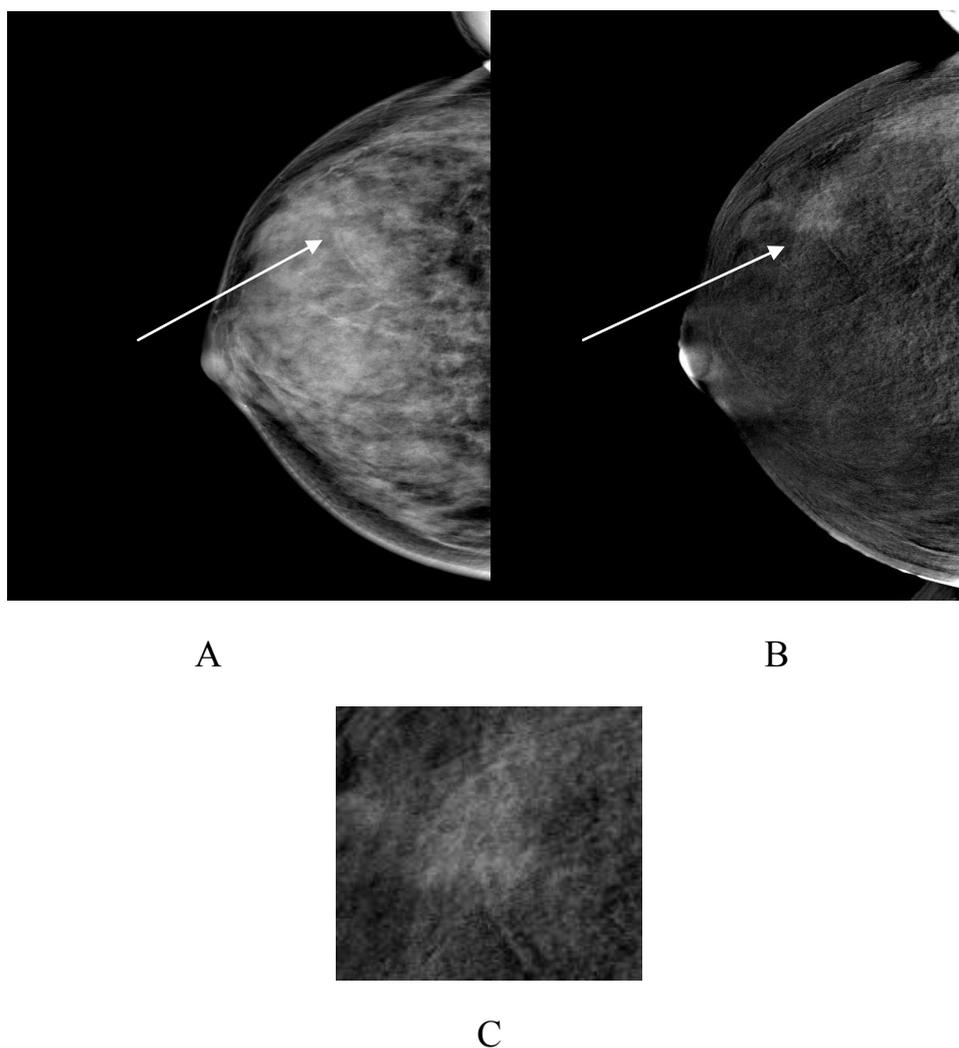
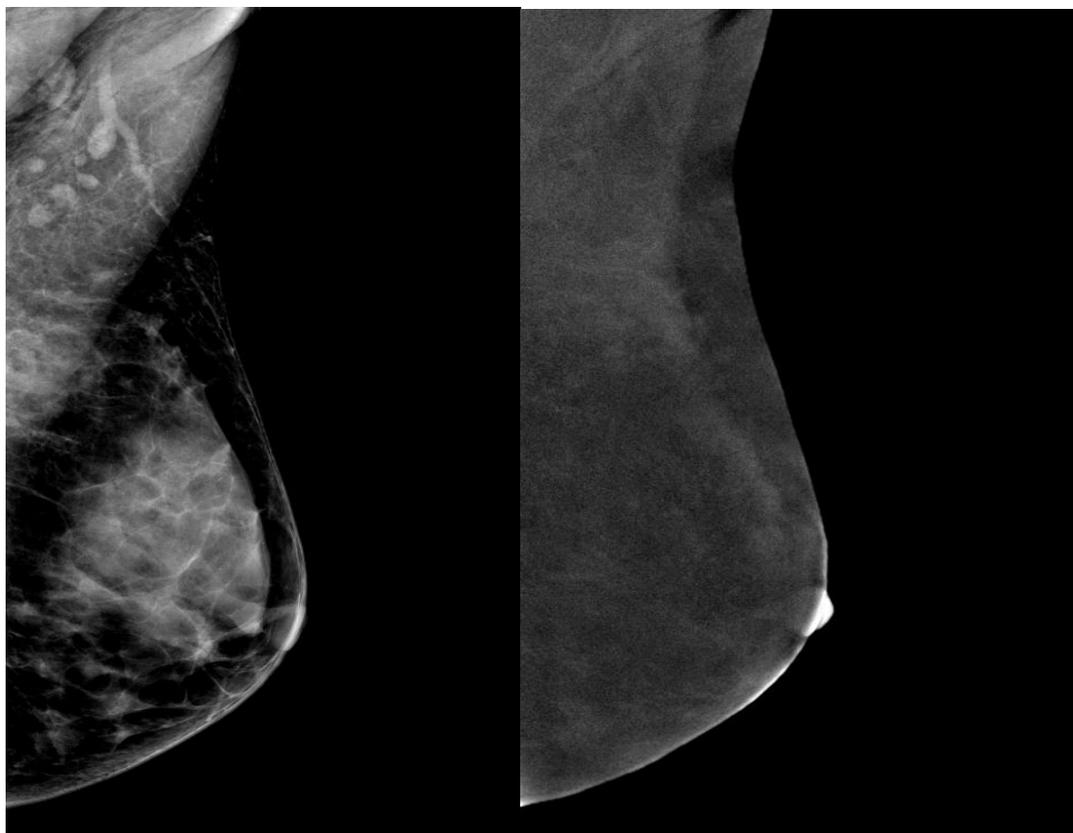


Рисунок 9. Узловая мастопатия правой молочной железы. А – низкоэнергетический снимок, прямая проекция (СС). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия (категория D), на фоне которой узловых образований не определяется. В верхне-наружном квадранте единичные микрокальцинаты (стрелка). В – субтракционный снимок, кранио-каудальная проекция (СС). В верхне-наружном квадранте определяется очаговое накопление контрастного вещества с нечеткими контурами (стрелка). С – субтракционное изображение, прицельный снимок. Очаг среднеконтрастного неоднородного накопления контрастного вещества (avg 2085) с нечеткими неровными контурами.

Фиброзно-кистозная болезнь

Фиброзно-кистозная болезнь составила приблизительно половину случаев в нашем исследовании – 41 (48,2%) пациентка. При фиброзно-кистозной мастопатии накопление контрастного препарата либо не отмечалось вовсе, либо было диффузным, неравномерным и слабоконтрастным (средняя яркость накопления контрастного вещества в очаге (avg 2026,94). Слабое диффузное накопление контрастного вещества объясняется суммационным эффектом накопления контрастного препарата в плотных тканях молочных желез (рисунок 10).



А

В

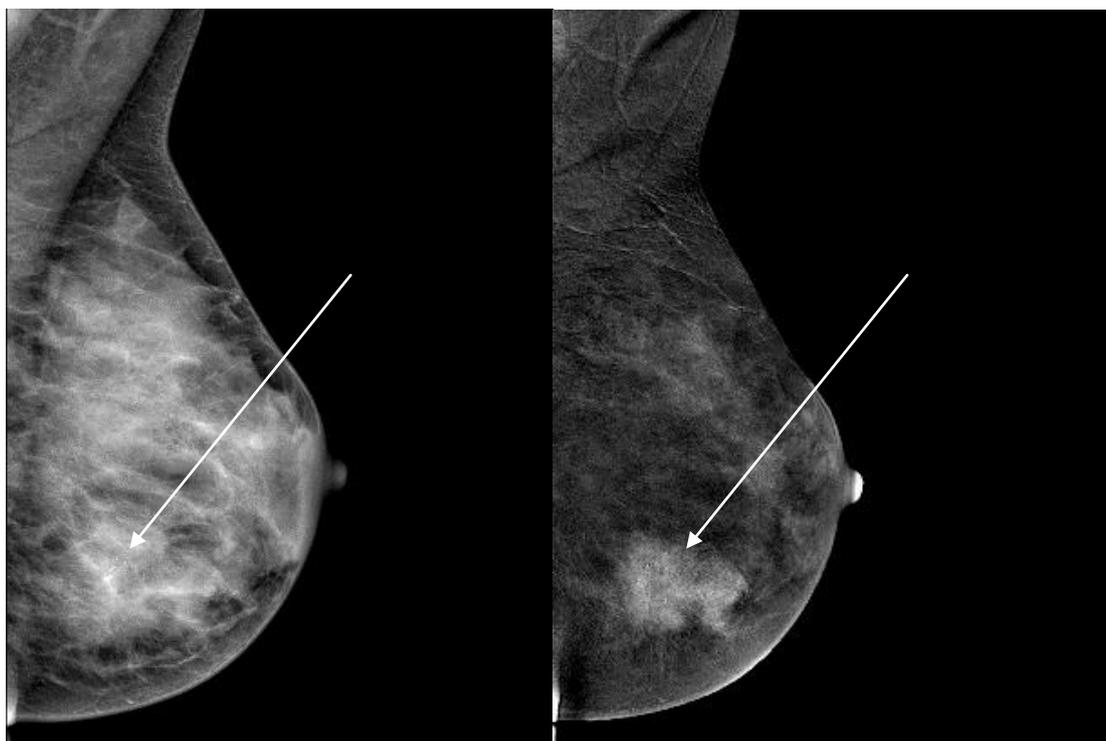
Рисунок 10. Фиброзно-кистозная мастопатия. А – низкоэнергетический снимок, кранио-каудальная проекция (СС). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия (категория С), на фоне которой узловых образований не определяется. В – субтракционный снимок, краниокаудальная проекция (СС). В верхне-наружном квадранте определяется диффузное накопление контрастного вещества низкой интенсивности.

3.1.2. Злокачественные заболевания молочных желез.

Основной задачей врача-рентгенолога является выявление злокачественного заболевания молочной железы так рано, как это возможно. Сложность диагностики рака молочной железы на ранних стадиях заключается в том, что злокачественный процесс может выглядеть нетипично и проявляться в виде скопления микрокальцинатов, тяжистой структурной перестройки или участка асимметрии в железе. При плотном фоне мелкие узловые образования могут скрываться за окружающим фоном и быть незамеченными рентгенологом. Но даже при малых размерах опухоли в ней активно происходит патологический неоангиогенез, усиливается кровообращение в очаге, что и определяется при контрастной маммографии (CESM).

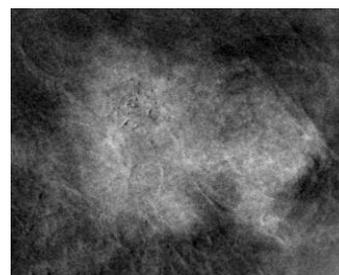
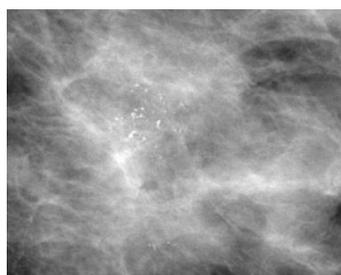
При низкоэнергетическом снимке могло быть выявлено наличие узла, скопления микрокальцинатов или тяжистой перестройки структуры. В части случаев на низкоэнергетическом изображении патологии не определялось.

На субтракционном снимке при раке молочной железы определялось неоднородное очаговое накопление контрастного вещества. В 82% случаев (14 из 17) оно характеризовалось неровными нечеткими контурами, лишь в 6% (1 случай) накопление контрастного препарата отличалось округлыми ровными нечеткими контурами. Накопление контраста при раке молочной железы может быть высоко- ($avg = 2111,66$) или среднеконтрастным ($avg = 2076,83$) (рисунки 11-13).



A

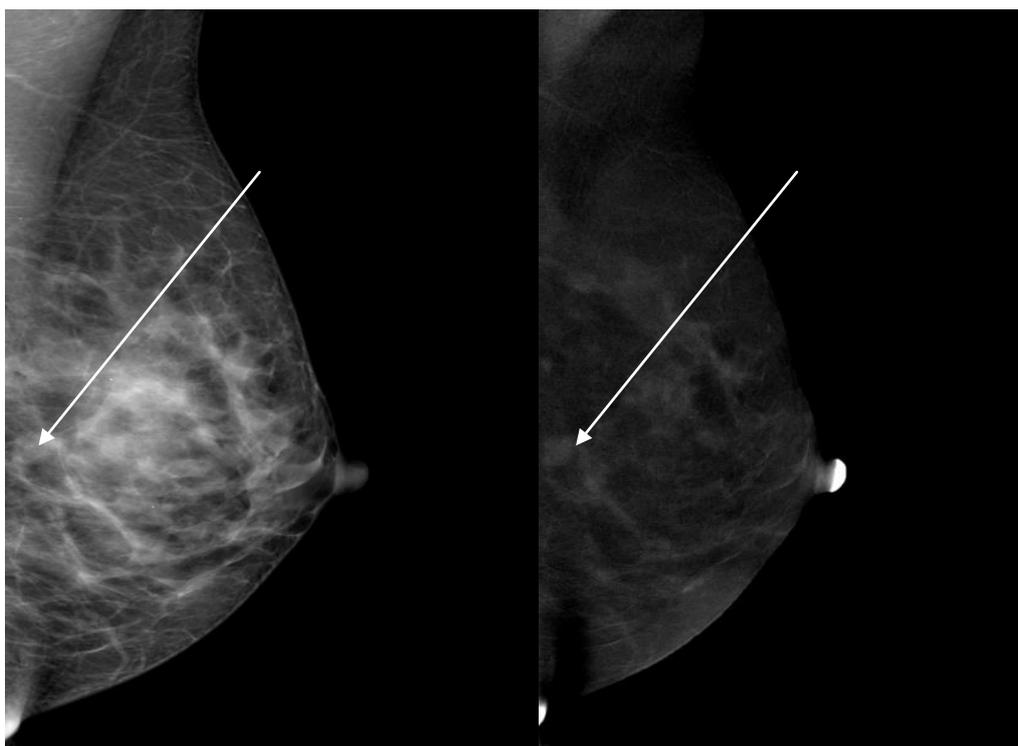
B



C

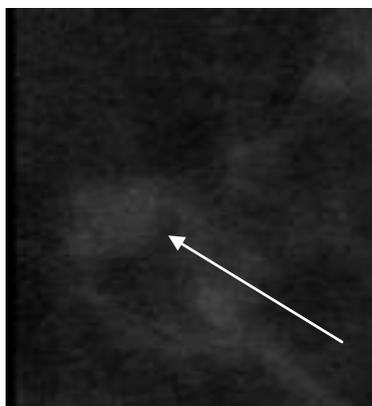
D

Рисунок 11. Рак молочной железы, представленный участками локального скопления микрокальцинатами. А – низкоэнергетический снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория D). На границе нижних квадрантов определяется участок скопления плеоморфных микрокальцинатов (стрелка). Узловые образования отчетливо не определяются. В – субтракционный снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). На границе нижних квадрантов согласно скоплению микрокальцинатов определяется очаговое накопление контрастного вещества (стрелка). С – низкоэнергетическое изображение, прицельный снимок. На плотном фоне определяется участок скопления кальцинатов. D – субтракционное изображение, прицельный снимок. Очаг высокоинтенсивного неоднородного накопления контрастного вещества (avg 2112,42) с нечеткими неровными контурами. Обращает внимание увеличение размеров подозрительного образования. По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак.



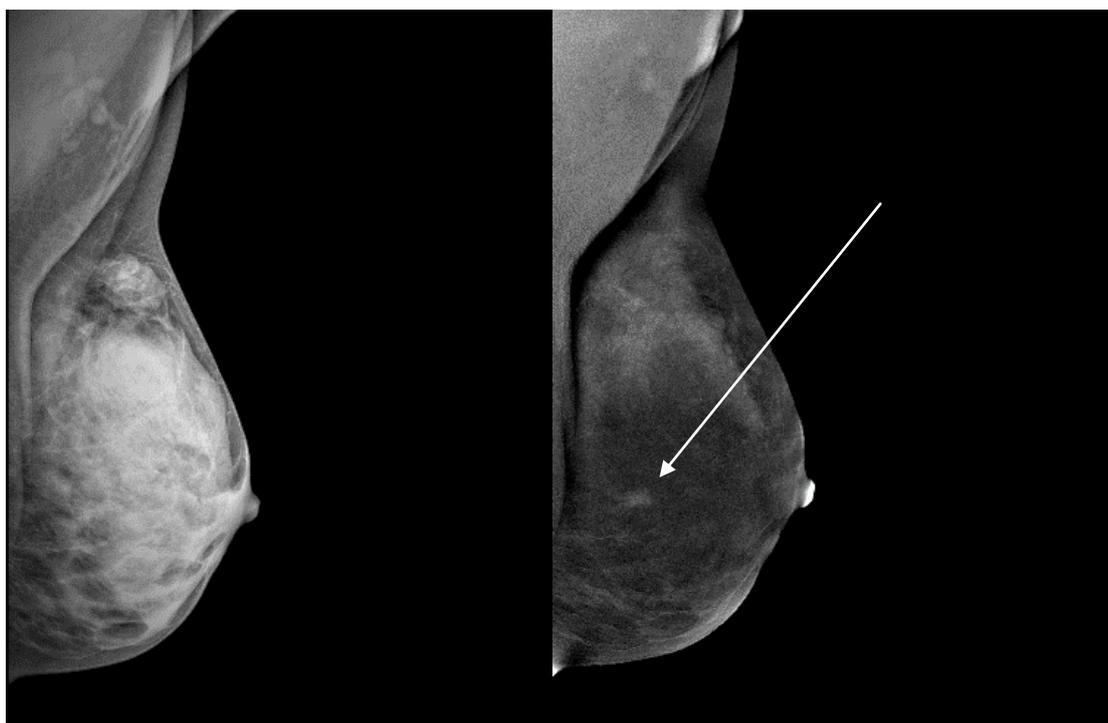
A

B



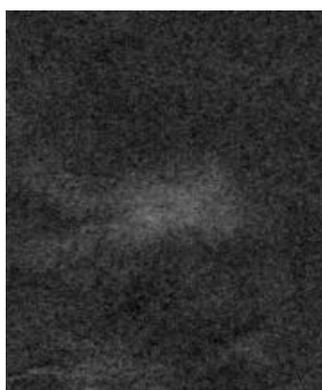
C

Рисунок 12. Рак молочной железы, представленный участком локальной тяжистой перестройки структуры ткани. А – низкоэнергетическое изображение, латеро-медиальная проекция (ЛМО). Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория С). Узловые образования отчетливо не определяются, глубоко у грудной стенки участок тяжистой перестройки структуры (стрелка). В – субтракционный снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). С - субтракционное изображение, прицельный снимок. Глубоко у грудной стенки определяется очаговое накопление контрастного вещества с округлыми ровными нечеткими контурами, средней интенсивности ($avg = 2065,23$) (стрелка). По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак.



A

B

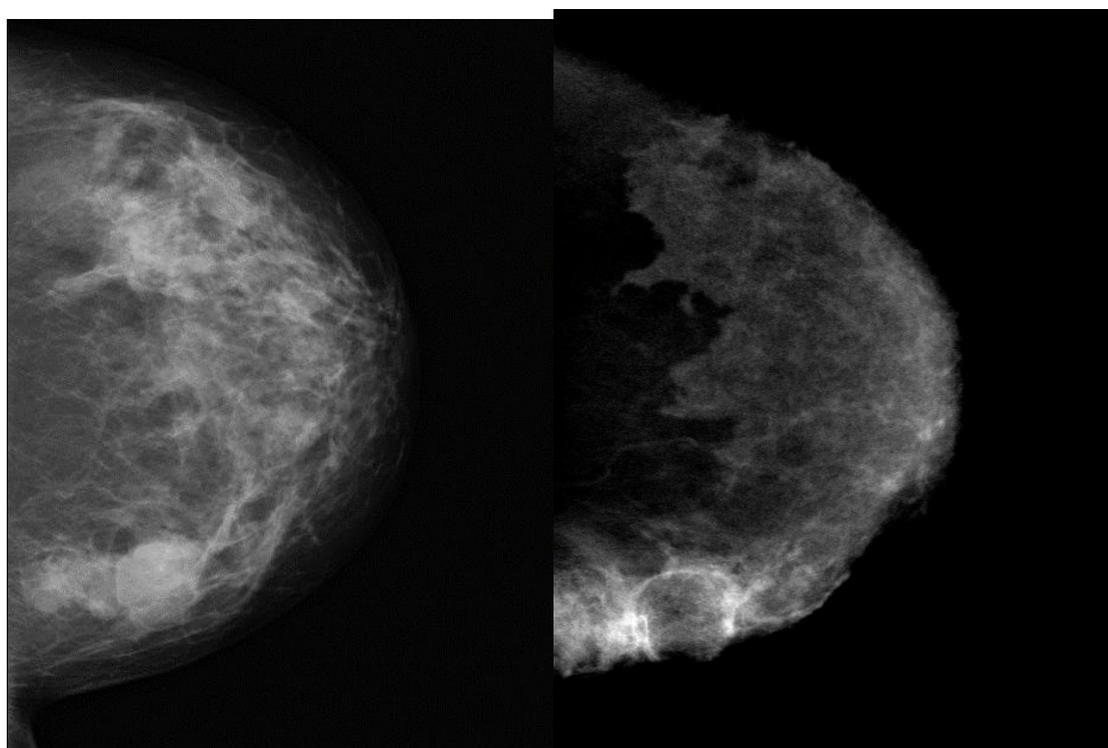


C

Рисунок 13. Рентгенонегативный рак молочной железы. А – низкоэнергетический снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (категория D), на фоне которой узловые образования не определяются. В зоне Зогиуса – добавочная железистая доля. В – субтракционный снимок, латеро-медиальная проекция (ЛМО). На границе нижних внутренних квадрантов определяется очаговое накопление контрастного вещества (стрелка). С - субтракционное изображение, прицельный снимок. Очаг высокоинтенсивного неоднородного накопления контрастного вещества (avg 2088,48) с нечеткими неровными тяжистыми очертаниями. По данным гистологического исследования – инфильтративный протоковый рак.

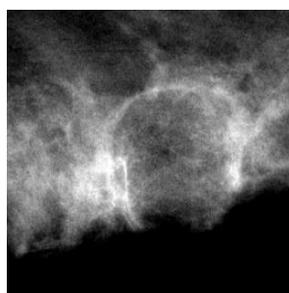
Особую рентгенологическую картину имел рак в кисте. На низкоэнергетических снимках определялась тень узлового образования с четкими ровными или полициклическими контурами, характерная для кисты.

На субтракционных снимках определяется кольцевидное накопление контрастного вещества с неконтрастным центром и среднеконтрастным ободком. По одному из краев кисты определяется участок выскоконтрастного накопления контрастного вещества, соответствующий злокачественному разрастанию в кисте (рисунок 14).



А

В



С

Рисунок 14. Рак в кисте. А – низкоэнергетический снимок, краниокаудальная проекция (СС). Умеренная фиброзно-кистозная мастопатия (категория С), на фоне

которой на границе внутренних квадрантов определяется несколько рядом расположенных теней с четкими контурами. В – субтракционный снимок, краниокаудальная проекция (CC). На границе внутренних квадрантов определяется кольцевидное накопление контрастного вещества. С – субтракционное изображение, прицельный снимок.. Кольцевидное накопление контрастного вещества с участком усиленного накопления с нечеткими неровными контурами по медиальной стенке (avg = 2085). По данным гистологического исследования – папиллярный рак молочной железы.

Все выявленные изменения классифицировались соответственно системе ACR BI-RADS 5го пересмотра от 2013 года. Выявленные образования характеризуются по совокупности всех изменений, выявленных на обоих (низкоэнергетическом и субтракционном) снимках. Критерии отбора в ту или иную категорию представлены в таблице 12.

Таблица 12. Соотношение данных двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) с классификацией ACR BI-RADS 2013.

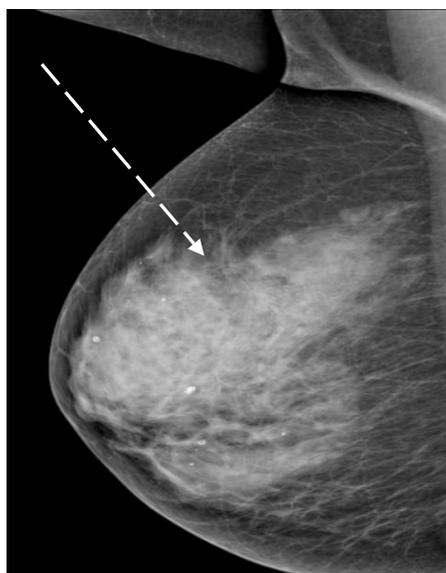
Категория	Характеристика изображения	
	низкоэнергетическое	субтракционное
BI-RADS 2	<p>Отсутствие изменений на снимке Узловое образование Форма ✓ овальная, ✓ круглая, Контур ✓ округлые, ✓ четкие, ✓ ровные; Плотность ✓ низкая, ✓ жиросодержащее образование.</p>	<p>Накопление контрастного вещества ✓ отсутствует, ✓ диффузное;</p>
BI-RADS 3	<p>Отсутствие изменений на снимке Узловое образование Форма ✓ овальная, ✓ круглая, Контур ✓ округлые, ✓ четкие, ✓ ровные; Плотность ✓ низкая, ✓ жиросодержащее образование.</p>	<p>Накопление контрастного вещества ✓ очаговое; Форма ✓ округлая, ✓ овальная, ✓ неправильная; Контур ✓ четкие, ✓ нечеткие, ✓ ровные; Характер накопления контрастного вещества ✓ однородное; Степень накопления контрастного вещества ✓ низкая (показатель средней (avg) глубины цвета 2088,84-2008,62).</p>

<p>BI-RADS 4</p>	<p>Узловое образование Форма ✓ округлая, ✓ неправильная; Контур ✓ дольчатые, ✓ нечеткие, Плотность ✓ промежуточная, ✓ низкая,</p> <p>Скопления микрокальцинатов Асимметрия Перестройка структуры</p> <p>Изменение лимфатических узлов</p>	<p>Накопление контрастного вещества ✓ очаговое, Форма ✓ округлая, ✓ неправильная; Контур ✓ четкие, ✓ нечеткие, ✓ неровные; Характер накопления контрастного вещества ✓ однородное, ✓ неоднородное; Степень накопления контрастного вещества ✓ средняя (показатель средней (avg) глубины цвета в пределах 2086,15-2068,81)</p> <p>Изменение лимфатических узлов, накопление контраста в лимфоузлах.</p>
<p>BI-RADS 5</p>	<p>Узловое образование Форма ✓ неправильная; Контур ✓ нечеткие, ✓ тяжистые, ✓ спиккулообразные; Плотность ✓ высокая, ✓ промежуточная,</p> <p>Скопления микрокальцинатов Асимметрия Перестройка структуры</p> <p>Ассоциированные находки Изменения кожи ✓ утолщение, ✓ истончение, ✓ втяжение; Изменения соска ✓ утолщение, ✓ истончение, ✓ втяжение; Изменение лимфатических узлов</p>	<p>Накопление контрастного вещества ✓ очаговое, Форма ✓ неправильная; Контур ✓ нечеткие, ✓ тяжистые; Характер накопления контрастного вещества ✓ неоднородное; Степень накопления контрастного вещества ✓ высокая (показатель средней (avg) глубины цвета в пределах 2140-2068,81)</p> <p>Ассоциированные находки Изменения кожи ✓ утолщение, ✓ истончение, ✓ втяжение; Изменения соска ✓ утолщение, ✓ истончение, ✓ втяжение;</p> <p>Изменение лимфатических узлов, накопление контрастного вещества в лимфоузлах.</p>

3.2. Клинические примеры.

Клинический пример №1

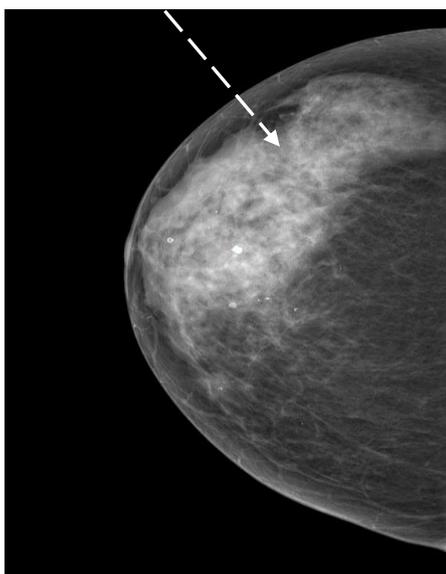
Пациентка К, 1969г.р. Жалоб нет. Из анамнеза известно, что по данным маммографии, выполненной в поликлинике по месту жительства выявлено узловое образование (BI-RADS 4) в левой молочной железе. Обратилась в ФМЦ РНЦРР для дообследования. При клиническом осмотре узловых образований выявлено не было. Пациентка представила диск с маммограммами (рисунок 15)



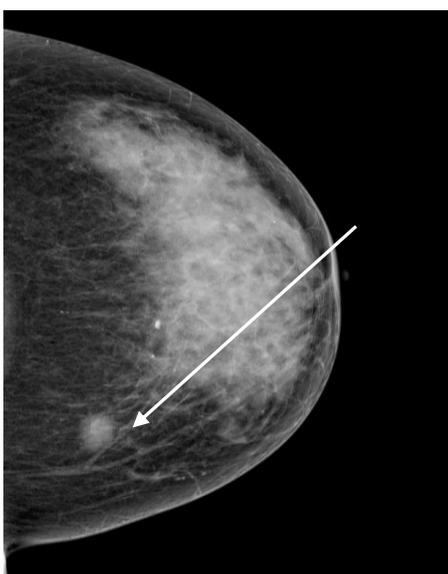
А



В



Б



Г

Рисунок 15. Рентгеновская маммография молочных желез. Выраженная фиброзно-кистозная мастопатия (категория С по классификации ACR). А - правая молочная железа, латеро-медиальная проекция (MLO), Б – правая молочная железа, кранио-каудальная проекция (CC). В верхне-наружном квадранте определяется участок тяжистой перестройки структуры ткани молочной железы - BI-RADS 4 (пунктирная стрелка). В - левая молочная железа, латеро-медиальная проекция (MLO), Г – левая молочная железа, кранио-каудальная проекция (CC). В верхне-внутреннем квадранте определяется тень узлового образования с неровными нечеткими контурами, размерами 17x15 мм (стрелка)- BI-RADS 4.

Выполнено УЗИ молочных желез (рисунок 16).

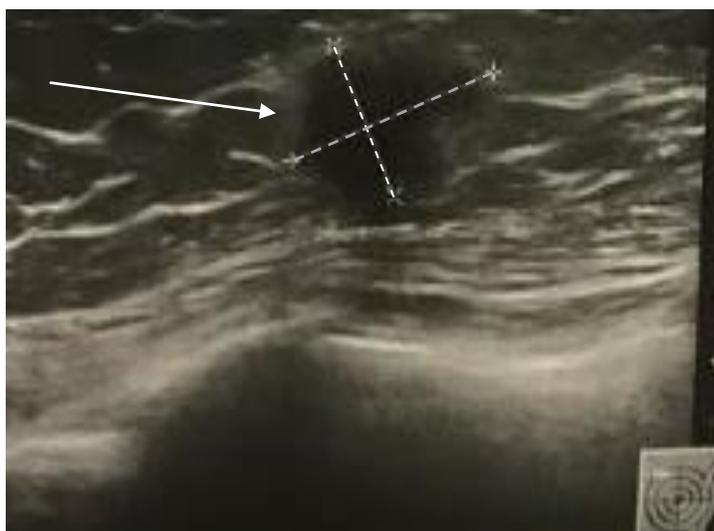


Рисунок 16. Ультразвуковое исследование молочных желез. Слева в верхне-внутреннем квадранте определяется гипозоногенное аваскулярное образование с округлыми нечеткими неровными контурами (стрелка) (категория BI-RADS 4).

Учитывая наличие тяжистой перестройки в правой молочной железе, с целью уточнения диагноза было рекомендовано МРТ молочных желез с динамическим контрастным усилением (рисунок 17) и контрастная маммография (CESM) (рисунок 18).

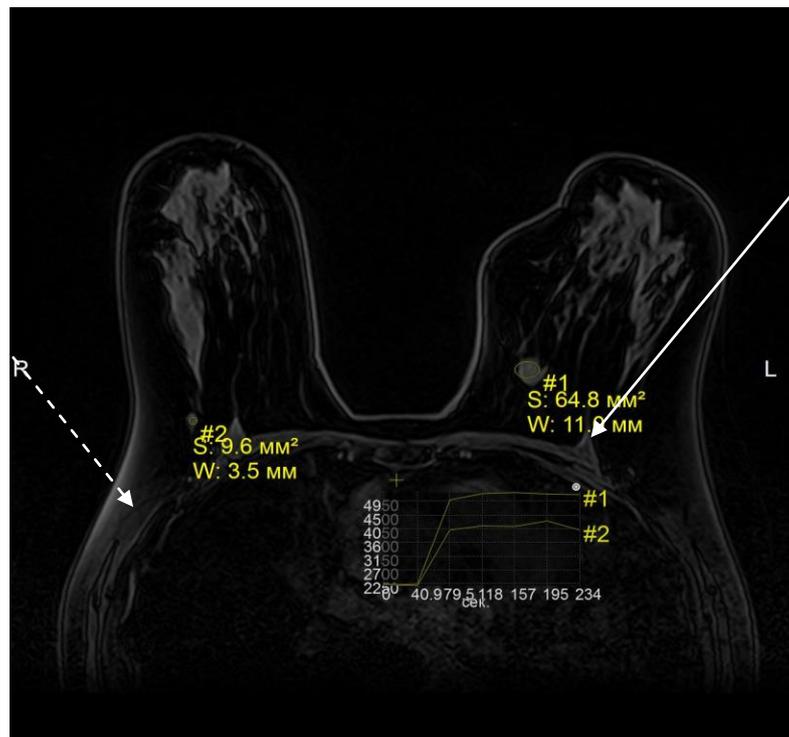
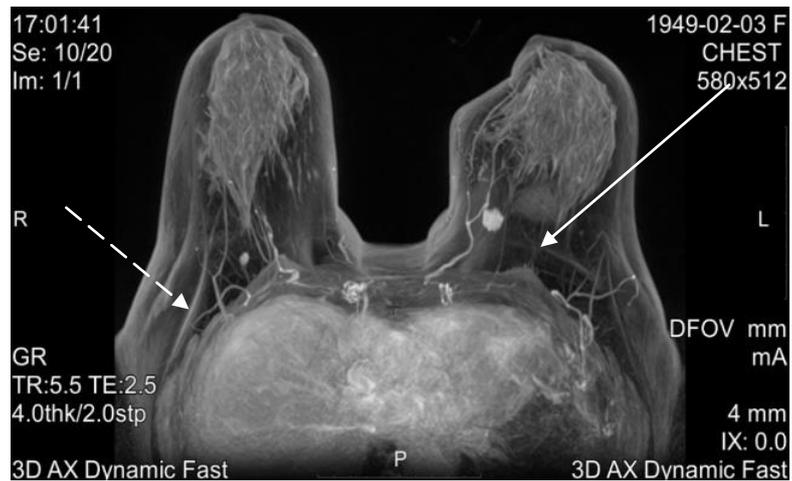
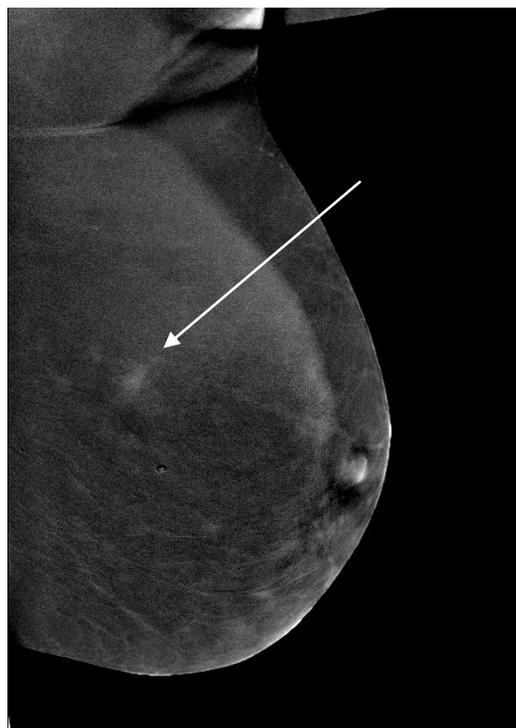


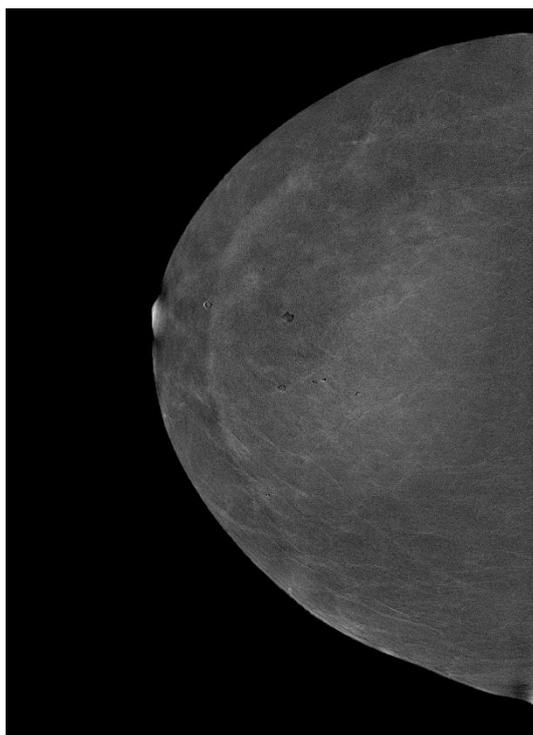
Рисунок 17. МР-изображение молочных желез. Очаговое образование в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы неоднородной структуры, с нечеткими, лучистыми контурами с повышенным накоплением парамагнетика. Тип II накопления контрастного вещества (BI-RADS-4) (стрелка). В правой молочной железе на границе с верхне-внутренним квадрантом, ближе к грудной стенке визуализируется очаговое образование с несколько сниженным уровнем артериального пика по отношению к образованию в левой железе (BI-RADS-4) (пунктирная стрелка).



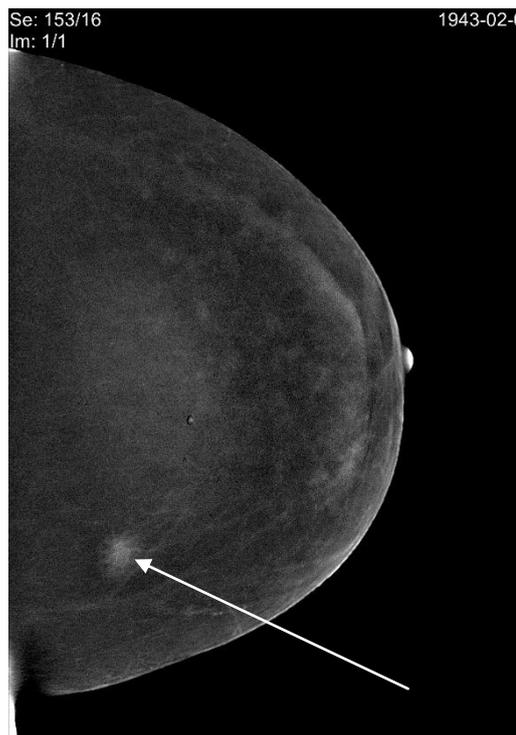
А



В



Б



Г

Рисунок 18. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM), субтракционные изображения. А – правая молочная железа, латеро-медиа́льная проекция. Б - правая молочная железа, кранио-каудальная проекция. В – левая молочная железа, латеро-медиа́льная проекция. Г – левая молочная железа, кранио-каудальная проекция. Слева в верхне-внутреннем квадранте определяется участок неоднородного

накопления контрастного вещества с нечеткими тяжистыми очертаниями (стрелка). Справа накопления контраста не определяется.

По данным контрастной маммографии (CESM) слева согласно выявленному образованию в верхне-внутреннем квадранте определяется участок накопления контрастного вещества высокой интенсивности (avg 2086,81) с неровными нереткими контурами, размерами 13x11мм. Справа накопления контрастного препарата не отмечается (рисунок 18).

Учитывая полученные данные повторно выполнено УЗИ (рисунок 19) молочных желез, согласно которому кроме узла в левой молочной железе, справа в верхне-наружном квадранте визуализируется гипоэхогенное образование с овальными четкими ровными контурами и гиперэхогенным центром.



Рисунок 19. УЗ-изображения левой молочной железы: верхне-наружный квадрант, гипоэхогенное образование с четкими ровными овальными контурами, неоднородной структуры за счет гиперэхогенного центра – интрамаммарный лимфоузел (стрелка).

Была выполнена диагностическая core-биопсия узла левой молочной железы под контролем УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия образования правой молочной железы под контролем УЗИ.

По данным гистологического исследования в левой молочной железе: инфильтративный дольковый рак молочной железы, 2 степени злокачественности.

По данным цитологического исследования в правой молочной железе: интрамаммарный лимфатический узел.

По поводу рака левой молочной железы пациентке проводится комбинированное лечение (04-2017г – радикальная резекция левой молочной железы, проводится лучевая терапия). При контрольных обследованиях узловых образований в правой молочной железе не выявлено, интрамаммарный лимфоузел без отрицательной динамики.

Клинический пример №2

Пациентка Г., 37 лет. Жалобы на дискомфорт в правой молочной железе. Из анамнеза известно, что в поликлинике по месту жительства по данным ультразвукового исследования выявлено гипоэхогенное образование с нечеткими контурами (категория BI-RADS 4) (рисунок 20). При пальпации узловых образований отчетливо не определялось. В верхне-наружных квадрантах определялись уплотненные железистые доли.

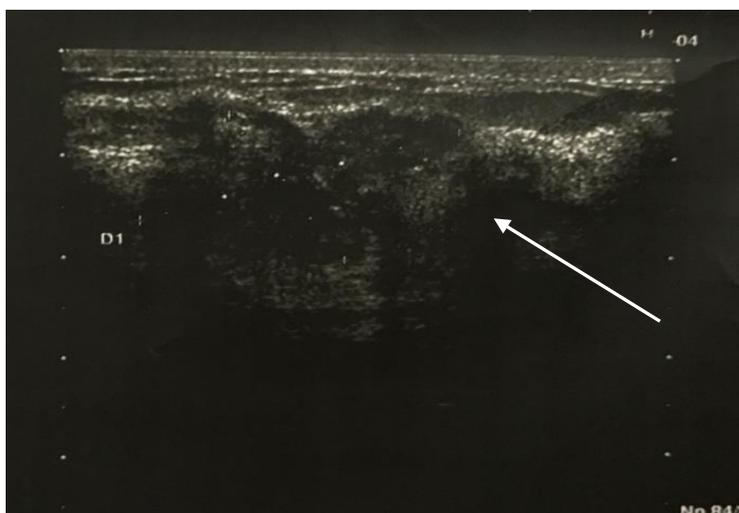


Рисунок 20. Ультразвуковое исследование молочных желез. Справа в верхне-наружном квадранте определяется участок гипохойгенной структуры с нечеткими контурами за счет гетерогенных гиперэхогенных включений (BI-RADS 4).

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия образования правой молочной железы под контролем УЗИ. По данным цитологического исследования – картина фиброзно-кистозной мастопатии.

Учитывая молодой возраст пациентки и подозрение на злокачественный процесс, выполнена магнитно-резонансная томография, по данным которой выявлено узловое образование в правой молочной железе со II типом накопления динамической кривой «интенсивность-время». Установлена категория BI-RADS 4 (рисунок 21).

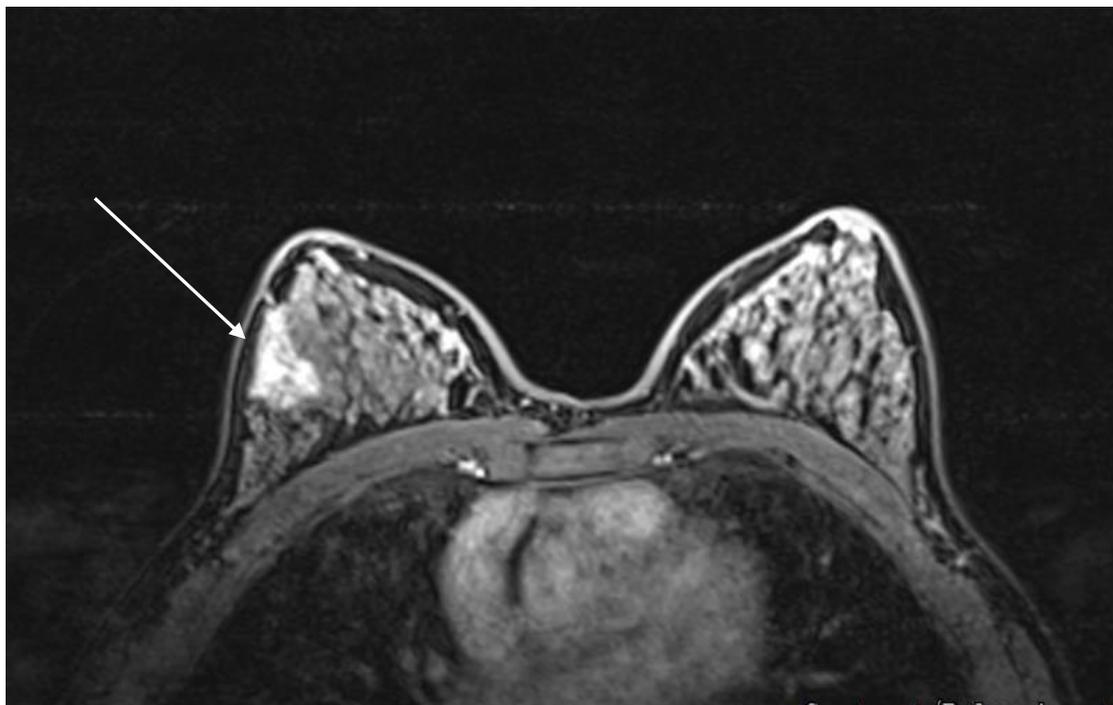
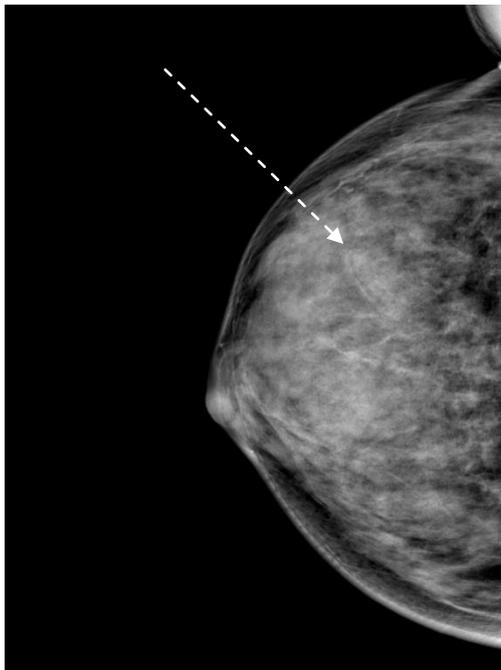


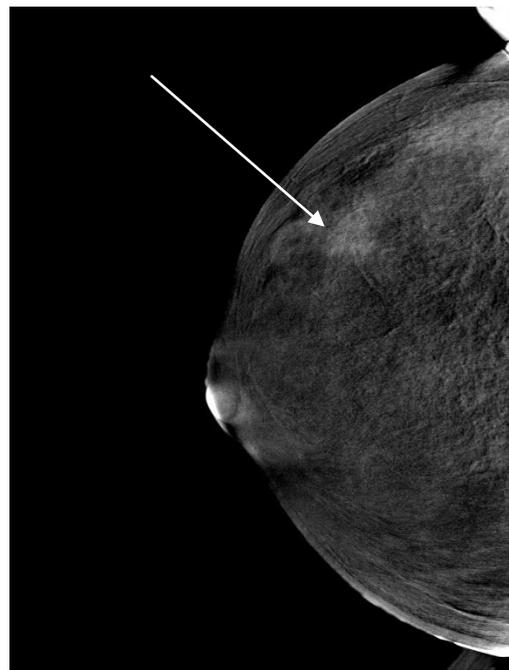
Рисунок 21. Магнитно-резонансная томография. В правой молочной железе в верхне-наружном квадранте определяется обширная зона неправильной формы с нечеткими волнистыми контурами, интенсивно и неоднородно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу с последующим медленным его вымыванием (стрелка).

В нашем центре пациентке выполнена двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM). По данным исследования на низкоэнергетическом снимке железы плотного строения (категория C-D), развит железистый компонент. На этом фоне узловых образований отчетливо не определяется, справа в верхне-наружном квадранте определяются единичные кальцинаты.

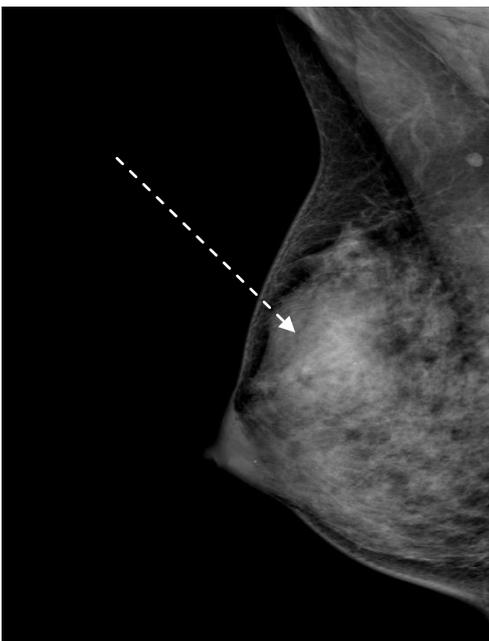
На субтракционном снимке справа в верхне-наружном квадранте определяется накопление контрастного препарата средней интенсивности (avg 2075,11) с неровными нечеткими контурами (BI-RADS 4) (рисунок 22).



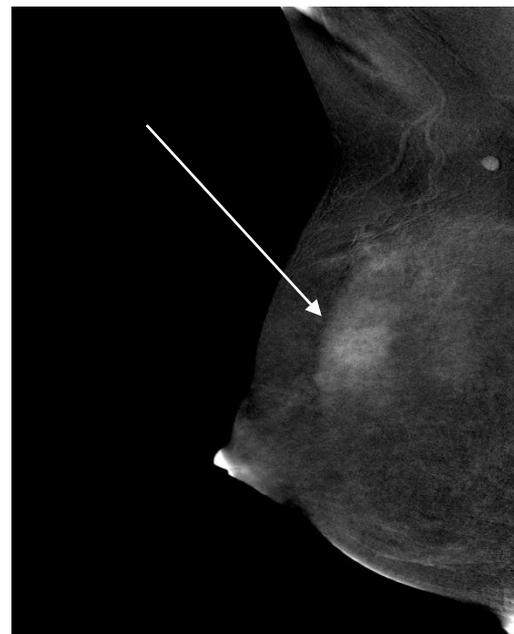
A



a



Б



б

Рисунок 22. Двухэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM), субтракционные изображения. *A* – правая молочная железа, кранио-каудальная проекция (низкоэнергетическое изображение). *a* – правая молочная железа, кранио-каудальная проекция (субтракционное изображение). *Б* – правая молочная железа, латеро-медиа́льная проекция (низкоэнергетическое изображение). *б* – правая молочная железа, латеро-медиа́льная проекция (субтракционное изображение). Справа в верхне-наружном квадранте определяется участок накопления контрастного вещества с нечеткими тяжистыми очертаниями (стрелка).

Учитывая полученные данные МРТ и контрастной маммографии (CESM) выполнена core-биопсия узлового образования правой молочной

железы под контролем УЗИ. По данным гистологического исследования – фиброзно-кистозная мастопатия.

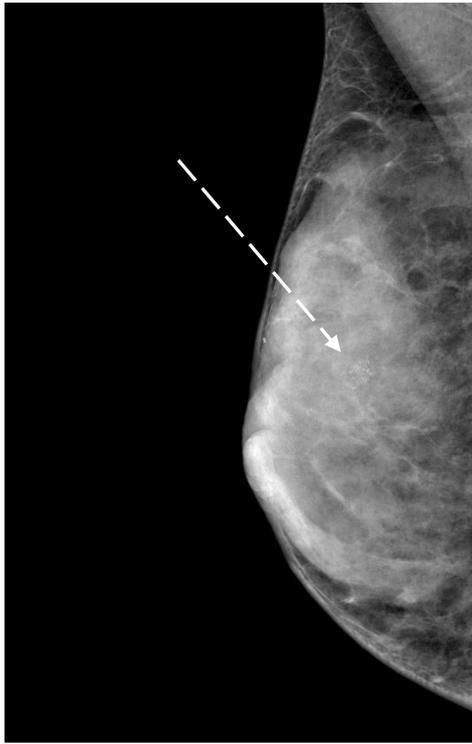
Учитывая подозрение на злокачественный процесс, с диагнозом «узловая форма мастопатии», пациентка направлена на хирургическое лечение. По результатам планового гистологического исследования – фиброзно-кистозная болезнь.

Клинический пример №3

Пациентка А., 37 лет Жалоб не предъявляет.

Обратилась в РНЦРР для планового обследования. Учитывая возраст старше 35 лет выполнена маммография и ультразвуковое исследование молочных желез. По данным цифровой маммографии на плотном фоне (категория D) справа в верхне-наружном квадранте выявлен участок скопления плеоморфных микрокальцинатов (BI-RADS 4), размерами 9,4x5,7мм (рисунок 23).

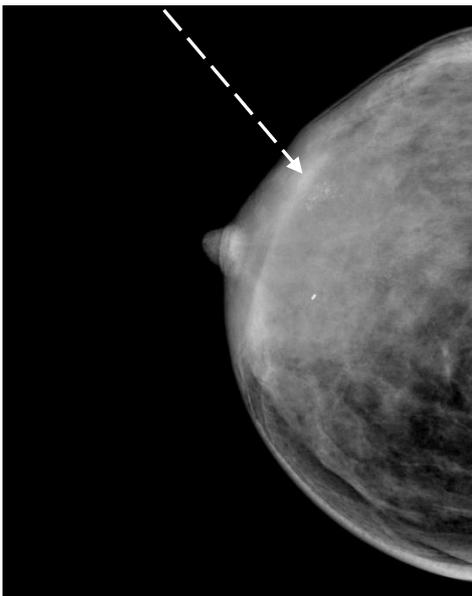
По данным УЗИ молочных желез справа патологии не выявлено.



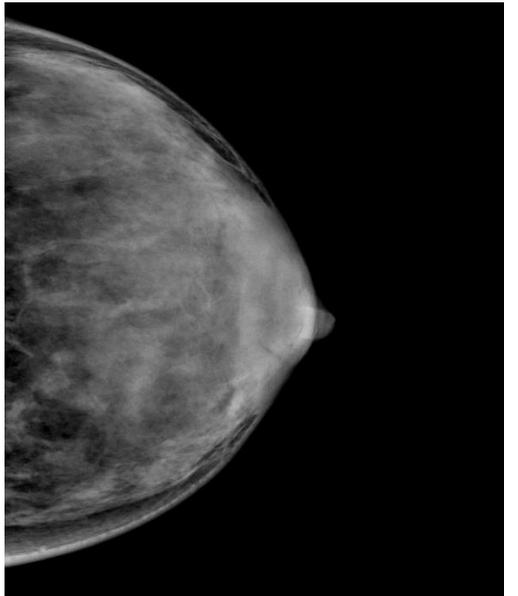
А



Б



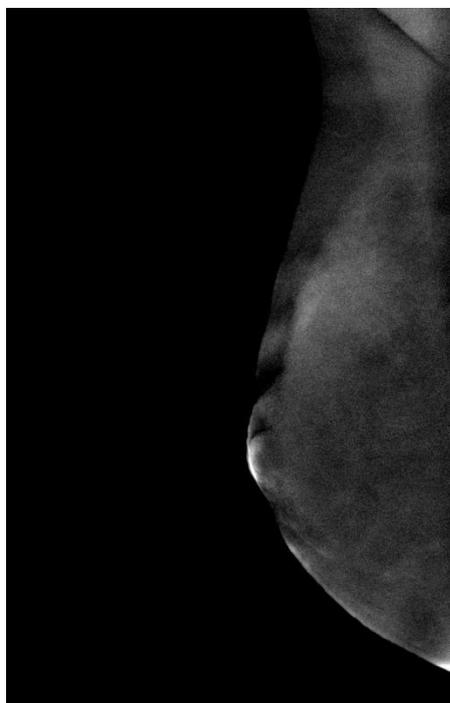
Б



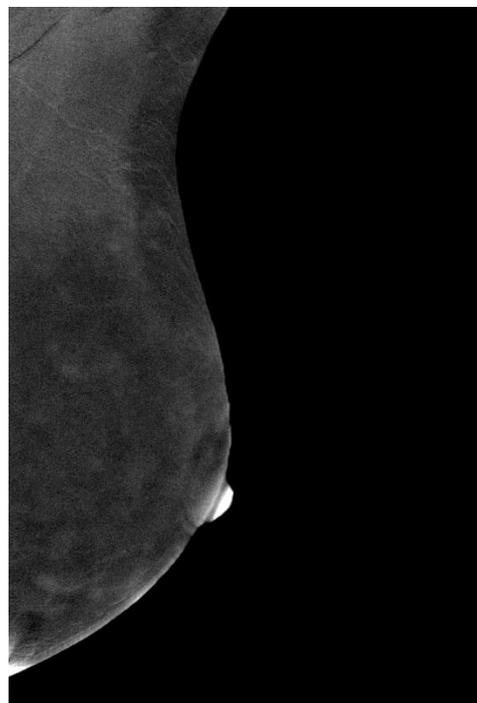
Г

Рисунок 23. Цифровая рентгеновская маммограмма молочных желез. Картина диффузной фиброзно-кистозной мастопатии с развитым железистым компонентом (категория D). А - правая молочная железа, латеро-медиальная проекция (MLO), Б – правая молочная железа, кранио-каудальная проекция (CC). В верхне-наружном квадранте определяется участок скопления плеоморфных кальцинатов BI-RADS 4 (пунктирная стрелка). В - левая молочная железа, латеро-медиальная проекция (MLO), Г – левая молочная железа, кранио-каудальная проекция (CC).

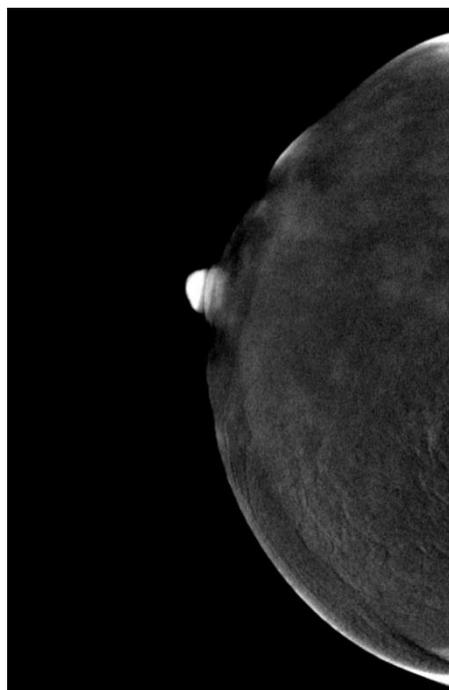
Учитывая молодой возраст пациентки, плотный железистый фон и подозрение на злокачественный процесс, в качестве уточняющей диагностики было выполнено МРТ молочных желез с ДКУ и контрастная маммография (CESM) (рисунки 24-25).



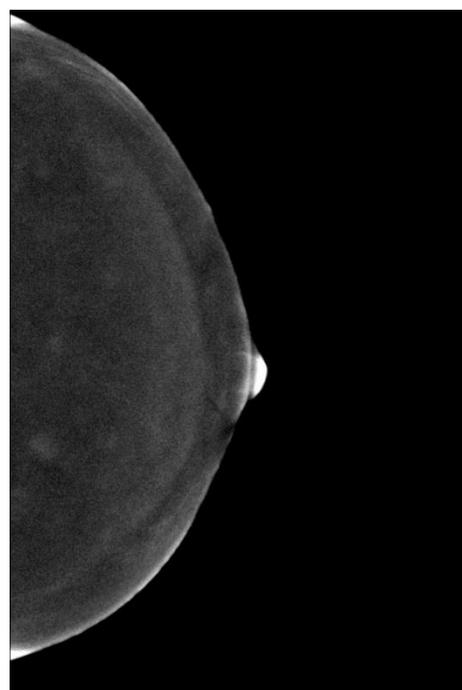
А



В



Б



Г

Рисунок 24. Двухэнергетическая спектральная контрастная маммография (CESM), субтракционные изображения. А – правая молочная железа, кранио-каудальная проекция. Б - правая молочная железа, латеро-медиальная проекция. В – левая молочная железа, кранио-каудальная проекция. Г – левая молочная железа, латеро-медиальная проекция.. Справа накопления контрастного вещества не определяется.

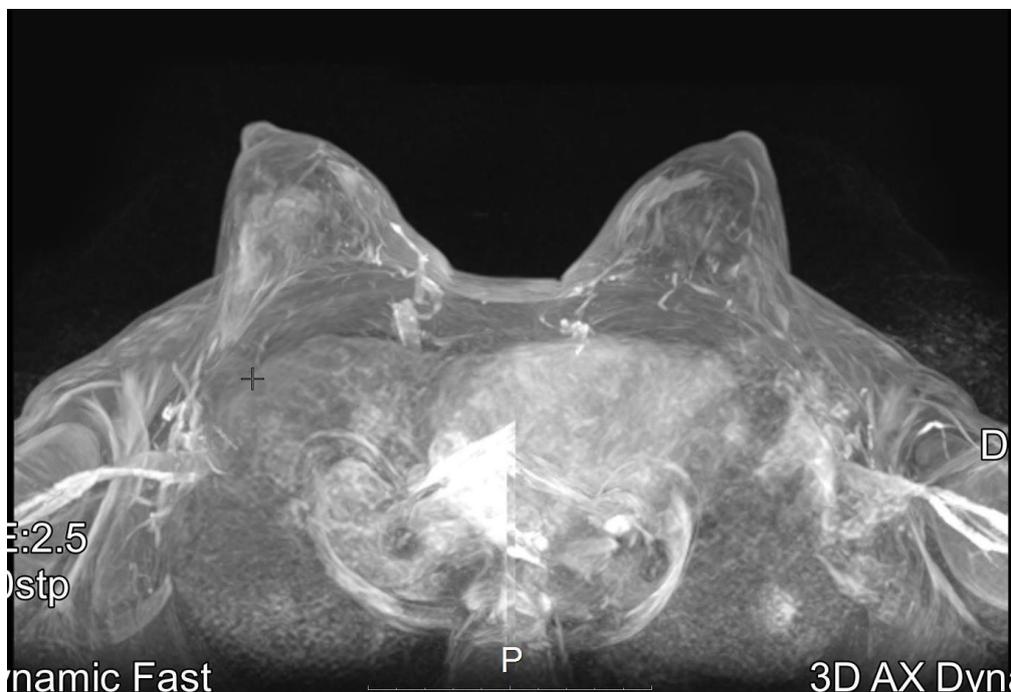


Рисунок 25. Магнитно-резонансная томография с ДКУ. Фиброаденоматоз обеих молочных желез. Очаговой патологии не выявлено. Накопления парамагнетика не выявлено. BI-RADS 3-2.

Пациентке выполнена core-биопсия под контролем стереотаксической приставки. По данным гистологического исследования – фибросклероз. Пациентка направлена на хирургическое лечение. Плановое гистологическое исследование подтвердило диагноз, данных за злокачественный процесс получено не было.

3.3. Анализ изменений категории BI-RADS при выполнении дополнительных методов лучевой диагностики.

Как упоминалось ранее, поводом для проведения дополнительной диагностики с помощью контрастной маммографии (CESM) и/или МРТ было выявление образования, относившегося к категориям BI-RADS 3-4 и высокая плотность тканей молочных желез (категория C-D BI-RADS). Контрастная маммография (CESM) выполнена 75 пациенткам (83 образования), МРТ – 39 пациенткам (45 образований). В таблице представлено перераспределение пациенток по категориям до и после дополнительной диагностики.

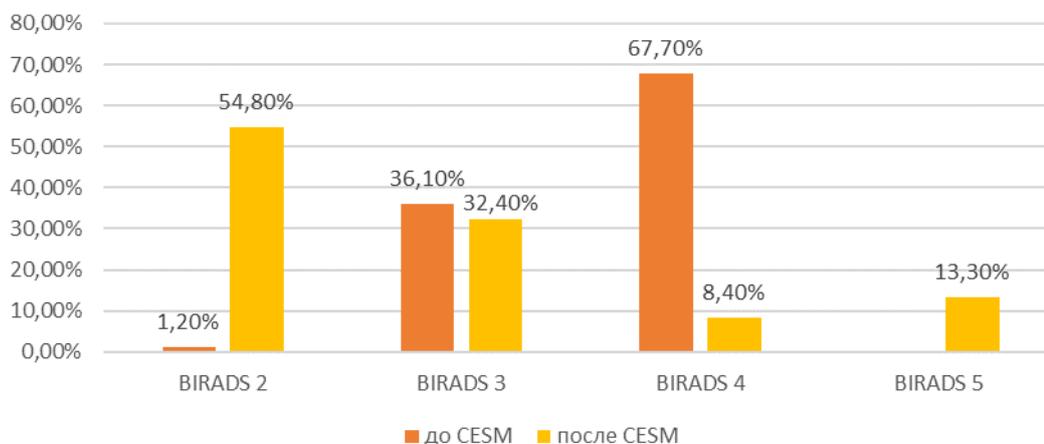
Наличие категории BI-RADS 2 в таблице 13 объясняется тем, что у некоторого количества пациенток (8 пациенток в группе CESM+УЗИ и 6 пациенток в группе МРТ+УЗИ) с категорией BI-RADS 4 были выявлены дополнительные образования, некоторые из которых относились к категории BI-RADS 2.

Таблица 13. Распределения выявленных образований по категориям BI-RADS до и после выполнения дополнительных методов исследования

	До CESM		После CESM		До MRI		После MRI	
	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс
BIRADS 2	1,2%	1	45,8%	38	2,2%	1	26,7%	12
BIRADS 3	36,1%	30	32,5%	27	20%	9	44,4%	20
BIRADS 4	67,7%	52	8,4%	7	77,8%	35	17,8%	8
BIRADS 5	-	0	13,3%	11	-	0	11,1%	5

На диаграмме 8 наглядно представлено изменение категории BI-RADS при выполнении методики двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM).

Диаграмма 8. Изменение категории BI-RADS в группе контрастная маммография (CESM) + УЗИ

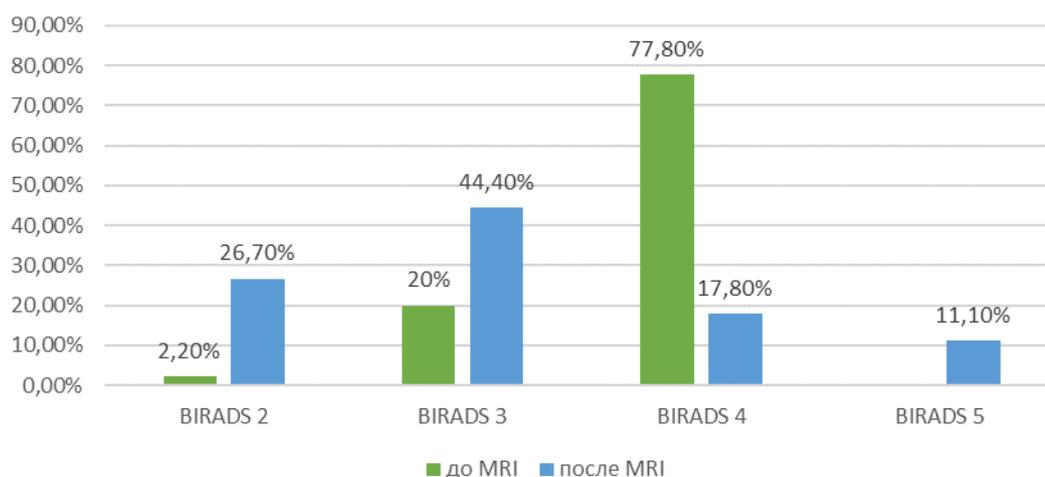


Обращает на себя внимание, что больше половины случаев (54,8%), расцененных как BI-RADS 3-4 по данным традиционных методов исследования (традиционная рентгеновской маммографии и УЗИ) переместились в категорию BI-RADS 2, позволяющую назначить пациентке наблюдение взамен инвазивной процедуры. Еще 13,3% образований из категории BI-RADS 3-4 были переведены в категорию BI-RADS 5, этим пациентам выполнялась биопсия и подтвержден злокачественный процесс. Количество пациентов в категории BI-RADS 3 снизилось на 3,7% и в категории BI-RADS 4 – на 59,4%.

Аналогично представлено изменение категории BI-RADS при выполнении магнитно-резонансной томографии на диаграмме 9.

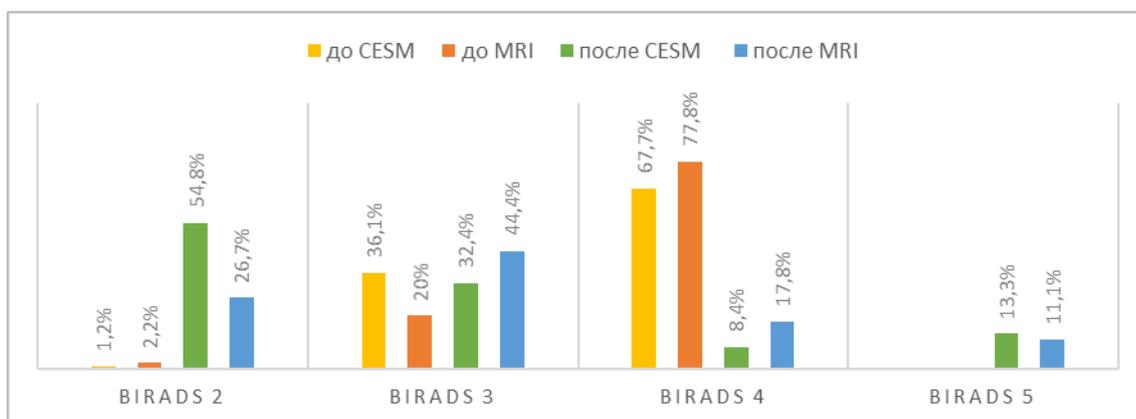
В данной группе также отмечается уменьшение численности пациентов в категории BI-RADS 4 на 60%. При это почти треть пациентов (26,7%) переместилась в категорию BI-RADS 2, что позволило назначить контроль вместо выполнения биопсии. 11% выявленных образований были отнесены к категории BI-RADS 5, каждое было подвергнуто биопсии. Во всех случаях это оказался злокачественный процесс.

Диаграмма 9. Изменение категории BI-RADS в группе MPT + УЗИ



Особый интерес представляет из себя сводная диаграмма, представленная на диаграмме 10. На графике видно, что применение контрастной маммографии (CESM) или МРТ повышает эффективность диагностики. Увеличение категории BI-RADS 2 на 53,6% при контрастной маммографии (CESM) и на 24,5% при МРТ позволило избежать назначения необоснованных биопсий у половины женщин из группы CESM+УЗИ и почти у четверти женщин в группе МРТ+УЗИ. Напротив, выявленные образования категории BI-RADS 5 позволяет более точно определить показания к core-биопсии.

Диаграмма 10. Изменение категории BI-RADS после выполнения контрастной маммографии (CESM) или МРТ.



3.4. Оценка эффективности методов исследования.

Все выявленные образования, отнесенные к категории BI-RADS 3, BI-RADS 4 и BI-RADS 5 после проведения дополнительной диагностики, были морфологически подтверждены тем или иным вариантом биопсии.

Анализируя полученные результаты, становится ясно, что наиболее приближенным к окончательному диагнозу оказались данные контрастной маммографии (CESM) и магнитно-резонансной томографии. Так рак молочной железы ошибочно отрицался при выполнении обоих этих исследований лишь в 1 случае (6% для CESM и 11% для МРТ), тогда как по данным рентгеновской маммографии в 2 случаях из 4х (50%).

Случаев ошибочного установления категории BI-RADS 4 (подозрение на рак) и BI-RADS 5 (рак) было минимальным при контрастной маммографии (CESM) - 16% выявленных образований (3 из 19) оказались не злокачественными процессами. Для МРТ этот показатель составил 42,8% (6 образований из 14), тогда как для обычной рентгеновской маммографии – 93% (26 из 28 подозрительных образований). В таблице 14 представлено распределение количества истинных и ложных заключений, полученных по данным различных исследований в исследуемых группах.

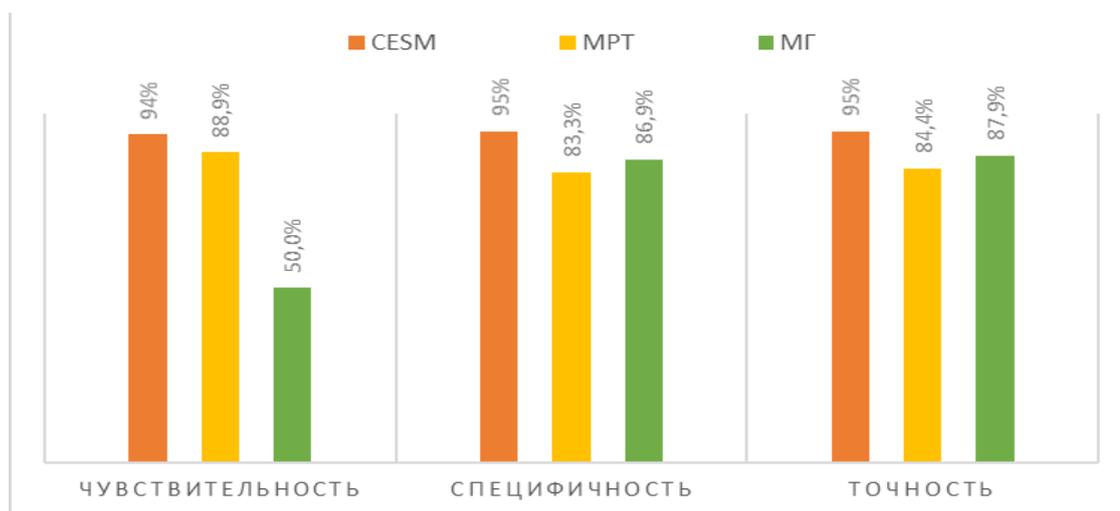
Таблица 14. Сравнительный анализ отрицательных и положительных результатов исследуемых методов

	МГ	CESM	МРТ
Истинно положительные	2	16	8
Истинно отрицательные	172	63	30
Ложноположительные	26	3	3
Ложноотрицательны	2	1	1

Согласно полученным данным были рассчитаны такие показатели эффективности различных методов исследования молочных желез с высокой

плотностью тканей, как чувствительность, специфичность и точность (диаграмма 11).

Диаграмма 11. Диагностическая эффективность различных методов исследования в выявлении злокачественных образований молочных желез с высокой плотностью тканей



Из графика видно, что самым чувствительным методом (95%) исследования молочных желез оказалась контрастная маммография (CESM). Магнитно-резонансная томография незначительно уступала по чувствительности, показатели которой в нашем исследовании составили практически 90%. Самым низкочувствительным методом в выявлении злокачественных образований при плотной структуре молочной железы являлась традиционная рентгеновская маммография. Показатели чувствительности составили лишь 50%.

Самым специфичным методом также оказалась контрастная маммография (95%). Традиционная рентгеновская маммография, не смотря на низкую чувствительность, показала большую специфичность (86,9%), чем MPT молочных желез (83,3%).

Точность оказалась наиболее высокой для контрастной маммографии (CESM). Сравнимы по точности оказалась рентгеновская маммография (87,9%) и магнитно-резонансная томография (84,4%).

Важным критерием оценки эффективности методов исследования молочных желез является прогностическая ценность метода, показывающая насколько часто совпадает окончательный диагноз с предварительным заключением по результатам обследования.

Результаты, представленные на диаграмме 12, показывают, что самая низкая прогностическая ценность полученных результатов, как положительного, так и отрицательного у рентгеновской маммографии. Особое внимание отмечает на себя то, что положительный прогностический результат составляет всего 50%, что означает, что только половина положительных заключений оказываются верными.

Диаграмма 12. Показатели прогностических положительного и отрицательного результатов методов исследования молочных желез.

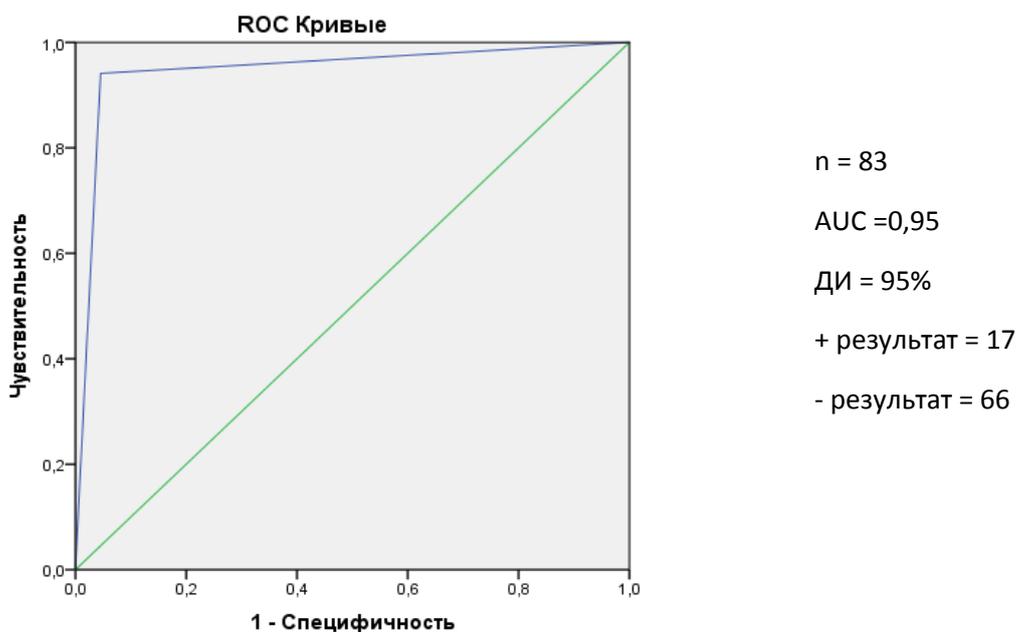


Контрастная маммография (CESM) показала высокие показатели прогностической ценности, сравнимые с данными магнитно-резонансная томография. Не прослеживается какой-либо значительной разницы между значениям отрицательной прогностической ценности для этих методов (90,1% и 91%), положительная прогностическая ценность была для контрастной маммографии (CESM) всего на 5% выше. Это означает, что с вероятностью 94% выявленные образования в категории BI-RADS 4 и BI-RADS 5 оказались злокачественными.

Дополнительно для построения кривых, независимых от объема выборки методов разделения групп по значению признака проведен ROC-

анализ на основе полученных ранее данных. На основании ROC-анализа на рисунках получены кривые, характеризующие эффективность выбранных методов исследования (рисунок 26).

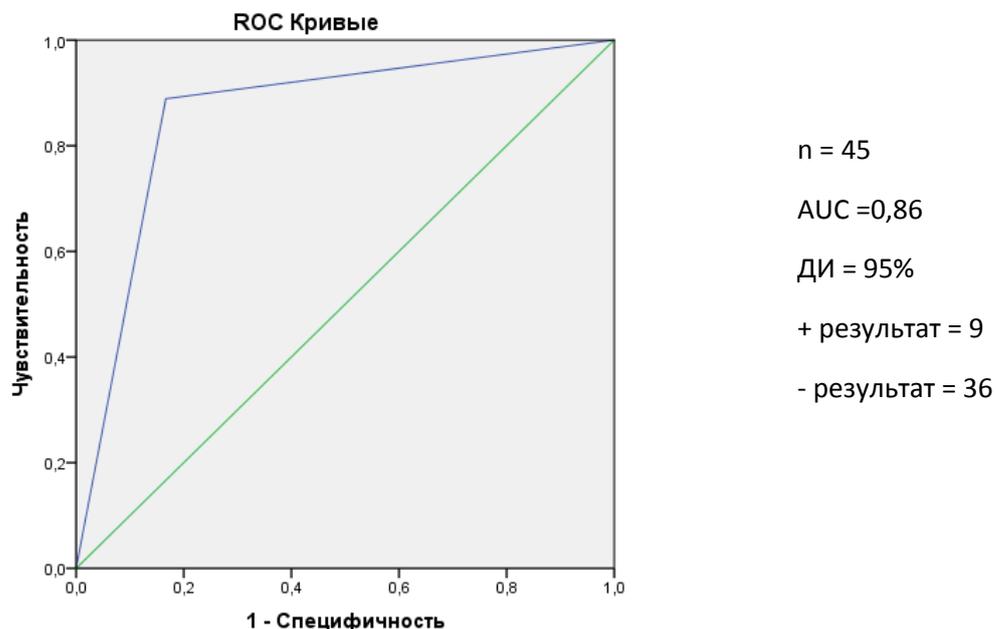
Рисунок 26. ROC-кривая, полученная по методу контрастной маммографии (CESM).



Данная кривая применяется для представления результатов с бинарным исходом, в нашем исследовании включены в анализ 2 значения результатов: пациентки с положительным диагнозом «рак», то есть подтвержденным морфологически, и отрицательным диагнозом, когда злокачественный процесс выявлен не был.

При анализе прогностической силы метода оценивалась площадь под кривой (AUC, area under curve), которая составила 0,95, что является высоким показателем, характеризующим эффективность метода.

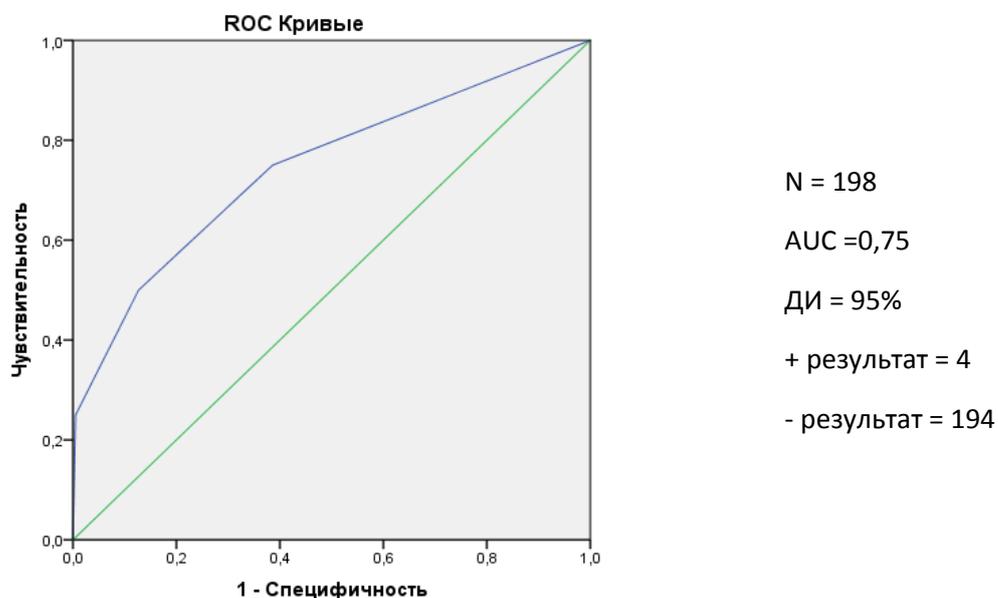
Рисунок 27. ROC-кривая, полученная по методу магнитно-резонансной томографии.



ROC-кривая для МРТ представлена на рисунке 27. Площадь под кривой (AUC) составила 0,86. Данный показатель также является очень высоким, незначительно уступает площади под кривой при контрастной маммографии (CESM), что говорит о несколько меньшей эффективности данного метода.

Площадь под кривой при ROC-анализе для рентгеновской маммографии (рисунок 28) оказалась минимальной (AUC = 0,75), что характеризовало этот метод как наименее прогностически ценный и диагностически эффективный.

Рисунок 28. ROC-кривая, полученная по методу рентгеновской маммографии.



3.5. Предложения по оптимизации алгоритмов обследования женщин с непальпируемыми образованиями у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез

При анализе полученных нами результатов, была выявлена высокая эффективность методики двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) в диагностике непальпируемых образований молочных желез с высокой плотностью тканей, что позволило оптимизировать алгоритм обследования женщин данной группы.

На схеме 1 представлен существующий диагностический алгоритм обследования женщин с непальпируемыми образованиями и высокой плотностью тканей молочных желез.

Из схемы видно, что женщинам до 35 лет на первом этапе проводится ультразвуковое исследование молочных желез. При возникновении спорных

диагнозов дополнительно назначается рентгеновская маммография и/или МРТ для уточняющей диагностики.

Женщинам после 35 лет для первичной диагностики выполняется рентгеновская маммография, при плотном фоне молочной железы обязательно дополняющаяся ультразвуковым исследованием. При сложных диагностических случаях для уточнения диагноза дополнительно назначается магнитно-резонансная томография.

Далее, в зависимости от конечной категории BI-RADS определяется тактика ведения пациентки: скрининговое наблюдение 1 раз в год, динамическое наблюдение через 3-6 месяцев, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) или core-биопсия под контролем УЗИ или стереотаксической приставки.

Учитывая сравнимые показатели эффективности контрастной маммографии (CESM) и МРТ при выражено меньшей длительности (6-7 минут и 40-60 минут) и стоимости (5 500 рублей и 14 500 рублей) исследований мы рекомендуем в большинстве случаев заменить МРТ на контрастную маммографию (CESM) для проведения дополнительно диагностики непальпируемых образований молочных желез (схема 2).

Выполнение контрастной маммографии (CESM) позволит сократить временные затраты на установление диагноза еще и благодаря возможности выполнения последующей core-биопсии на том же аппарате после установки стереотаксической приставки.

Применение магнитно-резонансной маммографии остается необходимым при сохранении спорных ситуаций после проведения контрастной маммографии (CESM). МР-маммография остается методом выбора у женщин с наличием силиконовых имплантов, затрудняющих рентгенологическое исследование молочных желез и снижающих его эффективность.

Большая эффективность контрастной маммографии (CESM) при сравнении с традиционной цифровой рентгеновской маммографией в диагностике непальпируемых образований у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез позволяет рекомендовать ее на этапе первичной диагностики у женщин старше 35 лет (схема 3).

Применение контрастной маммографии (CESM) для регулярного обследования молочных желез у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез повысит выявляемость ранних форм рака молочных желез, позволит избежать назначения ненужных биопсий, а в ряде случаев, и выполнения МРТ в качестве дополнительной диагностики, снижая таким образом временные и экономические затраты на установление окончательного диагноза.

Схема 1. Существующий диагностический алгоритм обследования женщин с высокой плотностью тканей молочных желез

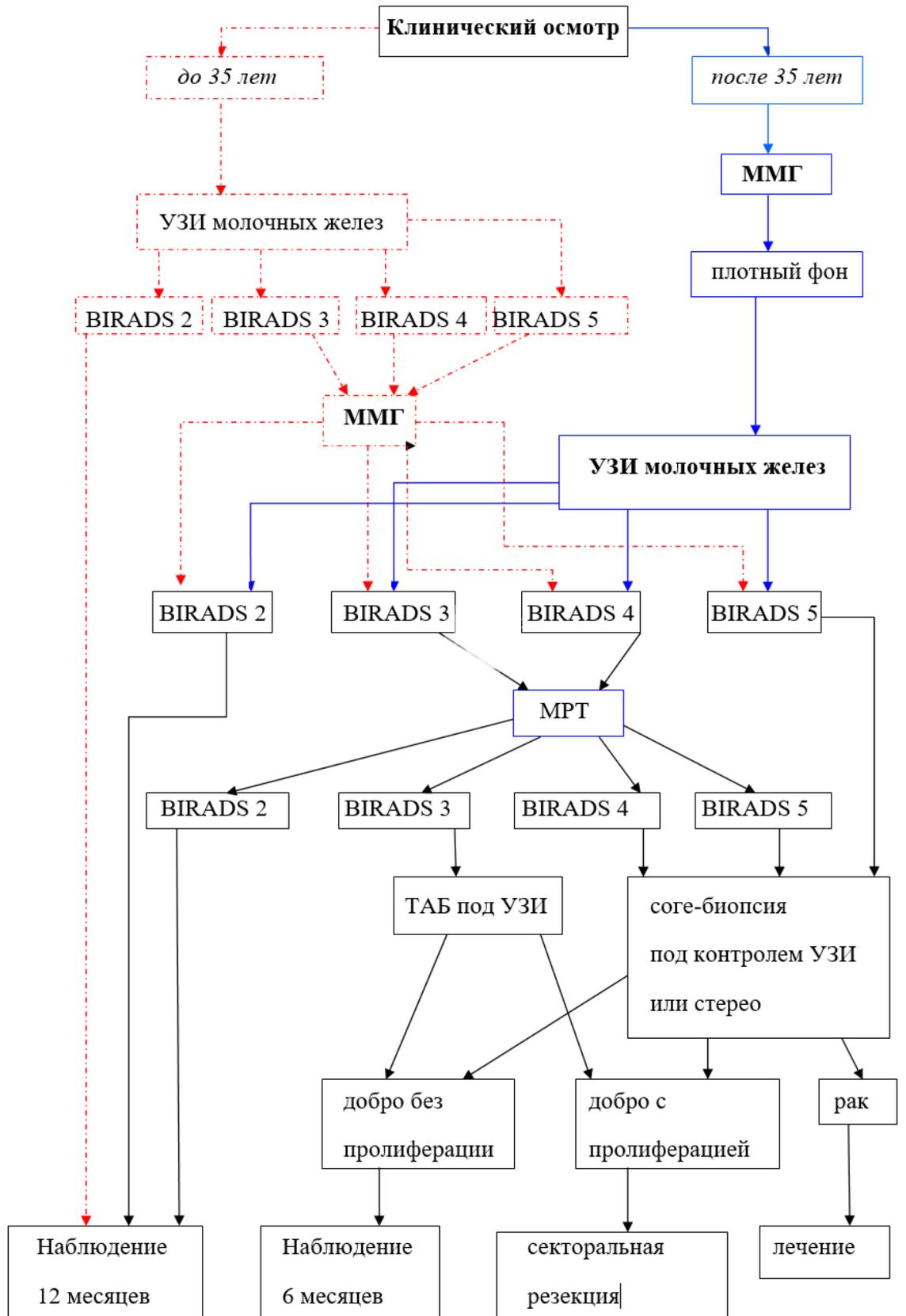
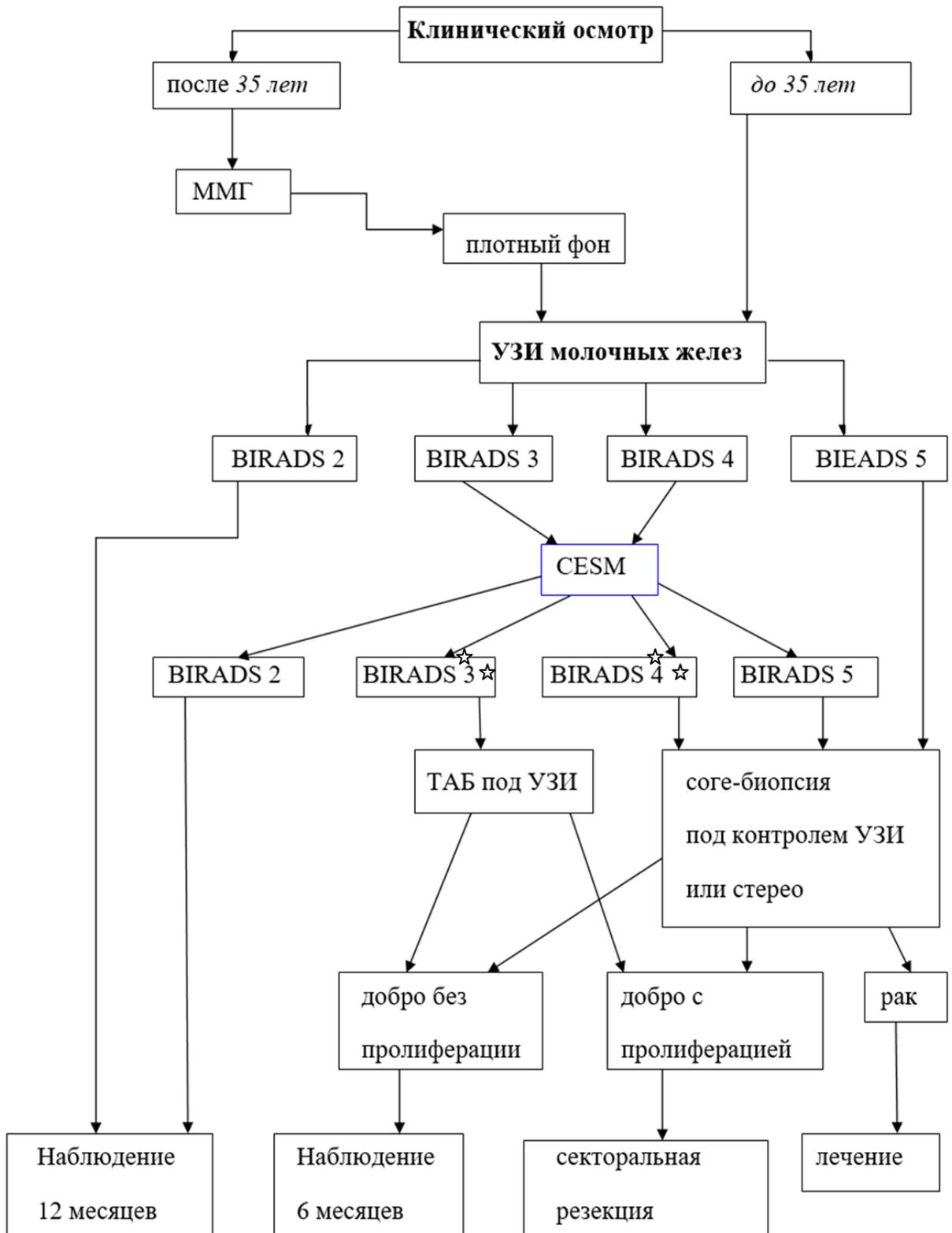
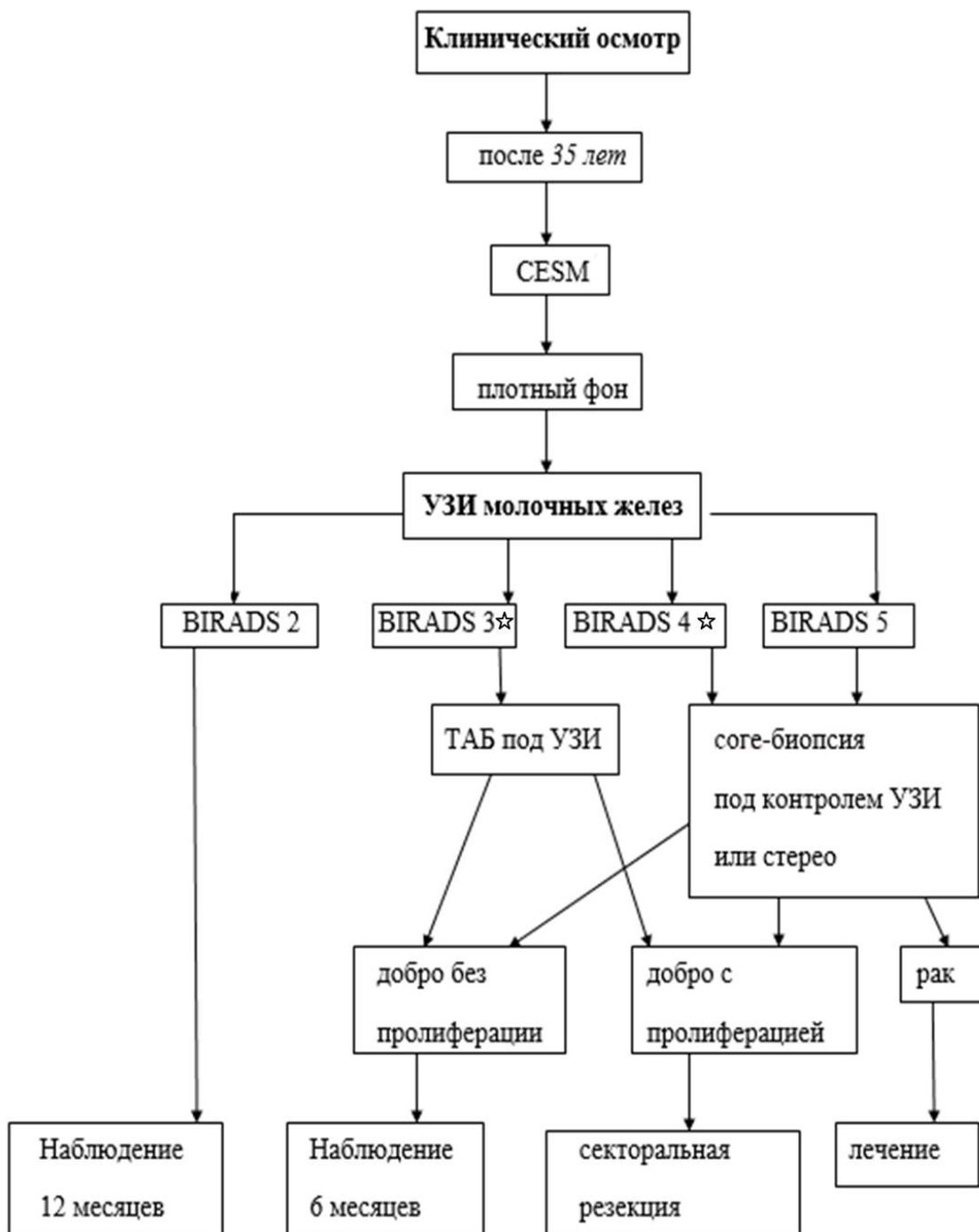


Схема 2. Оптимизированный алгоритм дополнительной диагностики заболеваний молочных желез с высокой плотностью тканей



☆ В качестве уточняющей диагностики возможно выполнение МРТ с ДКУ

Схема 3. Оптимизированный алгоритм первичной диагностики заболеваний молочных желез с высокой плотностью тканей.



☆ В качестве уточняющей диагностики возможно выполнение МРТ с ДКУ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы в структуре злокачественных заболеваний является ведущей онкологической патологией среди женского населения в России (20,9%). Ежегодный прирост заболеваемости составляет практически 2% в год. В структуре смертности женщин наибольший удельный вес также составляют злокачественные новообразования молочной железы (16,7%).

В последние 10-15 лет активно развивается диагностика заболеваний молочных желез. Тем не менее, больше трети РМЖ в России продолжают диагностироваться на III-IV стадиях заболевания. Причин тому множество, но одной из них, несомненно, является плотный фон молочных желез. Мнения ученых разнятся, некоторые считают плотный фон маской, за которой может скрываться начинающийся онкологический процесс. Другие рассматривают высокую плотность ткани железы как непосредственный фактор риска РМЖ. Так или иначе, железы с высокой плотностью требуют более тщательной диагностики, зачастую, с использованием дополнительных методов исследования и укороченных интервалов наблюдения.

Рентгеновская маммография продолжает оставаться самым доступным и распространенным методом исследования в маммологии, позволяя выявлять большую часть злокачественных образований на ранних стадиях. Переход с аналоговой маммографии на цифровую способствовал улучшению выявляемости РМЖ на ранних стадиях за счет улучшения качества изображения на снимках.

Ультразвуковая диагностика молочных желез в В-режиме с функциями ЦДК и эластографии эффективно используется в качестве метода выбора у женщин молодого возраста (до 35 лет) и при высокой плотности молочных желез.

Неотъемлемым методом дополнительной диагностики заболеваний молочных желез является МРТ с динамическим контрастным усилением. Оценка характера накопления контрастного вещества в образовании позволяет с высокой чувствительностью выявлять злокачественные образования молочных желез на ранних стадиях. Лишенный лучевой нагрузки и не ограниченный плотностью тканей, метод МРТ рекомендован к применению у женщин молодого возраста с высоким риском развития рака молочной железы или BRCA-ассоциированным раком в качестве скринингового.

Двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) является одной из последних разработанных методик исследования молочных желез. Преимуществом CESM является получение комбинированных изображений, показывающих наличие изменений, выявляемых на стандартных маммограммах (низкоэнергетический снимок) и накоплений контрастного вещества (субтракционный снимок).

В России данная методика только входит в практику и работ, посвященных эффективности контрастной маммографии (CESM) не было проведено. Зарубежные работы малочисленны, не существует работ, описывающих рентгенологическую семиотику выявленных изменений и каких-либо стандартизированных критериев оценки получаемых изображений с помощью данной методики. Это и стало предметом нашего научного поиска.

Целью исследования являлось повышение эффективности диагностики непальпируемых образований молочных желез с высокой плотностью тканей.

Для достижения данной цели нами были определены следующие задачи: разработать рентгенологическую семиотику доброкачественных и злокачественных заболеваний по данным двуэнергетической контрастной

спектральной маммографии (CESM); провести сравнительный анализ эффективности (чувствительности, специфичности и точности) рентгеновской маммографии, МРТ и двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез; оценить прогностическую ценность контрастной маммографии (CESM); оптимизировать алгоритм обследования женщин с непальпируемыми образованиями и высокой плотностью тканей молочных желез.

Для решения поставленных задач обследовано 1170 женщин с непальпируемыми образованиями и плотным фоном молочных желез, выявленным по данным маммографии.

Из этого числа женщин были отобраны 417 с категорией BI-RADS 3-4. Дополнительная диагностика в виде контрастной маммографии или МРТ выполнена 114 пациенткам (75 – контрастная маммография (CESM), 39 – МРТ).

Основная часть обследованных пациентов приходилась на возрастную группу 40-49 лет. В исследовании принимали участие только пациентки с непальпируемыми образованиями молочных желез и высокой плотностью тканей молочных желез (категория C-D по классификации BI-RADS ACR 2013). Всем больным, с итоговой категорией BI-RADS 3-4 по результатам комплексного обследования (рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования, контрастной маммографии (CESM) и/или МРТ) обязательно выполнялось морфологическое подтверждение диагноза. Окончательные диагнозы распределились следующим образом: порядка 50-60% всей патологии составила мастопатия. 30% составили доброкачественные изменения (кисты, фиброаденомы, фибросклероз и проч.) в группах контрастной маммографии CESM+УЗИ и МРТ+УЗИ и 40% в группе стандартных методов исследования. Злокачественный процесс был выявлен в

20% случаев в группах контрастной маммографии CЕСM+УЗИ и МРТ+УЗИ и 2% в группе стандартных методов диагностики.

Обзорную рентгеновскую маммографию проводили на цифровом рентгеновском маммографе системы Amulet (Fujifilm, Japan) с последующей передачей изображений на рабочие информационные станции врача, оборудованные программным обеспечением фирмы Vidar. Критериями оценки полученных изображений стала системы BI-RADS 5-го пересмотра (2013г) Американской коллегией радиологов, согласно которой в исследование отбирались пациентки с категорией плотности тканей молочных желез С и D.

Ультразвуковое исследование молочных желез выполнялось на аппаратах экспертного класса Siemens Acuson 2000 (Siemens AG, Germany) и Esaote MyLab™ Class C (Esaote SpA, Italy), оснащенных линейными мультислотными датчиками 8-13 МГц. Исследование проводилось в В-режиме с использованием цветового доплеровского картирования и эластографии.

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате Vantage ATLAS (Toshiba, Japan) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и с использованием поверхностной мамма-катушки.

Двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) выполнялась с использованием цифровой маммографической установки Senographe Essential GE Healthcare (General Electric, the USA) с обновленным программным обеспечением в стандартных проекциях после внутривенного болюсного введения контрастного препарата из расчета 1-1,5мл/кг массы тела пациентки. Полученные изображения также направлялись на рабочую станцию врача, оборудованную программным обеспечением фирмы Vidar.

На основе полученных изображений при выполнении двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) нами

был разработан стандартизированный протокол исследования, который включал в себя все варианты описания возможной патологии на двух комплектах снимков: низкоэнергетическом и субтракционном.

По выявленным изменениям согласно предложенному протоколу исследования была сформирована семиотическая картина для каждой встречаемой нами патологии.

Так, злокачественные процессы по данным контрастной маммографии (CESM) характеризовались наличием узлового образования, скоплениями микрокальцинатов или участками перестройки структуры на низкоэнергетическом изображении. Патологии на снимке низкой энергии могло не определяться вообще.

На субтракционном снимке в подавляющем большинстве случаев (82%) рак молочной железы характеризовался неравномерным накоплением контрастного вещества в очаге с неровными нечеткими контурами. Важным критерием в оценке патологического процесса являлась степень накопления. Для злокачественных процессов степень накопления контрастного вещества была высокой (avg 2111,66) или средней (avg 2076,83).

Признаками доброкачественного процесса было: на низкоэнергетических снимках образования с ровными четкими контурами, либо отсутствие таковых. На субтракционных снимках доброкачественные изменения в большинстве случаев (95,5%) характеризовались накоплением контрастного вещества в очагах с ровными четкими контурами, средней (avg 2076,83) или низкой (avg 2043,44) степени. В некоторых случаях накопления контрастного вещества не отмечалось.

Анализ результатов распределения выявленных изменений по категориям BI-RADS до и после назначения дополнительной диагностики показал, что применение контрастной маммографии (CESM) и МРТ повышало качество диагностики. Так, при выполнении контрастной

маммографии более половины (53,6%) случаев было перенесено в категорию BI-RADS 2 и не требовало выполнения биопсий. МРТ позволило перевести в категорию BI-RADS 2 порядка четверти обследованных женщин (24,5%).

Напротив, выявленная категория BI-RADS 5 по данным обоих методов исследования позволила выбрать вариант core-биопсии и ускорить, таким образом, установление окончательного диагноза.

При оценке эффективности методов было выявлено, что контрастная маммография (CESM) в данном исследовании обладает самыми высокими показателями чувствительности (94%), специфичности (95%) и точности (95%), сравнимыми с показателями магнитно-резонансной томографии (чувствительность (88,9%), специфичность (83,3%) и точность (84,4%). Отмечается незначительно меньшая специфичность МРТ в сравнении с контрастной маммографией (CESM) за счет большего количества ложноположительных заключений (6% при МРТ и 3% при CESM).

Двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM), наряду с высокой эффективностью, обладает и высокой прогностической ценностью (как положительной – 94%, так и отрицательной – 91%), превосходя традиционную рентгеновскую маммографию на 4,1% для положительного результата, и на 44% для отрицательного результата. Не выявлено значительной разницы в прогностической ценности контрастной маммографии (CESM) и МРТ.

Полученные результаты исследования не противоречат данным зарубежных авторов. Сравнение показателей эффективности методики двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) приведено в таблице 15.

Таблица 15. Сравнение показателей эффективности двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) с данными имеющихся исследований.

АВТОРЫ	Количество пациентов	чувствительность	специфичность	точность	Прогностическая ценность	
					PVP	PVN
Наши данные, 2017	75	94%	95%	95%	94%	91%
Lalji U.C. et al., 2016	199	96.9%	69,7%	-	-	-
Luczynska E. et al., 2015	118	93%	-	73%	74%	65%
Kamal M.R., 2015	168	89%	83,3%	-	-	-
Johalson M., 2014	52	96%	-	-	100%	-
Cheung Y.C. et al., 2014	89	92,7%	67,9%	85,8%	90%	-
Thibault F., et al., 2011	54	94%	89%	-	-	-
Diekmann F. et al., 2011	70	-	62%	-	-	-
Lewin et al., 2011	26	100%	86,7%	-	-	-

Как в исследованиях Dromain et al., Luczynska E. et al и Diekmann et al., Moro et al. так и в нашем исследовании было показано превосходство контрастной маммографии (CESM) над традиционной рентгеновской маммографией [55, 56, 96]. Подтверждают эти данные исследования Thibault F., et al, Lee-Felker SA., et al. и Hobbs MM et al. [75, 87, 144]

При анализе литературы, посвященной сравнительной оценке эффективности контрастной маммографии (CESM) и МРТ были выявлены две тенденции. По данным авторов Luczynska E. et al., Lobbes et al. контрастная маммография (CESM) превосходит по эффективности МРТ молочных желез [93, 97]. Показатели эффективности, полученные нами, скорее сравнимы с исследованиями Jochelson et al. и Thibault F., et al [77, 144], где чувствительность и точность равнозначны для обоих методов, и лишь специфичность контрастной маммографии незначительно выше.

Таким образом, двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) является высокоэффективной, простой в выполнении и экономически выгодной методикой диагностики заболеваний молочных желез. Позволяет оценить изменения в молочных железах как при обычной рентгеновской маммографии (низкоэнергетическое изображение), так и определить наличие патологических очагов кровотока (субтракционное изображение), повышает эффективность рентгенологического метода в выявлении непальпируемых образований у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез. Это дает основания для включения контрастной маммографии (CESM) в диагностический алгоритм взамен стандартной рентгеновской маммографии для женщин с высокой плотностью тканей молочных желез, а также в качестве метода выбора для проведения дополнительной диагностики в затруднительных случаях при выявленных образованиях, относящихся к категориям BI-RADS 3-4 вместо МРТ ввиду их равнозначности, но потенциально большей доступности и экономической выгоды CESM.

Ввиду высокой прогностической ценности методики, при отсутствии признаков злокачественности, применение контрастной маммографии (CESM) позволит избежать инвазивного вмешательства в пользу динамического наблюдения, тем самым уменьшая количество необоснованных биопсий, и в конечном итоге, приведет к снижению временных и экономических затрат на диагностику заболевания.

ВЫВОДЫ

1. По данным двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) злокачественные новообразования молочной железы в 94,2% случаев характеризуются неоднородными накоплениями контрастного препарата высокой (avg 2111,66) или средней (avg 2076,38) интенсивности в очагах неправильной формы с неровными нечеткими тяжистыми контурами. Доброкачественные новообразования в 95,5% случаев характеризуются однородным накоплением контрастного препарата в очагах с четкими ровными округлыми контурами средней (avg 2076,38) или низкой (avg 2043,44) интенсивности либо отсутствием контрастирования.

2. Контрастная маммография (CESM) в сравнении с традиционной рентгеновской маммографией обладает более высокой чувствительностью (94% и 50%, соответственно), специфичностью (95% и 88,7%, соответственно) и точностью (95% и 87,9%, соответственно).

3. Двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) сравнима с МРТ по чувствительности (94% и 88,9%, соответственно) и точности (95% и 84,4%, соответственно) и специфичности (95% и 83,3%, соответственно), что, в большинстве случаев, позволяет рекомендовать ее в качестве метода выбора для диагностики заболеваний молочной железы ввиду большей доступности и меньших экономических затрат.

4. Двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) обладает более высокой прогностической ценностью (как положительной – PVP 94%, так и отрицательной – PVN 91%) по сравнению с цифровой рентгеновской маммографией (PVP 86,9%,

PVN50%) и сравнима с МРТ (PVP 90,1%, PVN88,9%) у женщин с высокой плотностью молочной железы.

5. Выполнение двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) повысило эффективность рентгенологической диагностики заболеваний молочной железы на 7%, что дает основание для включения данной методики в алгоритм обследования женщин с непальпируемыми образованиями молочной железы с высокой плотностью тканей взамен традиционной рентгеновской маммографии и позволяет использовать ее в качестве уточняющей диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методика двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) высокоэффективна, проста в выполнении, легко воспроизводима и может применяться как в специализированных маммологических центрах, так и на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений, подразделений больниц и онкологических диспансеров, оборудованных соответствующими аппаратами.

2. Выполнение двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) показано как пациенткам с непальпируемыми образованиями (BI-RADS 3-4), выявленных стандартными методами диагностики, так и на первом этапе обследования женщин с высокой плотностью тканей молочной железы взамен традиционной рентгеновской маммографии.

3. Для описания изображений, полученных при двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) рекомендовано использовать стандартизированный протокол исследования с оценкой совокупности выявленных изменений на 2х снимках (низкоэнергетическом и субтракционном) с учетом разработанных семиотических критериев различных заболеваний молочной железы.

4. Высокая прогностическая ценность двуэнергетической контрастной спектральной маммографии (CESM) позволяет при наличии признаков доброкачественного процесса (BIRADS 2-3) в большем числе случаев ограничиться динамическим наблюдением без выполнения инвазивных процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буровик, И.А. Оптимизация мультиспиральной компьютерной томографии груди у больных с раком молочных желез / И.А. Буровик, А.А. Мелдо, А.В. Мищенко, С.А. Кулева, А.Б. Косичкина // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. - 4(7). – С. 52-56.
2. Бусько, Е.А. Значение соноэластографии в комплексной диагностике минимальных и непальпируемых форм рака молочной железы: автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.01.13 / Бусько Екатерина Александровна. – СПб., 2013.
3. Бухарин, Д.Г. Маммография в диагностике «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии: автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.01.12 / Бухарин Дмитрий Геннадьевич. – Томск, 2013.
4. Демшина, Т.Е. Роль и место радионуклидного метода исследования в диагностике злокачественных новообразований молочных желез: автореф. дис. канд.мед.наук : 14.01.13 / Демшина Татьяна Евгеньевна. – СПб., 2013.
5. Заболотская, Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии / М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2010. – С.256.
6. Зубарев, А.В. Эластография – инновационный метод поиска рака различных локализаций / А.В. Зубарев // Медицинский алфавит. – 2009. – 3(12). – С.16-21.
7. История создания контрастных средств для лучевой диагностики / Bayer Health Care // Медицинский алфавит. — 2009. — № 1. — С. 36-38.

8. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России». - 2017.
9. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России». - 2017.
10. Карпова, М.С. Алгоритм лучевой диагностики рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью: автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.01.12 / Карпова Мария Сергеевна. – М., 2015.
11. Ключкин, И.В. Эффективность ультразвукового скрининга рака молочной железы у больных фиброзно-кистозной болезнью / И.В. Ключкин [и др] // Казанский медицинский журнал. – 2009. - 90(2). – С. 220-222.
12. Корженкова, Г.П. Опыт использования цифровой маммографии / Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин // Радиология-Практика. – 2011. – 1. – С. 37-41.
13. Коробкина, В.А. Развитие контрастных препаратов для диагностики внутрипротоковых заболеваний молочных желез / В.А. Коробкина и Н.И. Рожкова // Лучевая диагностика и терапия. – 2014. – 315ю – С. 27-30.
14. Куликов Е.П. Непальпируемые опухоли молочных желез / Куликов Е.П., Загадаев А.П. // М.: «ГЭОТАР-медиа»ю - 2015. - С. 41-44.
15. Новиков, Н.Е. Контрастно усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности / REJR. – 2012. - №2(1). – С.20-28.

16. Павлова, Т.В. Томосинтез в дифференциальной диагностике непальпируемых образований молочных желез: автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.01.13 / Павлова Тамара Валерьевна. – М., 2015.
17. Подберезина, ЮЛ. МР-маммография в планировании объема хирургического лечения рака молочной железы: автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.01.13 / Подберезина Юлия Леонидовна. – М., 2011.
18. Рожкова, НИ. Современные технологии скрининга рака молочной железы / Н.И. Рожкова, В.К. Боженко // Вопросы онкологии. – 2009. - 55(4). – С. 495-500.
19. Рожкова, НИ. Контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (обзор) / Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, С.Б. Запирова, М.Л. Мазо, С.П. Прокопенко, О.Э. Якобс // Исследования и практика в медицине. – 2015. - 2(4). – С. 82-87.
20. Сергеев, П.В. Контрастные средства. / П.В. Сергеев, Н.К. Свиридов, Н.Л. Шимановский. – М.: Медицина, 1993. – 226с.
21. Серебрякова, С.В. Магнитно-резонансная семиотика рака молочных желез / С.В. Серебрякова, Г.Е.Труфанов, В.А. Фокин, Е.А.Юхно // ОЖРС. – 2009. - №3. – С. 20-25.
22. Серебрякова, С. В. Место магнитно-резонансной томографии в комплексной дифференциальной лучевой диагностике образований молочных желез / С.В. Серебрякова // Вестник Санкт-петербургского университета. - 2009. - № 2. – С. 120-130.
23. Серебрякова, С.В. Магнитно-резонансная семиотика фиброаденом молочной железы / С.В. Серебрякова, Г.Е.Труфанов, Е.А.Юхно // ОЖРС. – 2010. - №2. – С. 4-10.

24. Тамкович, С.Н. Современные методы диагностики рака молочной железы / С.Н. Тамкович, В.Е. Войницкий, П.П. Лактионов // Биомедицинская химия. – 2014. - 60(2). – С. 141-160.
25. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России». - 2011.
26. Чувашев, И.Р. МРТ диагностика заболеваний и опухолей молочных желез: : автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.01.19 / Чувашев Искандер Рамзиевич. – Казань, 2009.
27. Шершнева, М.А. Возможность ОФЭКТ/КТ в уточняющей диагностике узловых образований молочных желез / М.А. Шершнева, В.А. Солодкий, Е.В. Меских, Д.К. Фомин, Т.В. Шерстнева, Т.Р. Измайлов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2015. - №3 (15). – С. 1-26.
28. Afzal S. Usefulness of hook wire localization biopsy under imaging guidance for nonpalpable breast lesions detected radiologically / S. Afzal, G. Shafqat, H. Rehman // Int J Womens Health. – 2012. – 4. – P. 445–449.
29. Amioka A. Ability of contrast-enhanced ultrasonography to determine clinical responses of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy / Amioka A. [et al] // Jpn J ClinOncol. – 2016. - 46(4). – P. 303–309.
30. Alonzo-Proulx O. Reliability of automated breast density measurements / O. Alonzo-Proulx // Radiology. – 2015. - 275(2). – P. 366-376.
31. Backer J.A. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature / J.A. Backer, J.Y. Lo // Acad. Radiol. - 2011. - 18. – P. 1298-1310.

32. Bae S.M. Breast cancer detected with screening US: reason a not detection at mammography / S.M. Bae, W.K. Moon // Chang J Metal. Radiology. – 2014. - 270(2). – P. 369-377.
33. Bartella L., Morris E.A. Advanced in breast imaging: magnetic resonance imaging / L. Bartella, E.A. Morris // CurrOncol Rep. – 2006. -8. P. 7-13.
34. Bazzocchi M. Contrast-Enhanced Breast MRI in Patients with Suspicious Microcalcifications on Mammography: Results of a Multicenter Trial / M. Bazzocchi // AJR Am J Roentgenol. – 2006. - 186(6). – P. 1723-1732.
35. Berg W.A. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer / W.A. Berg // JAMA. – 2008. - 299(18). – P. 2151-2163.
36. Bluemke D.A. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy / D.A. Bluemke [et al] // JAMA. – 2004. - 292(22). – P. 2735-2742.
37. Blum K.S. Use of contrast-enhanced spectral mammography for intramammory cancer staging / K.S. Blum [et al] // Acad Radiol. – 2014. - 21(11). – P. 1363-1369.
38. Boone J.M. Dedicated breast CT: radiation dose and image quality evaluation / J.M. Boone [et al] // Radiology. – 2001. - 221(3). P. 657-67.
39. Boonlikit S. Comparison of mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography alone for breast cancer screening in asymptomatic women / S. Boonlikit // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2013. – 14. – P. 7731-7736.
40. Boys N.F. Mammographic sings as risk factors for breast cancer / N.F. Boys [et al] // Br O Cancer. – 1982. – 45. – P. 185-193.

41. Boyd N.F. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study / N.F. Boyd, J.W. Byng, R.A. Jong // J. Natl. Cancer Inst. – 1995. - 87(9). – P. 670-675.
42. Boyd N.F. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and prospects / N.F. Boys [et al] // Breast Cancer Research. – 2011. – 13. – P. 223-235.
43. Bowen S.L. Initial characterization of a dedicated breast PET/CT scanner during human imaging / S.L. Bowen [et al] // J Nucl Med. – 2009. - 50(9). – P. 1401–1408.
44. Broeders M. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies / M. Broeders // J Med Screen. – 2012. – 1. P. 14-25.
45. Burnside E.S. The ACR BI-RADS® Experience: Learning from history / E.S. Burnside // J Am Coll Radiol. – 2009. - 6(12). P. 851–860.
46. Busilacchi P. Has color Doppler a role in the evaluation of mammary lesions? / P. Busilacchi // J Ultrasound. – 2012. - 15(2). – P. 93-98.
47. Carney P.A. Association between time spent interpreting, level of confidence, and accuracy of screening mammography / P.A. Carney [et al] // American Journal of Roentgenology. – 2012. – 198. – P. 970-978.
48. Cheung Y.C. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography: enhancement analysis on BI-RADS 4 non-mass microcalcifications in screened women / Y.C. Cheung [et al] // PLoS ONE. – 2016. - 11(9). - e0162740.
49. Cheung Y.C. Clinical utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for breast microcalcifications without associated mass: a preliminary analysis / Y.C. Cheung [et al] // Eur Radiol. – 2016. - 26(4). – P. 1082-1089.

50. Ciatto S. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast cancer screening (STROM): a prospective comparison study / S. Ciatto [et al] // *Lancet Oncol.* – 2013. – 14. – P. 583-589.
51. Conroy S.M. Mammographic density and hormone receptor expression in breast cancer: the multiethnic cohort study / S.M. Conroy [et al] // *Cancer Epidemiol.* - 2011. - 35(5). – P. 448–452.
52. Dabbous F.M. Impact of a false-positive screening mammogram on subsequent screening behavior and stage at breast cancer diagnosis / F.M. Dabbous [et al] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2017 26(3):397-403.
53. Deepak G. Cortical Morphologic Features of Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Metastasis in Breast Cancer: In Vitro Sonographic Study / G. Deepak [et al] // *AJR.* – 2008. – 191. – P. 646–652.
54. Devolli-Disha E. Comparative accuracy of mammography and ultrasound in women with breast symptoms according to age and breast density / E. Devolli-Disha // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2009. - 9(2). – P. 131-136.
55. Diekmann F. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography / F. Diekmann [et al] // *Eur J Radiol.* – 2011. – 78. – P.112-121.
56. Dromain C. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study / Dromain C. // *Breast Cancer Res.* - 2012. - 3. – P. 1-19.
57. Du J. Correlation of real-time grey scale contrast-enhanced ultrasonography with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression for assessment of angiogenesis in breast lesion / J. Du [et al] // *J Ultrasound Med.* – 2008. - 27(6). – P. 821-831.

58. Ernst M.F. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review / M.F. Ernst, J.A.Roukema // *The Breast*. - 2002. - 11. - P.13–22.
59. Escalopa S. A systematic review of FDA-PET in breast cancer / S. Escalopa // *Med.Oncol*. - 2010. - 1. - P. 114-29.
60. Farrokh A. Evaluation of real-time tissue sono-elastography in the assessment of breast lesions: limitations of this method resulting from different histologic subtypes, tumor size and tumor localization ultrasound in medicine and biology / A.Farrokh, S. Wojcinski, F.Degenhardt // *Ultrasound Med Biol*. – 2013. - 39(12). – P. 2264-2271.
61. Fasching P.A. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics / P.A. Fasching [et al] // *Eur J Radiol*. – 2006. - 60(3). P. 398-404.
62. Freer P.E. Mammographic breast density: impact on breast cancer and implication for screening / P.E. Freer // *RadioGraphics*. – 2015. – 35. – P. 302-315.
63. Frank H.A. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography / H.A. Frank, F.M. Hall, M.L. Steer // *N Engl J Med*. – 1976. – 295. – P. 259–260.
64. Friedewaid R. Breast cancer screening with tomosynthesis and digital mammography / R. Friedewaid [et al] // *JAMA*. – 2014. - 311(24). – P. 2499-2507.
65. Gallowitsch H.J. Sentinel none SPECT/CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? / H.J. Gallowitsch // *Nuklearmedizin*. – 2007. - 46(6). – P. 252-256.
66. Georgen S.K. Characteristics of breast carcinomas missed by screening radiologists / S.K. Georgen [et al] // *Radiology*. – 1997. – 204. P. 131-135.

67. GLOBOCAN-2008 v 3.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. International agency for research on cancer [Эл. ресурс] / J. Ferlay, H. Shin, F. Bray et al. — Доступ: <http://globocan.iarc.fr.>)

68. Goddi A. Breast elastography: a literature review / A. Goddi, M. Bonardi, S. Alessi // J Ultrasound. – 2012. - 15(3). – P. 192–198.

69. Gold R.H. Radiologic history exhibit highlights from the history of mammography / R.H. Gold, L.W. Bassett, B.E. Widoff // RadioGraphics. – 1990. – 10. P.1111-1131.

70. Goldberg R.P. Preoperative localization of non-palpable breast lesions using a wire marker and perforated mammographic grid / R.P. Goldberg, F.M.Hall, M. Simon // Radiology. - 1983ю - 46. - P. 833–835.

71. Gram I.T. Percentage density, Wolfe's and Tabár's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer / I.T/ Cram [et al] // Breast Cancer Res. – 2005. - 7(5). – P. 854–861.

72. Elliott R. Initial experience with contrast enhanced digital mammography (SenoBright) — in a comprehensive clinical breast center / R. Elliott // Journal of Cancer Therapy. – 2017. – 8. – P. 146-154.

73. Hinton C.P. Mammographic parenchymal patterns: value ass predictor of hormone dependency and survival in breast cancer / C.P. Hinton // AJR Am Roentgenol. – 1985. – 144. – P. 1103-1107.

74. Ho J.M. Dense breasts: a review of reporting legislation and available supplemental screening options / J.M. Ho [et al] // AJR Am J Roentgenol. – 2014. - 203(2). – P. 449-456.

75. Hobbs M.M. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance / M.M. Hobbs // J Med Imaging Radiat Onco l. - 2015. - 59(3). P. 300-305.

76. Jochelson M.S. Bilateral contrast-enhanced dual-Energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma / M.S. Jochelson // *Radiology*. – 2013. - 266(3). – P. 743-751.
77. Jochelson M.S. Contrast-enhanced digital mammography / M. Jochelson // *Radiol Clin N Am*. – 2014. – 52. – P.609-616.
78. Ikeda D.M. The requisites: Breast imaging, third edition. / D.M. Ikeda, K.K. Miyake. – St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017.
79. Kaiser W.A. MR imaging of the breast: fastimaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observation / W.A. Kaiser, E. Zeitler // *Radiology*. - 1989. - 170(3) - P. 681-686.
80. Kato I. A nested case-control study of mammographic pattern, breast volume, and breast cancer / I. Kato // *Cancer Causes Control*. - 1995. 6. - P. 2833-2838.
81. Kevin C. O. Breast cancer screening for women at average risk 2015 guideline update from the American Cancer Society / C.O. Kevin [et al] // *JAMA*. – 2015. - 314(15). - P. 1599–1614.
82. Kuhl C.K. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study / C.K. Kuhl [et al] // *Lancet*. – 2007. - 370(9586). – P. 485-492.
83. Kwak J. Diagnosis of multifocal and multicentric breast cancers: Multimodality breast imaging and positive impact of computer-aided detection system for breast MRI / J. Kwak [et al]// *EPOS*. – 2013. – P 1-16.
84. Lam P.B. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with risk of breast carcinoma in Vermont / P.B. Lam // *Cancer*. – 2000. – 89. – P. 369-375.
85. Lalji U.C. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a

large multireader, multicase study / U.C. Lalji U.C. [et al] // Eur Radiol. - 2016. – 26(1). – P. 4371-4379.

86. Lang K. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study / K. Lang [et al] // Eur Radiol. – 2016. - 26(1). P. 184–190.

87. Lee-Felker S.A. [Newly Diagnosed Breast Cancer: Comparison of Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging in the Evaluation of Extent of Disease.](#) / Lee-Felker S.A. // Radiology. - 2017. - 26. - 161592.

88. Lerman H. Improved sentinel node identification by SPECT/CN in overweight patient with breast cancer / H. Lerman // J Nucl Med. – 2007. - 48(2). – P. 201-206.

89. Leborgne R. The breast in roentgen diagnosis / Raule Leborgne. - Impressora Uruguay, Montevideo, 1953.

90. Le-Petross H.T. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer / H.T. Le-Petross [et al] // Cancer. – 2011. - 117(17). - 3900-3907.

91. Lindfors K.K. Dedicated breast CT: Initial clinical experience. K.K. Lindfors [et al] // Radiology. – 2008. - 246(3). P. 725–733.

92. Lindfors K.K. Dedicated breast CT: the optimal cross sectional imaging solution? / K.K. Lindfors [et al] // Radiol Clin North Am. – 2010. - 48(5). P. 1043–1054.

93. Lobbes M.B.I. The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI / M.B.I. Lobbes [et al] // Journal of cancer. – 2015. - 6(2). P. 144-150.

94. Lord S.J. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer / S.J. Lord [et al] // Eur J Cancer. – 2007. - 43(13). – P. 1905-1917.

95. Loshkajian H. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) in a large scale breast cancer screening program. Preliminary clinical experience. / H. Loshkajian [et al] // ECR. - 2012. P. 1-29.

96. Łuczyńska E. Contrast-enhanced spectral mammography: comparison with conventional mammography and histopathology in 152 women / E. Luczynska [et al] // Korean J Radiol. – 2014. - 15(6). – P.689-696.

97. Łuczyńska E. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography / E. Łuczyńska [et al] // MedSciMonit. – 2015. - 12(21). – P. 1358-1367.

98. Łuczyńska E. Comparison of the mammography, contrast-enhanced spectral mammography and ultrasonography in a group of 116 patients E. Łuczyńska [et al] // Anticancer Res. - 2016. – 36(8). - P. 4359-4366.

99. Madjar H. Role of breast ultrasound for the detection and differentiation of breast lesions / H. Madjar // Breast Care (basel). – 2010. - 5(2). – P. 109–114.

100. Mahner S. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer / S. Mahner [et al] // Ann Oncol. – 2008. - 19(7). – P. 1249-1254.

101. Malur S. Primary research Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic

resonance mammography / Malur S. [et al] // Breast Cancer Res. – 2001. – 3. – P. 55–60.

102. Miyamoto Y. Efficacy of sonazoid (perflubutane) for contrast-enhanced ultrasound in the differentiation of focal breast lesions: phase 3 multicenter clinical trial / Miyamoto Y. [et al] // AJR Am J Roentgen. – 2014. - 202(4). – P. 400-407.

103. McCormack V.A. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis / V.A. Mc Cormack, dos I. Santos Silva // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. - 15(6). – P.1159-1169.

104. Morgan M.P. Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors? / M.P. Morgan, M.M. Cooke, G. McCarthy // Journal of mammary gland biology and neoplasia. – 2005. – 10(2). – P. 181-187.

105. Moy L. Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings? / L. Moy [et al] // AJR. – 2009. – 193, - 986-993.

106. Nakahara H. Dedicated breast CT: the optimal cross sectional imaging solution? / H. Nakahara // Radiat.Med. – 2002. – 20. P. 17-23.

107. National Cancer Institute (NCI). Cancer statistics. Retrieved Desember 23, 2016. Доступ: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

108. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2017. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017.

109. Neal C.H. Imaging of breast cancer – related changes after surgical therapy / C.H. Neal [et al] // AJR Am O Roentgenol. – 2014. - 202(2). – P. 675-683.

110. Nickson C. Tumor size at detection according to different measures of mammographic breast density / C. Nickson, A.M. Kavanagh // *J Med Screen.* – 2009. – 16. P.140–146.

111. Nolsoe C.P. International guidelines for contrast-enhanced ultrasonography: ultrasound imaging in the new millennium / C.P. Nolsoe, T. Lorentzen // *Ultrasonography.* – 2016. - 35(2). – P.89-103.

112. Olivas-Maguregui S. Importance of the preoperative evaluation of multifocal and multicentric breast cancer with magnetic resonance imaging in women with dense parenchyma / S. Olivas-Maguregui [et al]// *Rev Invest Clin.* – 2008. - 60(5). – P.382-9.

113. Park A.Y. The utility of MicroPure ultrasound technique in assessing grouped microcalcifications without mass on mammography / A.Y. Park [et al] // *JBrestCancer.* – 2016. - 19(1). – P. 83-86.

114. Performance measures for 3,603,832 screening mammography studies from 1996 to 2006 by age. Rockville, MD: National Cancer Institute; 2008. NCI-funded breast cancer surveillance consortium co-operative agreement.

115. Pinder S.E. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation / S.E. Pinder // *Mod Pathol.* – 2010. – 2. P. S8-13.

116. Pisano E.D. American College of Radiology Imaging Network Digital Mammographic Imaging Screening Trial: Objectives and Methodology / E.D.Pisano [et al] // *RSNA.* – 2005. – 236(2).

117. Pisano E.D. Diagnostic performance of digital versus film mammography in breast-cancer screening / E.D. Pisano [et al] // *N Engl J Med.* - 2005. - 17. - P. 1773–1783.

118. Pisano E.D. Diagnostic Accuracy of Digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST / E.D. Pisano [et al] // *Radiology.* – 2008. - 246(2). – P.376–383.

119. Rahbar G. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation / G. Rahbar [et al] // Radiology. – 1999. - 213(3). – P. 889-94.
120. Remedios Denis. Europeansurveyonimagingreferralguidelines / Denis Remedios [et al] // Insights Imaging. – 2014. – 5. – P.15–23.
121. Sacchetto D. Mammographic density: comparison of visual assessment with full automatic calculation on a multivendor dataset / D. Sacchetto // EurRadiol. – 2016. – 26. – P. 175-183.
122. SardanelliF. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard / F. Sardanelli [et al]// American Journal of Roentgenology. -2004. – 183. – P. 1149-1157.
123. Schwartz G.F. Clinicopathologic correlations and significance of clinically occult mammary lesions / G.F. Schwartz, S.A. Feig, A.S. Patchefsky // Cancer. - 1978. - 41. - P. 1147–1153.
124. Sergieva S. SPECT/CT in breast cancer / S. Sergieva [et al] // ArchOncol. – 2012. - 20(3-4). – P.127-31.
125. Sergieva S. Clinical application of SPECT/CTN in breast cancer. / S. Sergieva [et al] // Archin cancer Res. - 2015. - 1.3. P. 1-6.
126. Shapiro S. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography methodology and early observations / Shapiro S., Strax P., Venet L // JAMA. – 1966. - 195(9). – P. 731-738.
127. Shapiro S. Review: Periodic Screening for Breast Cancer: The Health Insurance Plan Project and Its Sequelae, 1963-1986 / S. Shapiro [et al] // Journal of Public Health Policy. – 1989. – 3. – P. 405-407.
128. Silverstein M.J. Hooked-wire directed breast biopsy and overpenetrated mammography / M.J. Silverstein [et al] // Cancer. - 1987. - 59. -P. 715–722.

129. Sickles E.A. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers / E.A. Sickles // AJR Am O Roentgenol. – 1988. – 146. – P.661-663.
130. Sim L.S. Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. / L.S. Sim, J.H. Hendriks, S.M. Fook-Chong // Ann Acad Med Singapore. - 2004. - 33(5). - 600-606.
131. Skaane P. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma / P. Skaane, K. Engedal // AJR Am J Roentgenol. – 1998. - 170(1). – P.109-114.
132. Smith R.A. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? / R.A. Smith [et al] // Radiol Clin North Am. – 2004. - 42(5). – P. 793-806.
133. Sprague B.L. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States / B.L. Sprague [et al] // J Natl Cancer Inst. – 2014. - 106(10). – P. 1-6.
134. Stolben F. High-frequency breast ultrasound for the detection of microcalcifications and associated masses in BI-RADS 4a patients / F. Stolben [et al] // AnticancerRes. – 2011. - 31(8). – P. 2575-2581.
135. Tabar L. Mammographic parenchymal patterns: risk indicator for breast cancer / L. Tabar, P.B. Dean // JAMA. – 1982. – 247. – P. 185-189.
136. Tabár L. Beyond randomized controlled trials. Organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality / L. Tabar [et al] // Cancer. – 2001. – 91. – P. 1724–31.
137. Tabar L. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: Support for breast cancer mortality as an end point / L. Tabar, S. Duffy, M.F. Yen // J Med Screen. – 2002. – 9. – P. 159–162.
138. Tate J.J.T. X-ray and ultrasound localization of non-palpable breast lesions and difficulties in management / J.J.T. Tate [et al] // Journal of the Royal Society of Medicine // - 1987. - 80.

139. The American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System® (BI-RADS®). Reston, Va: American College of Radiology; 1992.
140. The American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). 2013.
141. Tingberg A. Digital mammography and tomosynthesis for breast cancer diagnosis / A. Tingberg, S. Zachrisson // *Expert. Opinion. Med. Diagn.* - 2011. - 5(6). – P. 517-526.
142. Tingberg A. Breast cancer screening with tomosynthesis – initial experiensis / A. Tingberg // *Rad Protect Dosimetry.* - 2011. - 147(1-2). – P. 180-183.
143. Tinnemans J.G. Treatment and survival of female patients with nonpalpable breast carcinoma / J.G. Tinnemans [et al.] // *Ann Surg.* - 1989. - 209(2). - P. 249-53.
144. Thibault F. Contrast-enhanced spectral mammography: better than MRI? / F. Thibault [et al] // *European Journal of Radiology.* – 2012. – 8. – P. 162-164.
145. Van Steen A. Short history of mammography: a Belgian perspective / A. Van Steen, R. Van Tiggelen // *JBR–BTR.* – 2007. – 90. = P. 151-153.
146. Vassiou K. Characterization of breast lesion with contrast-enhanced MR multimodal morphological and kinetic analysis: comparison with conventional mammography and high-resolution ultrasound / K. Vassiou [et al] // *Eur J Radiol.* – 2009. - 70(1). – P. 69-76.
147. Uematsu T. Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer / T. Uematsu // *Breast Cancer Res Treat.* – 2008. - 112(3). – P. 461-74.

148. Wald N.J. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening / N.J. Wald [et al] // *BMJ*. – 1995. - 4. – P. 1189-1193.
149. Warner E. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer / E. Warner [et al] // *Ann Intern Med*. – 2008. - 148(9). – P. 671-679.
150. Waugh S.A. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer / S.A. Waugh [et al] // *Eur Radiol*. – 2016. – 26. – P. 322-330.
151. Weigel S. Calcifications in digital mammographic screening: improvement of early detection of invasive breast cancers / S. Weigel [et al] // *Radiology*. – 2010. - 255(3). - P. 738-45.
152. Wolfe J.N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer / J.N. Wolfe // *AJR Am O Roentgenol*. – 1976. - 126(6). – P. 1130-1137.
153. World cancer declaration Progress Report 2016 Image of Sanchia Aranda: © Cancer Council Australia
154. Wu Y. PET characteristics of a dedicated breast PET/CT scanner prototype / Y. Wu [et al]. // *Phys Med Biol*. – 2009. - 54(13). P. 4273–4287.
155. Yang T.J. Prognostic implication of patients mammographically occult, early stage breast cancer / T.J. Yang // *Yale Medicine Thesis Digital Library*. Paper 1606, 2011.
156. Yankaskas B.C. Association of recall rates with sensitivity and positive predictive values of screening mammography / B.C. Yankaskas [et al] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2001. - 177(3). – P. 543–549.